



UNIVERSIDADE
LUSÓFONA

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DE DIFERENTES TÉCNICAS
ANESTÉSICAS NO RATIO NEUTRÓFILO-LINFÓCITO EM
PACIENTES ONCOLÓGICOS**

Dissertação apresentada a provas públicas para a obtenção do grau de mestre em Medicina Veterinária, orientada pelo Professor Doutor Lénio Bruno Martins Ribeiro e Professor Doutor Joaquim Henriques.

Catarina Alexandra Flores Neves, nº 21901244

2025



UNIVERSIDADE
LUSÓFONA

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DE DIFERENTES TÉCNICAS
ANESTÉSICAS NO RATIO NEUTRÓFILO-LINFÓCITO EM
PACIENTES ONCOLÓGICOS**

VERSÃO FINAL

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona, Centro Universitário de Lisboa, no dia 19/02/2025, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação n.º: 96/2025, de 07 de fevereiro, com a seguinte composição:

Presidente: Professor Doutor Eduardo Marcelino por delegação da Professora Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Professor Doutor João Manuel Cardoso Martins

Orientador: Professor Doutor Lénio Bruno Martins Ribeiro

Este trabalho também foi orientado pelo Professor Doutor Joaquim Henriques.

Catarina Alexandra Flores Neves, nº 21901244

2025

Agradecimentos

Ao longo destes seis anos, existiram várias pessoas às quais agradeço, por acreditarem, por me ajudarem e ensinarem ao longo de todo o meu percurso académico. A todas elas, obrigada.

À Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, e a todos os docentes que sempre se prestaram para ajudar, esclarecer qualquer dúvida e me incentivaram para ser uma profissional melhor.

Ao Hospital Veterinário do Atlântico e a toda a sua equipa profissional, agradeço todo o ensinamento que me prestaram ao longo do estágio. Obrigada pela paciência, pelo profissionalismo e por me acolherem naquela que é a vossa dinâmica diária. Aos meus colegas de estágio, pela ajuda na recolha dos dados para esta tese, em especial à Inês Jerónimo.

Ao meu orientador, Professor Doutor Lénio Ribeiro, que no terceiro ano de faculdade se deparou com a adversidade de lecionar apenas em formato online e conseguiu transmitir o seu conhecimento e o seu interesse em anestesia para a minha pessoa, realçando apenas o bom professor e orador que é. Obrigada por toda a ajuda e acompanhamento que me tem dado na escrita desta dissertação.

Ao meu co-orientador, Professor Doutor Joaquim Henriques, pelo interesse em colaborar nesta dissertação, por ser um excelente profissional, e por ajudar a desenvolver o meu interesse por oncologia.

Aos meus pais, por me darem a oportunidade de realizar o meu sonho, por acreditarem em mim e nas minhas capacidades e por me apoiarem sempre que preciso. Aos meus avós, que sempre celebraram as minhas vitórias como se fossem as deles.

Aos meus amigos de sempre, em especial à Susana, Sanona e Manso, pelo crescimento conjunto, pela compreensão, paciência e amizade incondicional. Obrigada por terem sempre uma palavra de apoio.

Aos “Miguxos”, pela companhia nestes seis anos de curso, pelos trabalhos em conjunto e pelas aulas práticas, em especial à Ana e à Mariana por serem um apoio incondicional ao longo deste curso. Obrigada também à Catarina, a minha companheira de estudo tardio e com quem tirava todas as minhas dúvidas, *“O curso não se faz sozinho”*.

Ao meu namorado Diogo, que sempre acreditou nas minhas capacidades, que sempre me apoiou e demonstrou empatia pelo meu percurso, que conversou comigo sobre todos os assuntos de veterinária, que sempre compreendeu que eu não poderia seguir outro caminho profissional e apoiou todas as minhas decisões. O meu maior obrigada.

Às minhas gatas, Kitty e Nikita, que estiveram presentes nas aulas online e nas minhas sessões de estudo.

Resumo

O ratio neutrófilo-linfócito é um biomarcador de resposta inflamatória e imunitária, refletindo diversas condições clínicas, nomeadamente a resposta ao stress cirúrgico e o processo inflamatório tumoral. Atualmente, este parâmetro hematológico é um tema que se encontra em estudo na área médico-veterinária.

O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito de diferentes técnicas anestésicas no ratio neutrófilo-linfócito, em pacientes veterinários oncológicos, recorrendo à medição dos parâmetros hematológicos em 14 cães, no período pré-cirúrgico e pós-cirúrgico, calculando o ratio neutrófilo-linfócito. Os casos foram divididos em dois grupos, um grupo de anestesia geral e outro grupo com recurso a anestesia loco regional, tendo sido recolhidos os dados da monitorização anestésica perioperatório. Realizou-se a caracterização da amostra, a análise estatística descritiva no software SPSS IBM e o teste de Wilcoxon.

Os principais resultados obtidos demonstraram que 79% dos casos apresentavam o ratio neutrófilo-linfócito superior a 3 e que existia uma diferença significativa na variação do ratio neutrófilo-linfócito na totalidade da amostra ($p=0,048$), porém essa diferença não se verificava no grupo de anestesia geral ($p=0,123$) nem no grupo de anestesia loco regional ($p=0,249$). Devido ao número reduzido de casos, não é possível afirmar que não existe diferença entre o uso de técnicas loco regionais e o uso exclusivo de anestesia sistémica.

Palavras-chave: ratio neutrófilo-linfócito, inflamação, anestesia, cirurgia, oncologia

Abstract

The neutrophil-lymphocyte ratio is a biomarker of the inflammatory and immune response, reflecting various clinical conditions, such as the response to surgical stress and the inflammatory tumour process. Currently, this haematological parameter is being studied in the veterinary medical field.

The aim of this study was to assess the effect of different anaesthetic techniques on the neutrophil-lymphocyte ratio in cancer patients, by measuring haematological parameters in 14 dogs in the pre-surgical and post-surgical periods and calculating the neutrophil-lymphocyte ratio. The cases were divided into two groups, a general anaesthesia group and a locoregional anaesthesia group, and perioperative anaesthetic monitoring data was collected. The sample was characterised and descriptive statistics were analysed using SPSS IBM software and the Wilcoxon test.

The main results obtained showed that 79% of the cases had a neutrophil-lymphocyte ratio of more than 3, there was a significant difference in the variation of the neutrophil-lymphocyte ratio in the entire sample ($p=0,048$) but there was no such difference in the general anaesthesia group ($p=0,123$) or in the locoregional anaesthesia group ($p=0,249$). Due to the small number of cases, it is not possible to state that there is no difference between the use of locoregional techniques and the exclusive use of systemic anaesthesia.

Keywords: neutrophil-lymphocyte ratio, inflammation, anaesthesia, surgery, oncology

Abreviaturas

AG – Anestesia geral

AGR – Ratio albumina-globulina, do inglês *albumin to globulin ratio*

ALR – Anestesia Locorregional

APC's – Células apresentadoras de antígeno, do inglês *antigen presenting cells*

ASA – Do inglês *American Society of Anesthesiologists physical status classification*

DFS – Tempo de sobrevida livre de doença, do inglês *disease-free survival*

DOR – Recetores de opióides δ , incluindo os subtipos $\delta 1$, $\delta 2$, do inglês *delta opioid receptor*

ECG - Eletrocardiograma

EDTA - Ácido etilenodiamina tetra-acético, do inglês *Ethylenediamine tetraacetic acid*

F – Sexo feminino

FC – Frequência cardíaca

FiO₂ – Fração inspirada de oxigénio

FMV-ULHT – Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

FR – Frequência respiratória

GABA – Neurotransmissor ácido gama-aminobutírico

IFN- γ – Interferão- γ , citoquina

IL-1, IL-6 – Interleucina-1 e Interleucina-6, respetivamente, libertadas pelos neutrófilos

IL-2 – Interleucina-2, libertada pelos linfócitos CD4⁺

IL-4, IL-10 – Interleucina-4 e Interleucina-10, respetivamente, libertadas pelos linfócitos CD4⁺

IL-17- Interleucina-17, libertada pelos macrófagos

IM – Via intramuscular

IV – Via endovenosa

KOR – Recetores de opióides κ , incluindo os subtipos $\kappa 1$, $\kappa 2$, $\kappa 3$, do inglês *kappa opioid receptor*

M – Sexo masculino

MHC – Complexo principal de histocompatibilidade, do inglês *major histocompatibility complex*

MOR – Recetores de opióides μ , incluindo os subtipos $\mu 1$, $\mu 2$ e $\mu 3$, do inglês *mu opioid receptor*

NETs – Rede extracelular de neutrófilos, do inglês *neutrophil extracellular traps*

NK – Células *Natural Killer*, do inglês *Natural Killer cells*

NLR – Ratio neutrófilo-linfócito, do inglês *neutrophil to lymphocyte ratio*

NOR – Recetores nociocetivos dos opióides, do inglês *nociception opioid receptor*

NSCLC - Tumores pulmonares de não pequenas células, do inglês *non- small cell lung cancer*

OS – Tempo de sobrevida, do inglês *overall survival*

OVE - Ovariectomia

OVH - Ovariohisterectomia

PAD – Pressão arterial diastólica

PAM – Pressão arterial média

PAS – Pressão arterial sistólica

PGE2 – Prostaglandina E2, libertada pelos macrófagos

PLR - Ratio plaqueta-linfócito, do inglês *platelet-lymphocyte ratio*

PMN's – Células leucocitárias polimorfonucleares, do inglês *polymorphonuclear leukocytes*

ROS – Espécies reativas de oxigénio libertadas pelos neutrófilos, do inglês *reactive oxygen species*

SIRS - Síndrome de resposta inflamatória sistémica, do inglês *systemic inflammatory response*

SNC – Sistema nervoso central

SNP – Sistema nervoso periférico

SpO₂ – Saturação de oxigénio na hemoglobina periférica

SRD – Cão sem raça definida

TAM's – Macrófagos associados ao tumor, do inglês *tumor-associated macrophages*

TAN's – Neutrófilos associados ao tumor, do inglês *tumor-associated neutrophils*

TAP – Bloqueio do plano transversal do abdómen, do inglês *Transversus abdominis plane block*

Th1, Th2 – Células T helper 1 e Células T helper 2, respetivamente

TNF- α – Fator de necrose tumoral-alfa, do inglês *tumor necrosis factor alfa*

TRC – Tempo de repleção capilar

VEGF - Fator de crescimento vascular endotelial, do inglês *vascular endothelial growth factor*

ZOR – Recetores de opióides - ζ , do inglês *zeta opioid receptor*

Índice Geral

1. Casuística de estágio	13
2. Introdução.....	17
2.1. Ratio neutrófilo-linfócito (NLR)	18
2.1.1. Imunidade inata pela ação dos neutrófilos	20
2.1.2. Imunidade adaptativa pela ação dos neutrófilos e linfócitos.....	21
2.2. Resposta imunitária à carcinogénese.....	22
2.3. Resposta imunitária à cirurgia oncológica	25
2.4. NLR pré-cirúrgico e NLR pós-cirúrgico	27
2.5. Relevância do NLR em pacientes oncológicos	28
2.6. O comportamento do NLR nos diferentes tipos de tumor.....	30
2.6.1. Tumores sólidos.....	30
2.6.1.1. Tumores da tiróide.....	30
2.6.1.2. Carcinoma mamário	31
2.6.1.3. Carcinoma hepatocelular	31
2.6.1.4. Carcinoma das células escamosas	32
2.6.1.5. Carcinoma das células basais pulmonar	32
2.6.1.6. Melanoma oral.....	32
2.6.1.7. Sarcoma de tecidos moles	33
2.6.2. Mastocitoma	33
2.7. A relação entre o processo anestésico e o paciente oncológico.....	34
2.7.1. Efeitos dos fármacos anestésicos em pacientes oncológicos	35
2.7.1.1. Dexmedetomidina ($\alpha 2$ agonista)	35
2.7.1.2. Opióides.....	36
2.7.1.3. Benzodiazepinas (Midazolam)	37
2.7.1.4. Propofol	38
2.7.1.5. Agentes voláteis (Isoflurano, Sevoflurano)	38

2.7.1.6. Lidocaína e Ropivacaína	39
2.7.2. Anestesia locorregional	40
2.8. Objetivo do estudo.....	41
3. Materiais e Métodos	42
3.1. Parâmetros hematológicos.....	42
3.2. Protocolo anestésico	43
3.3. Monitorização anestésica	44
3.4. Análise estatística	44
4. Resultados	45
4.1. Caracterização da amostra do estudo	45
4.2. Análise estatística descritiva.....	47
4.3. Comparação dos valores do NLR pré-cirúrgico e do NLR pós-cirúrgico	49
5. Discussão de resultados.....	50
6. Conclusão	55
Bibliografia.....	56

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Representação gráfica da frequência da autora aos respetivos turnos, em percentagem	13
Gráfico 2 - Representação dos horários frequentados pela autora, em percentagem	14
Gráfico 3 – Representação das áreas acompanhadas pela autora em percentagem .	14
Gráfico 4 – Gráfico box-plot representativo da distribuição dos valores do NLR pré-cirúrgico e pós-cirúrgico na totalidade da amostra.	48
Gráfico 5 – Gráfico box-plot representativo da distribuição dos valores do NLR pré-cirúrgico e pós-cirúrgico nos diferentes grupos de estudo. Grupo AG, Anestesia geral. Grupo ALR, Anestesia Locorregional.	48

Índice de Figuras

Figura 1 - Relevância clínica do NLR. DCV, doenças cardiovasculares. OS, tempo de sobrevida. DFS, tempo de sobrevida livre da doença (Adaptado de Alexa <i>et al</i> , 2024)....	19
Figura 2 – Representação do pool medular (Adaptado de Rosales, 2020; Teuben et al, 2022)	20
Figura 3 - Resposta ao stress cirúrgico. TAN's, neutrófilos associados ao tumor. NK, células <i>natural killers</i> (Adaptado de Ramirez & Cata, 2021)	25

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Resumo da relação do ratio neutrófilo-linfócito com o tipo de tumor. ...	29
Tabela 2 - Agentes anestésicos e a sua ação sobre os neutrófilos (Adaptado de Alexa <i>et al</i> , 2024; Kulińska <i>et al</i> , 2023)	34
Tabela 3 - Agentes anestésicos e o seu possível <i>outcome</i> oncológico em diversos tipos de tumor na medicina humana (Adaptado de Alam <i>et al</i> , 2021; Ramirez & Cata, 2021)	35
Tabela 4 - Protocolo anestésico aplicado ao grupo AG neste estudo. IM, via intramuscular. IV, via endovenosa.	43
Tabela 5 - Protocolo anestésico aplicado ao grupo ALR neste estudo. IM, via intramuscular. IV, via endovenosa.	43
Tabela 6 - Informações sobre os cães incluídos no estudo. SRD, sem raça definida. F, fêmea. M, macho. -, Sem bloqueio loco regional.	45
Tabela 7 – Histologia dos tumores e valores do NLR pré-cirúrgico e pós-cirúrgico dos cães inseridos no estudo.	46
Tabela 8 - Análise descritiva do NLR pré-cirúrgico e do NLR pós-cirúrgico da amostra total	47
Tabela 9 - Análise descritiva do NLR pré-cirúrgico e do NLR pós-cirúrgico do grupo AG. AG, Anestesia Geral.	47
Tabela 10 - Análise descritiva do NLR pré-cirúrgico e do NLR pós-cirúrgico do grupo ALR. ALR, Anestesia Locorregional.....	47
Tabela 11 – Análise da significância estatística pelo teste de Wilcoxon.....	49

(Página propositadamente deixada em branco)

1. Casuística de estágio

O estágio curricular da autora foi realizado no Anicura Hospital Veterinário do Atlântico, entre setembro de 2023 e março de 2024, sob a orientação do Professor Doutor Lénio Ribeiro e do Professor Doutor Joaquim Henriques.

Durante o período de estágio, existia uma rotação tanto de turnos (manhã, intermédio, tarde e noite), como de áreas (Medicina Interna e Imagiologia, Oncologia, Internamento, Cirurgia Geral, Cirurgia Minimamente Invasiva e Ortopédica e Cirurgia Oncológica).

O turno da manhã era realizado das 08:30 às 16:30 ou das 09 às 17 horas (dependente da área correspondente), o turno intermédio era realizado das 11 horas às 19 horas, o turno de tarde era realizado das 14 horas às 22 horas e o turno de noite era realizado desde das 20 horas do dia até às 09 horas do dia seguinte. A frequência da autora a cada turno e horário encontra-se descrita no gráfico 1 e no gráfico 2, respetivamente.

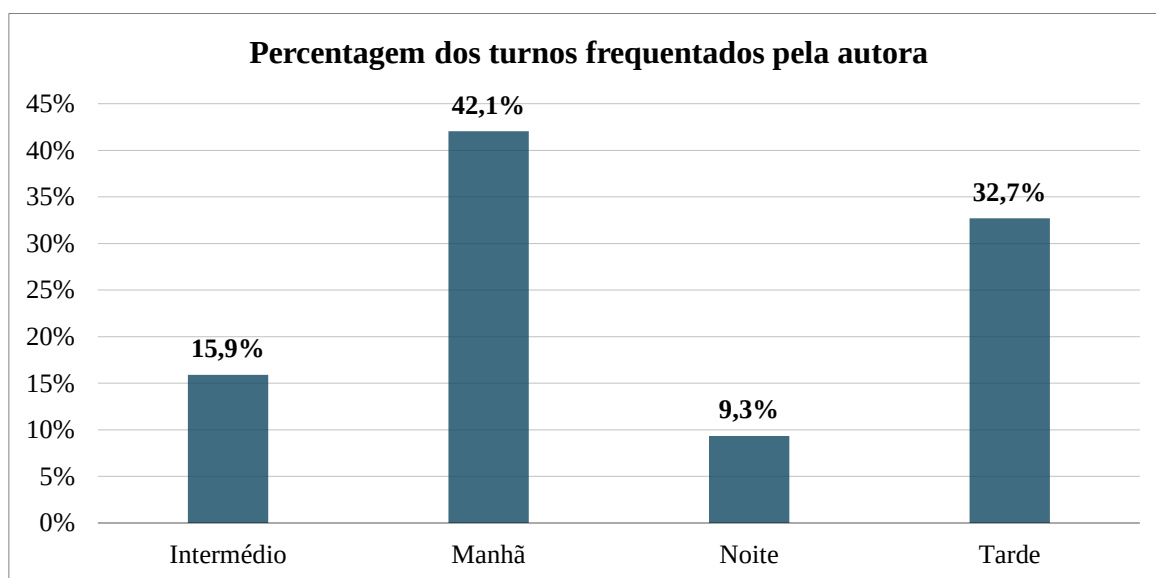


Gráfico 1 - Representação gráfica da frequência da autora aos respetivos turnos, em percentagem

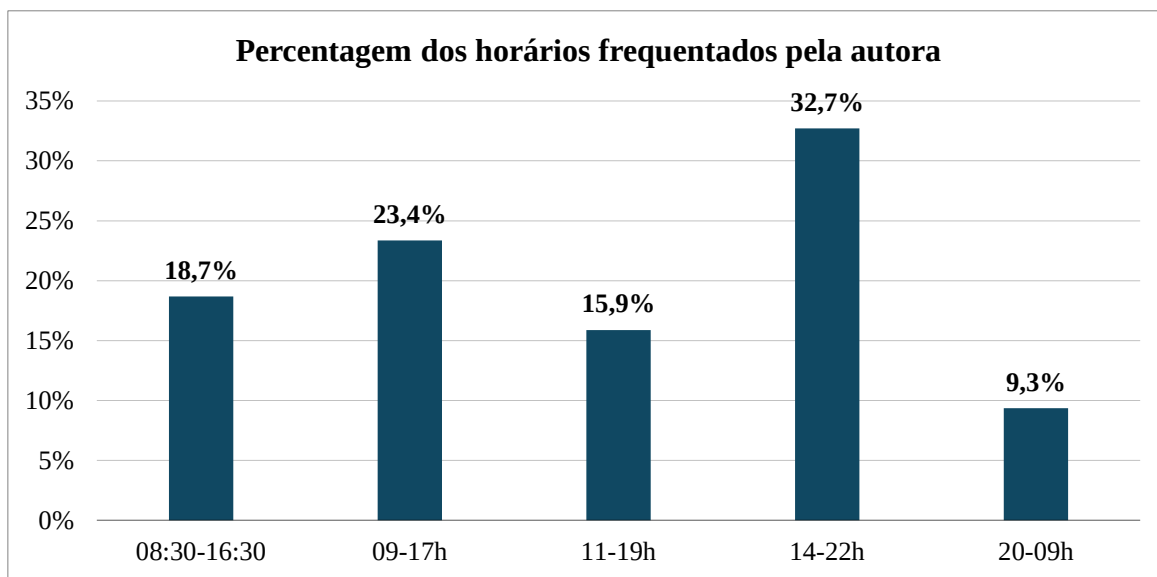


Gráfico 2 - Representação dos horários frequentados pela autora, em percentagem

As áreas existentes em cada rotação permitiram um acompanhamento de diversos atos médico-veterinários. A frequência da autora em cada área está evidenciada no gráfico 3.

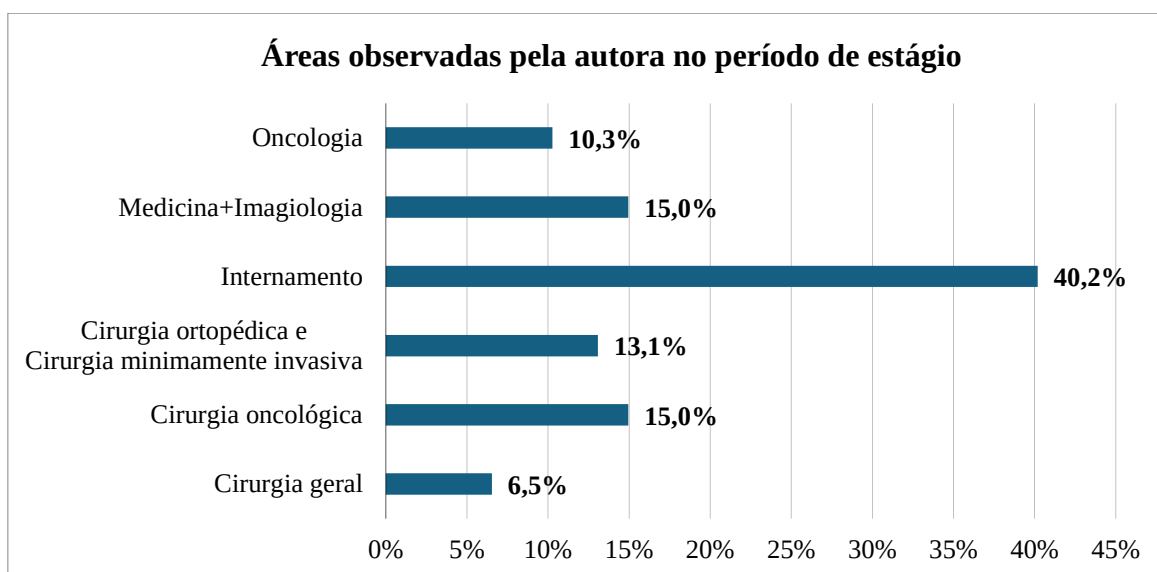


Gráfico 3 – Representação das áreas acompanhadas pela autora em percentagem

Em Medicina Interna e Imagiologia, a autora interpretou e auxiliou a realização de diversos exames imagiológicos como radiografia, ecografia abdominal, ecocardiografia e tomografia computadorizada. Assistiu também a consultas médico-veterinárias de diversas especialidades como dermatologia, oftalmologia, neurologia, endocrinologia, medicina preventiva, reprodução e urgências, auxiliando na colheita de sangue de animais em consulta e posterior realização de análises e citologias.

Na área de Oncologia, a autora assistiu a consultas da especialidade de oncologia, onde visualizou e interpretou citologias oncológicas. A autora teve a oportunidade de assistir à interpretação e realização de diferentes protocolos de quimioterapia e eletroquimioterapia.

No Internamento, a autora assistia à passagem de casos, realizava os exames físicos pedidos e a colheita de sangue dos animais internados para posteriormente proceder à realização das suas análises (hemograma, bioquímicas, endócrinas ou microhematócrito). Auxiliava também as ecografias de controlo. Durante o seu horário, a autora administrava as medicações agendadas e procedia à realização de diversos atos como medição de glicémia, medição de pressão arterial, preparação das infusões contínuas, medição das escalas de dor e a realização de movimentos passivos em pacientes sem propriocepção. A autora auxiliava também a realização de pensos em feridas, a monitorização de pacientes críticos e nos cuidados de pacientes com doenças infetocontagiosas.

Nas áreas de cirurgia e anestesia, divididas em Cirurgia Geral, Cirurgia Minimamente Invasiva e Ortopédica e Cirurgia Oncológica, a autora assistia à preparação e monitorização anestésica de vários pacientes e auxiliou algumas cirurgias.

A rotação de Cirurgia geral incluía todas as cirurgias de urgência, cirurgias relacionadas com a área de reprodução (cesarianas, piometras, ovariectomia (OVH), ovariectomia (OVE)), nodulectomias, remoção de corpos estranhos, cirurgias gastrointestinais, cirurgias oftalmológicas e cirurgias de medicina estomatológica como destarizações e extração de dentes.

Na rotação de Cirurgia Minimamente Invasiva e Ortopédica, a autora assistiu tanto a consultas de ortopedia como a consultas de seguimento pós-cirúrgico de cirurgia minimamente invasiva (com realização de *sub-flush*), à realização de cirurgias ortopédicas e de acesso mínimo invasivo.

Em cirurgia oncológica, a autora participou ativamente na preparação e monitorização anestésica dos pacientes oncológicos e assistiu à realização de bloqueios loco regionais, tendo realizado a recolha dos casos para a dissertação. A autora assistiu e auxiliou cirurgias que consistiam na realização de biópsias, remoção total de tumores, no mapeamento ganglionar com o uso de azul de metileno e linfadenectomias.

Na duração do estágio curricular, a autora teve oportunidade de assistir a vários casos clínicos, abrangendo várias áreas da Medicina Veterinária, a auxiliar e participar ativamente na realização de vários atos médico-veterinários como cistocentese, drenagem de efusões pericárdicas e urgências cardíacas, para além dos atos previamente descritos. A autora considera que este estágio permitiu o desenvolvimento das suas competências práticas e teóricas para se tornar uma profissional mais completa.

2. Introdução

A inflamação é um dos principais processos de defesa das células do organismo contra diversas agressões, quer sejam lesões teciduais ou infeções provocadas por diversos agentes patogénicos. A cirurgia pode provocar uma reação perioperatória, envolvendo uma resposta neuro-hormonal e uma resposta inflamatória sistémica ao stress, podendo levar a possíveis efeitos na função imunitária. Na origem da inflamação crónica podem estar presentes algumas alterações genéticas ou doenças, nomeadamente doenças neurodegenerativas, cardiovasculares ou doenças tumorais (Abdulkhaleq *et al*, 2018; Romano *et al*, 2016).

A resposta inflamatória divide-se em duas fases: a inflamação aguda e a inflamação crónica, mediadas por diversos mecanismos de ação. Os mecanismos de ação do processo de inflamação aguda definem-se em respostas celulares ou vasculares, nomeadamente vasodilatação, migração das células leucocitárias (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos), plasma e fluídos para o local de inflamação e libertação de mediadores celulares como a histamina, prostaglandinas e serotonina. Na inflamação crónica pode ocorrer infiltração de células mononucleares, como os monócitos e linfócitos, proliferação de fibroblastos, presença de fibras de colagénio e formação de tecido conjuntivo (Abdulkhaleq *et al*, 2018; Serhan *et al*, 2015).

Os biomarcadores inflamatórios, como o ratio neutrófilo-linfócito (NLR), refletem o equilíbrio existente na resposta imunitária do organismo: a resposta à inflamação e a intervenção da imunidade adaptativa (Buonacera *et al*, 2022).

2.1. Ratio neutrófilo-linfócito (NLR)

O ratio neutrófilo-linfócito (NLR) é um biomarcador de ação inflamatória sistêmica e imunitária, que evidencia duas respostas do sistema imunitário: a resposta inata e a resposta adaptativa. Está disponível em meio hospitalar, com baixo custo associado e é calculado através do quociente entre a contagem do número total de neutrófilos e linfócitos realizada no hemograma, através de uma amostra de sangue periférico (Buonacera *et al*, 2022).

O papel do NLR nos processos inflamatórios de diferentes doenças crônicas tem sido estudado ao longo dos anos. É considerado um biomarcador de prognóstico tumoral, podendo ser usado para o estadiamento de doenças tumorais e na modulação de doenças do miocárdio, uma vez que é facilmente medido e economicamente acessível (Chen *et al*, 2022; Ramirez & Cata, 2021).

Pode-se considerar o NLR como um biomarcador utilizado para avaliar a inflamação e imunossupressão induzida pela cirurgia, dado que representa a resposta imunitária dos neutrófilos e linfócitos (Chen *et al*, 2022).

Pode ocorrer um aumento do NLR, caracterizado pelo aumento da contagem dos neutrófilos e pela descida da contagem dos linfócitos, por diversos motivos (Figura 1): pela presença de uma infecção bacteriana ou fúngica, trauma severo, complicações intra-cirúrgicas e pós-cirúrgicas, ação tumoral, doenças cardiovasculares como insuficiência cardíaca congestiva (ICC), doença vascular cerebral ou ativação da síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e possível sepsis (Alexa *et al*, 2024; Heshmat-Ghahdarijani, 2023).

Em medicina veterinária existem estudos realizados na área de oncologia; relacionados com a SIRS, infecções virais em gatos e em doenças cardiovasculares (Camerino *et al*, 2021; DeProspero, Hess & Silverstein, 2023; Henriques *et al*, 2021; Macfarlane *et al*, 2016, a); Macfarlane *et al*, 2016, b); Petrucci *et al*, 2021; Rossi *et al*, 2024; Uribe-Querol *et al*, 2023; Yazlık *et al*, 2022).

Existem diversos fatores que podem levar a um “falso” aumento do NLR, como a idade, obesidade, administração exógena de cortisol ou catecolaminas como epinefrina, hormonas sexuais, distúrbios hematológicos, quimioterapia e *diabetes mellitus* (Buonacera *et al*, 2022; Rosales, 2020).

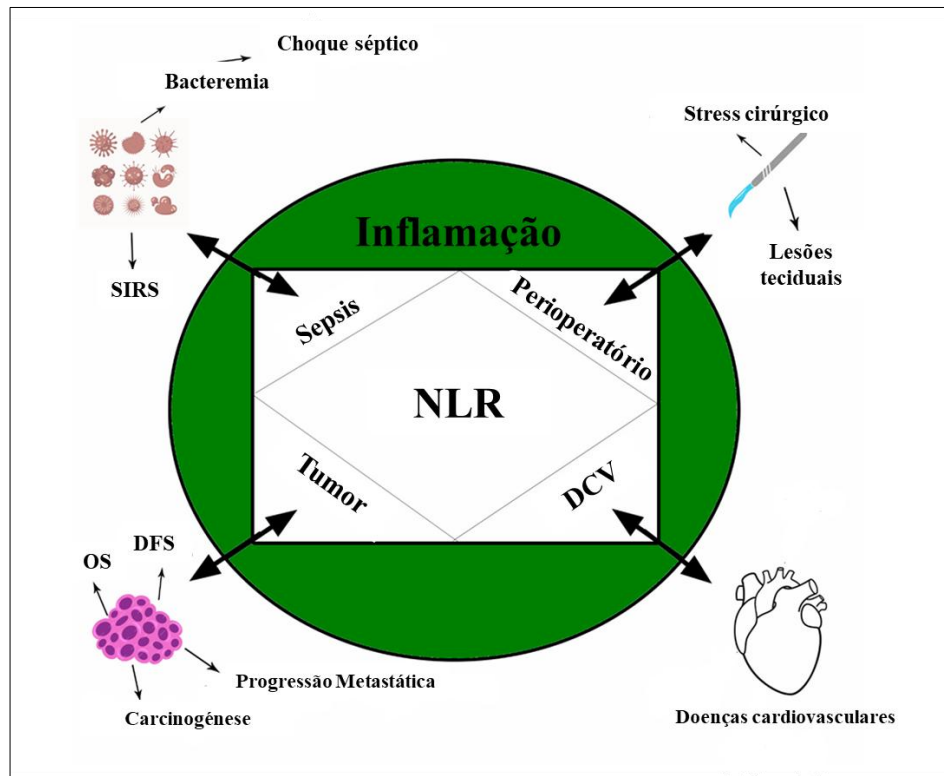


Figura 1 - Relevância clínica do NLR. DCV, doenças cardiovasculares. OS, tempo de sobrevida. DFS, tempo de sobrevida livre da doença (Adaptado de Alexa *et al*, 2024)

O NLR é um fator de prognóstico independente da morbidade e mortalidade em diversas doenças e o seu *cut-off* é variável. Estudos em medicina humana referem que o valor de NLR na população adulta e saudável poderá estar entre aproximadamente 0,78-0,83 e 3,58-3,92 (Buonacera *et al*, 2022). Templeton *et al* (2014) sugere que um NLR superior a 4 diminui significativamente o tempo de sobrevida (OS) em diversos tumores sólidos, enquanto Alexa *et al* (2024) indica que, em diversas condições clínicas, um valor superior a 3 aumenta significativamente a taxa de mortalidade e agrava o prognóstico do paciente. A maior limitação nos estudos relacionados com o NLR e no seu valor como prognóstico em pacientes oncológicos é a variação dos métodos utilizados, nomeadamente do valor de *cut-off*, sendo necessário realizar mais estudos para determinar os valores ótimos de *cut-off* (Heshmat-Ghahdarjani, 2023).

Nos estudos realizados em medicina veterinária, segundo Uribe-Querol *et al* (2023), cães com um NLR superior a 5 teriam um maior risco de mortalidade, 18 meses após a cirurgia para tumores mamários. De acordo com Macfarlane *et al* (2016, a), o NLR pode também ser usado para selecionar os pacientes mais prováveis de ter uma doença maligna,

porém os seus resultados não permitiram concluir a existência de uma associação entre o valor de NLR e a malignidade tumoral.

2.1.1. Imunidade inata pela ação dos neutrófilos

Os neutrófilos são células leucocitárias polimorfonucleares (PMN's) e leucócitos fagocíticos produzidos na medula óssea. Na medula óssea, existem três fases de desenvolvimento dos neutrófilos, que formam a *pool* medular (Figura 2): *pool* das células estaminais (inclui as divisões celulares das células estaminais hematopoiéticas - hematopoiese), *pool* mitótico (inclui as células promielócito e mielócito - granulopoiese), *pool* pós-mitótico (inclui as células metamielócitos, células em banda e os PMN's. Os PMN's maduros formam a *pool* de reserva da medula óssea, disponíveis para circulação em resposta aos estímulos inflamatórios ou infecciosos (Furze & Rankin, 2008; Mortaz *et al*, 2018; Orr *et al*, 2007; Teuben *et al*, 2022).

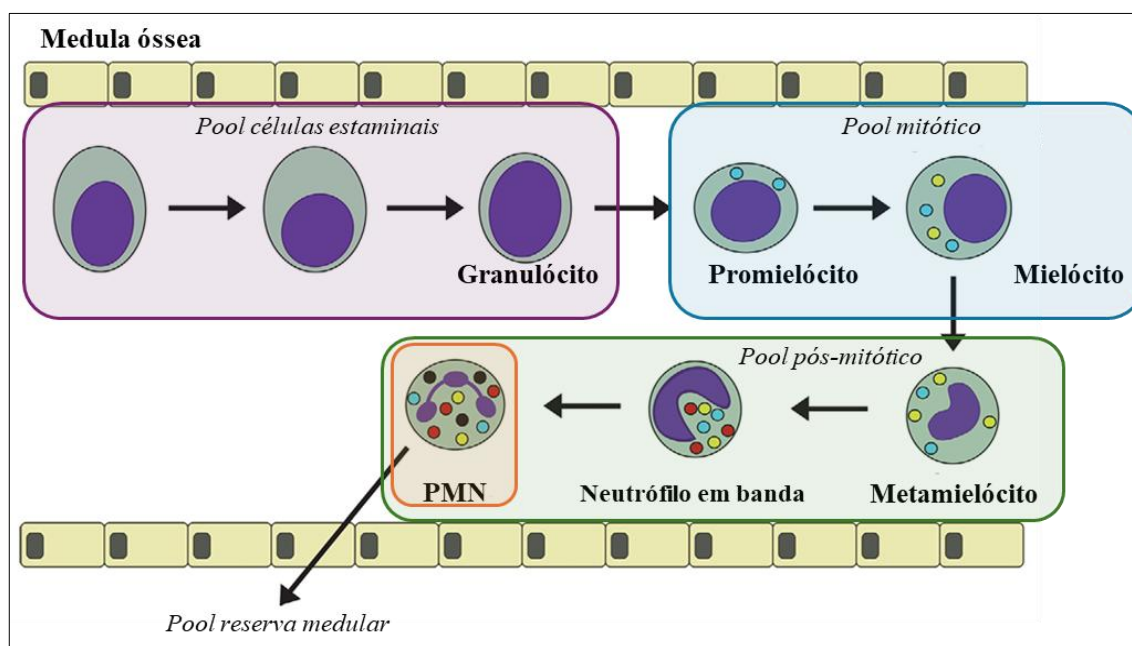


Figura 2 – Representação do pool medular (Adaptado de Rosales, 2020; Teuben *et al*, 2022)

Os neutrófilos podem estar em circulação, normalmente em “estado de repouso”, ou seja, não existe libertação dos seus grânulos sem que haja estímulo, designando-se o *pool* circulatório. Quando se recolhe uma amostra sanguínea para realização de hemograma, apenas os neutrófilos em circulação são contabilizados (Rosales, 2020).

Quando existem agentes patogénicos ou uma reação inflamatória por lesão tecidual, os neutrófilos deslocam-se até aos tecidos afetados através da cascata de adesão leucocitária

(adesão ao endotélio, migração intravascular, extravasamento e migração intersticial). Após a reação inflamatória, os neutrófilos morrem por apoptose e são eliminados pelos macrófagos na medula óssea, fígado ou baço. São assim considerados as células de primeira linha de ação imunitária – resposta inata ou resposta não específica (Buonacera *et al*, 2022; Mortaz *et al*, 2018; Park & Hyun, 2016; Rosales, 2020).

Os neutrófilos apresentam diversos mecanismos de ação nos tecidos afetados, como fagocitose, quimiotaxia induzida pela libertação de citocinas e quimiocinas, libertação de espécies reativas de oxigénio (ROS), desgranulação e formação da rede extracelular de neutrófilos (NETs) constituída por proteínas granulares, histonas e filamentos de cromatina descondensados (Buonacera *et al*, 2022; Heshmat-Gahdarijani, 2023; Mortaz *et al*, 2018; Rosales, 2020).

2.1.2. Imunidade adaptativa pela ação dos neutrófilos e linfócitos

Os neutrófilos têm a capacidade de regulação e modulação na resposta adaptativa. São responsáveis pelo recrutamento e ativação dos linfócitos T (CD4+ e CD8+) nos tecidos inflamados, modulação dos linfócitos B e de outras células do sistema imunitário: células dendríticas, células *Natural Killer* (NK) e células mesenquimatosas. Os neutrófilos podem também migrar para os tecidos linfóides secundários, como os linfonodos (Buonacera *et al*, 2022; Mortaz *et al*, 2018; Rosales, 2020).

Tanto os neutrófilos como os linfócitos podem ser responsáveis pela resposta antígeno-específica, quer por funcionarem como células apresentadoras de antígeno (APCs) ou por reconhecerem o complexo principal de histocompatibilidade (MHC). As APC's são responsáveis pela produção de moléculas MHC Classe I, reconhecidas pelos linfócitos T CD8+ e MHC Classe II, reconhecidas pelos linfócitos CD4+, envolvidos na resposta a infeções virais, células tumorais e células atópicas (Buonacera *et al*, 2022; Rosales, 2020).

2.2. Resposta imunitária à carcinogénese

A interação dos neutrófilos e linfócitos na resposta inflamatória tem um papel crítico na carcinogénese. No processo inflamatório, ocorre a libertação de citocinas pro-inflamatórias e de quimiocinas que leva ao recrutamento de uma resposta imunitária inata, ou seja, ao recrutamento de neutrófilos (Buonacera *et al*, 2022; Faria *et al*, 2016).

Existem diversos estímulos inflamatórios aos quais os neutrófilos respondem, sendo necessário adaptarem-se ao microambiente envolvido. Estudos recentes demonstram que a presença de heterogeneidade nos neutrófilos está relacionada com a identificação de diferentes fenótipos funcionais, em resposta a diferentes contextos inflamatórios, nomeadamente no crescimento tumoral (Giese *et al*, 2019; Mortaz *et al*, 2018). Nesta heterogeneidade neutrofílica, os neutrófilos podem atuar como leucócitos promotores de tumor, capazes de estimular a carcinogénese ou de suprimir a resposta imunitária anti-tumoral e de promover a doença metastática, pela saída de células tumorais e endoteliais para a circulação e consequentemente conseguindo converter a resposta inflamatória numa resposta pro-tumoral (Faria *et al*, 2016; Heshmat-Ghahdarijani, 2023).

Um dos mecanismos de ação dos neutrófilos consiste na formação de NET's. A circulação sanguínea de NET's pode favorecer a entrada de células tumorais nos tecidos, pelo aumento da permeabilidade vascular e o possível estabelecimento de micrometastização. A deposição de NET's nos tecidos está associada à imunossupressão, proliferação celular e trombooses associadas aos tumores, podendo ser responsáveis pela malignidade tumoral (Heshmat-Ghahdarijani, 2023; Ramirez & Cata, 2021).

A inflamação sistémica pode levar à indução da angiogénese, à estimulação de macrófagos associados ao tumor (TAMs) e de neutrófilos associados ao tumor (TAN's). Os TAN's potenciam a inflamação neutrofílica sistémica, facilitam o crescimento tumoral, podem ser responsáveis pela progressão metastática e estão frequentemente associados a um pior tempo de sobrevida (OS) em diversos tipos de tumor (Buonacera *et al*, 2022; Giese *et al*, 2019; Ramirez & Cata, 2021; Rodrigo *et al*, 2023).

Como referido anteriormente, após a saída dos neutrófilos do tecido afetado, estes realizam uma migração reversa trans-endotelial, voltando para a corrente sanguínea para posterior eliminação em determinados órgãos (medula óssea, fígado ou baço). Porém, estudos recentes descrevem que, quando existe uma afeção inflamatória do tecido hepático, os

neutrófilos migram para os pulmões e medula óssea, locais comuns para a metastização tumoral (Buonacera *et al*, 2022; Giese *et al*, 2019).

Em processos tumorais, existe um aumento de infiltração peri-tumoral por macrófagos e neutrófilos, podendo levar à desregulação dos fatores de crescimento tumoral e à danificação do DNA. Quando esta desregulação ocorre, os neutrófilos e macrófagos são responsáveis pela secreção de fatores promotores de crescimento tumoral – como o fator de necrose tumoral (TNF- α) e o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e pela liberação de citocinas (IL-1, IL-6, IL-17). O VEGF é um fator promotor da angiogénese, responsável pelo mau prognóstico de determinados tipos de tumor (Ramirez & Cata, 2021).

Um aumento na contagem de neutrófilos pode levar a uma correlação negativa entre a densidade neutrofílica e a sobrevivência do paciente, porém o papel dos neutrófilos na carcinogénese, supressão tumoral e possível promoção da doença metastática ainda é desconhecido e necessita da realização de mais estudos (Faria *et al*, 2016; Giese *et al*, 2019; Petrucci *et al*, 2021; Templeton *et al*, 2014; Urabe, Yamashita & Seto, 2019).

As células NK são as principais promotoras da ação de células anti-tumorais. Após o reconhecimento da célula-alvo, as células NK provocam a lise celular através de dois mecanismos: a liberação de grânulos citotóxicos, induzindo a apoptose celular ou ativando diversas citocinas e quimiocinas que levam à ação de outras células imunitárias (Ramirez & Cata, 2021).

A resposta da imunidade adaptativa à carcinogénese foca-se na resposta citotóxica dos linfócitos T CD8⁺ para antígenos tumorais específicos e na produção de citocinas de perfil Th1 e Th2 pelos linfócitos T CD4⁺. Os linfócitos T CD4⁺ produzem e libertam citocinas do tipo 1 (Th1) ou do tipo 2 (Th2), ativando diferentes perfis de linfócitos T CD4⁺ (Ellyard *et al*, 2007; Ramirez & Cata, 2021).

O perfil Th1 é ativado pela liberação das citocinas IL-1, IL-6, TNF- α e NET's. Pode ser considerado como o perfil anti-tumoral, uma vez que é responsável pela secreção de IL-2 e do interferão- γ (IFN- γ), com regulação das células imunitárias. A secreção do IFN- γ vai induzir a infiltração de macrófagos e/ou de linfócitos T CD8⁺ nas células tumorais, iniciando uma ação de imunidade anti-tumoral (Ellyard *et al*, 2007; Ramirez & Cata, 2021).

O perfil Th2 é ativado pelas citocinas IL-10, IL-4. Este perfil é conhecido como perfil pro-tumoral, uma vez que pode favorecer o crescimento tumoral, promover a

angiogénese e inibir a morte das células tumorais, através da inibição das células imunitárias (Ellyard *et al*, 2007; Ramirez & Cata, 2021). Este perfil interfere com a ação anti-tumoral dos linfócitos CD8+, pela libertação da IL-10, inibindo a ação das células dendríticas nos linfócitos T. No entanto, Ellyard *et al* (2007) afirma que o perfil Th2 também tem ação nos eosinófilos, pela libertação da IL-4, que pode promover a diminuição do crescimento tumoral.

Os linfócitos T CD8+ são responsáveis pela morte das células tumorais, quando reconhecem as moléculas MHC I. As células dendríticas promovem a resposta citotóxica dos linfócitos CD8+ aos antígenos apresentados pelo complexo MHC I (Ellyard *et al*, 2007). Os linfócitos ativam a sua função citotóxica para provocar a morte celular através de desgranulação ou apoptose induzida. Porém, as células tumorais têm mecanismos específicos para evitar a ação dos linfócitos T, sendo responsáveis pela sobrevivência tumoral (Farhood *et al*, 2019; Uribe-Querol *et al*, 2023).

Em tumores estabelecidos, a função citotóxica é suprimida pela ação imunossupressora das células estromais tumorais como fibroblastos, macrófagos e linfócitos T associados ao tumor. Estas células exprimem recetores inibitórios que impedem a ação de novos linfócitos T CD8+ através da libertação de sinais imunoativos no microambiente tumoral, e promovendo assim a progressão tumoral e invasão tecidual (Farhood *et al*, 2019).

2.3. Resposta imunitária à cirurgia oncológica

Os pacientes sujeitos a um procedimento cirúrgico são expostos a diversas fontes de stress cirúrgico, lesão tecidual e morbidade pós-cirúrgica, o que pode levar a uma má interpretação do NLR. Em pacientes sujeitos a cirurgia oncológica, o NLR pode ser um fator que prevê o OS e o DFS (Alexa *et al*, 2024; Buonacera *et al*, 2022).

A cirurgia excisional é o tratamento “gold-standard” para pacientes oncológicos, porém, pode promover a liberação de células tumorais para a circulação sanguínea, induzir o processo de angiogénese e provocar imunossupressão, aumentando o risco de metastização e recidiva tumoral (Chen *et al*, 2022; Pinheiro *et al*, 2023; Ramirez & Cata, 2021). A incisão cirúrgica estimula o sistema nervoso simpático, o que provoca uma resposta neuroendócrina e inflamatória, diretamente proporcional ao trauma cirúrgico (Figura 3).

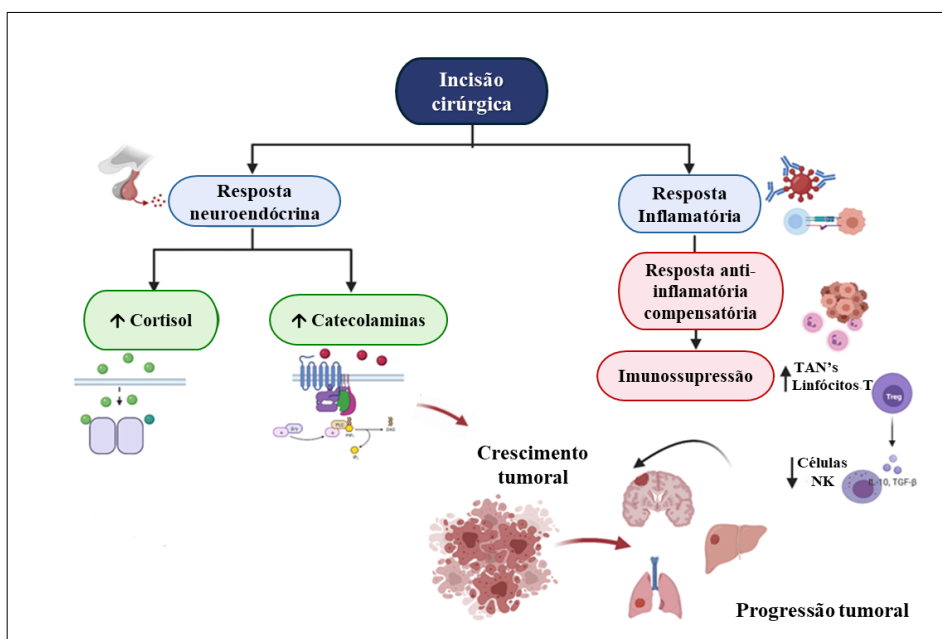


Figura 3 - Resposta ao stress cirúrgico. TAN's, neutrófilos associados ao tumor. NK, células *natural killers* (Adaptado de Ramirez & Cata, 2021)

A resposta neuroendócrina é caracterizada pela libertação de cortisol e de catecolaminas. O cortisol liga-se ao recetor intracelular de glucocorticóides, formando um complexo. Este complexo migra para o núcleo celular e interage com a transcrição de fatores, promovendo ou inibindo a produção de citocinas inflamatórias. As catecolaminas ativam os recetores β -adrenérgicos, modulando diretamente o crescimento e proliferação tumoral, a indução da angiogénese e metastização (Pinheiro *et al*, 2023; Quatrini & Ugolini, 2021).

A resposta inflamatória é seguida de uma resposta anti-inflamatória compensatória, que pode levar à desregulação das células imunitárias e consequente imunossupressão. A imunossupressão pode permitir o aumento de neutrófilos associados ao tumor (TAN's) e a alteração de perfil dos linfócitos T (Hogan *et al*, 2011; Ramirez & Cata, 2021).

A resposta inflamatória inicial é mediada pelos neutrófilos, monócitos e macrófagos no local de incisão. Estas células libertam citocinas pro-inflamatórias como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e rede extracelular de neutrófilos (NET's), que vão ativar o perfil das células T-helper 1 (Th1) dos linfócitos T CD4+. A libertação da IL-6 vai induzir a libertação da prostaglandina E2 (PGE2) pelos macrófagos, que apresenta diversas funções, nomeadamente, a inibição da ação dos neutrófilos e das células NK, a inibição da libertação de citocinas pro-inflamatórias e a dilatação dos vasos linfáticos, facilitando a possível progressão metastática (Martinet *et al*, 2010; Ni Choileain & Redmond, 2006; Ramirez *et al*, 2021). A inibição das células NK provoca a diminuição da citotoxicidade após a cirurgia, diminuindo a ação da imunidade celular e a consequente resposta anti-tumoral, podendo este efeito durar semanas. A inibição da libertação de citocinas pro-inflamatórias leva à alteração do perfil Th1 dos linfócitos T para o perfil T-helper 2 (Th2) pro-tumoral (Hogan *et al*, 2011; Pinheiro *et al*, 2023; Ramirez & Cata, 2021).

Os neutrófilos são as primeiras células leucocitárias a responder ao trauma cirúrgico. O processo cirúrgico leva à formação de NET's e à libertação de fatores como o VEGF. A inibição da formação de NET's pós-cirúrgico pode contrariar o efeito pro-metastização provocado aquando da sua formação, enquanto que níveis perioperatórios elevados do VEGF podem facilitar o crescimento metastático pós-cirúrgico (Cools *et al*, 2013; Rosales, 2020).

O período perioperatório é caracterizado por alterações fisiológicas provocadas pela resposta inflamatória induzida pela incisão cirúrgica, pela ação dos fármacos anestésicos e pelas intervenções intra-cirúrgicas. Estas ações podem promover a recidiva tumoral pós-cirúrgica, especialmente em tumores mamários, pulmonares e renais (Alam *et al*, 2021).

Assim, o período perioperatório é considerado um período crítico para a progressão metastática. Alguns estudos sugerem ainda que os eventos perioperatórios como transfusões sanguíneas, fármacos anestésicos e analgésicos podem acelerar também a progressão da doença e influenciar mecanismos como a formação de NET's e a angiogénese (Ramirez & Cata, 2021; Rosales, 2020). Ramirez e Cata (2021) concluíram que a resposta ao stress

cirúrgico pode acelerar o crescimento tumoral e o processo de metastização, secundário às alterações provocadas na resposta imunitária e no microambiente tumoral.

2.4. NLR pré-cirúrgico e NLR pós-cirúrgico

O valor de NLR pré-cirúrgico relaciona-se com a informação tumoral (tamanho, profundidade e processo de metastização) e com marcadores inflamatórios como a contagem leucocitária, neutrófila e linfocítica, fornecendo informações sobre o estado inflamatório e tumoral do paciente pré-cirúrgico (Miyatani *et al*, 2015; Wu *et al*, 2020). Este valor é independente do tipo de cirurgia realizada (Alexa *et al*, 2024; Buonacera *et al*, 2022).

Os valores pré-cirúrgicos do NLR surgem como fatores independentes de prognóstico de complicações perioperatórias, tal como a mortalidade e como fatores de prognóstico de diferentes tipos de tumores malignos (Alexa *et al*, 2024; Buonacera *et al*, 2022; Wu *et al*, 2020). Quando existe linfopenia perioperatória ou um valor de NLR elevado, considera-se um biomarcador independente de recidiva tumoral (Ramirez & Cata, 2021).

O valor pós-cirúrgico não transmite informações sobre o tumor mas sim sobre o processo inflamatório pós-cirúrgico e possível contribuição para o processo de micrometastização. Não existe relação entre os valores inflamatórios pré e pós-cirúrgicos, uma vez que o sistema imunitário após a cirurgia se encontra alterado. Por isso, o *cut-off* do NLR pré e pós-cirúrgico não deve ser o mesmo (Wu *et al*, 2020).

2.5. Relevância do NLR em pacientes oncológicos

Os parâmetros sanguíneos têm sido incorporados em diversos tipos de tumores como fatores de prognóstico, uma vez que a carcinogênese e progressão tumoral estão relacionadas com a inflamação sistêmica, como referido anteriormente. Alguns parâmetros definem o aumento da resposta inflamatória sistêmica, nomeadamente o aumento do valor da proteína-C reativa, a presença de hipoalbuminemia, o aumento dos níveis de citocinas e o aumento da contagem dos leucócitos, nomeadamente neutrófilos e linfócitos (Templeton *et al*, 2014; Petrucci *et al*, 2021).

Em pacientes oncológicos, têm sido usados alguns biomarcadores tais como o NLR, o ratio plaqueta-linfócito (PLR) e a contagem de linfócitos CD4+ (Chen *et al*, 2022). O NLR é considerado um biomarcador prematuro e fiável em relação ao prognóstico de tumores sólidos, especialmente do carcinoma hepatocelular (Alexa *et al*, 2024; Templeton *et al*, 2014). Em medicina veterinária, existe um interesse crescente em estabelecer biomarcadores preditivos e prognósticos derivados de parâmetros hematológicos em animais com tumor ou doenças inflamatórias (Petrucci *et al*, 2021).

Um valor elevado do NLR em oncologia é conhecido como um fator de mau prognóstico em diversos tipos de tumores, porém a consistência e magnitude do impacto prognóstico do NLR ainda não é bem definido (Alexa *et al*, 2024; Templeton *et al*, 2014). Um elevado NLR pode estar associado a um tipo de tumor mais agressivo em mastocitomas e sarcoma de tecidos moles (Macfarlane *et al*, 2016, a); Macfarlane *et al*, 2016, b)).

Em medicina veterinária, a contagem das células leucocitárias e do NLR tem fornecido informação prognóstica em cães com linfoma, osteossarcoma, mastocitoma e sarcoma de tecidos moles (Henriques *et al*, 2021; Macfarlane *et al*, 2016, a); Macfarlane *et al*, 2016, b)). Em pacientes submetidos a quimioterapia neoadjuvante ou a radioterapia, um NLR elevado pode estar associado a uma pior resposta ao tratamento, para além de que, em pacientes com doença metastática, a presença do NLR baixo pode também indicar um melhor prognóstico (Kim, Kim, Yoon & Lee, 2019; Petrucci *et al*, 2021; Vernieri *et al*, 2018).

Os pacientes deste estudo apresentaram diversos tipos de tumores, cuja relação com o NLR pode ser resumida na Tabela 1.

Tabela 1 - Resumo da relação do ratio neutrófilo-linfócito com o tipo de tumor.

Tipo de tumores	NLR
Tumores da tireóide	Em medicina humana, um elevado valor de NLR pode estar associado à mortalidade (Heshmat-Ghahdarjani, 2023) Não existem estudos em medicina veterinária.
Carcinoma mamário	Em medicina veterinária, um valor pré-cirúrgico de NLR > 5 pode estar associado a um OS menor (Uribe-Querol <i>et al</i> , 2023)
Carcinoma hepatocelular	Em medicina humana, valores de NLR pré-cirúrgicos baixos podem apresentar um maior OS ou DFS (Heshmat-Ghahdarjani, 2023) Não existem estudos em medicina veterinária
Carcinoma das células escamosas	Em medicina humana, um elevado valor de NLR pré-tratamento pode estar associado a um menor OS e DFS e consequente pior prognóstico (Rodrigo <i>et al</i> , 2023). Não existem estudos em medicina veterinária
Carcinoma das células basais pulmonar	Em medicina humana, um aumento do valor de NLR pré-cirúrgico pode estar relacionado com um baixo DFS e OS (Cao <i>et al</i> , 2023) Não existem estudos em medicina veterinária.
Melanoma oral	Em caninos, o valor do NLR pré-tratamento não foi considerado um fator de prognóstico no OS (Camerino <i>et al</i> , 2021).
Sarcoma de tecidos moles	O valor de cut-off do NLR pré-cirúrgico no sarcoma de tecidos moles canino, era $\geq 4,519$, sendo considerado elevado a partir desse valor (Macfarlane <i>et al</i> , 2016, a)
Mastocitoma	Um elevado valor de NLR pode estar associado a um alto grau de mastocitoma canino (Macfarlane <i>et al</i> , 2016, b)
Adenocarcinoma das glândulas salivares	Não existem estudos que relacionem estes tipos de tumores com o NLR.
Adenocarcinoma das glândulas dos sacos anais	
Tumor das células de Leydig	

2.6. O comportamento do NLR nos diferentes tipos de tumor

2.6.1. Tumores sólidos

Os tumores sólidos diferenciam-se em carcinomas (alteração das células epiteliais) e sarcomas (alteração de células mesenquimatosas), sendo o nome definido pela localização tumoral. A cirurgia é uma das principais terapêuticas para tumores sólidos, sendo uma forma de diagnóstico e de tratamento paliativo ou curativo (Ramirez & Cata, 2021). A excisão cirúrgica é o tratamento “*gold-standard*” para tumores sólidos, no entanto, mesmo retirando as margens histológicas consideradas limpas, existe um risco residual de disseminação intra-cirúrgica e por isso é necessário combinar a excisão cirúrgica com tratamentos adjuvantes como quimioterapia ou radioterapia (Pinheiro *et al*, 2023).

O valor pré-tratamento do NLR para pacientes com tumores sólidos tem significância no prognóstico clínico. Um valor elevado reflete um desequilíbrio na resposta imunitária, podendo indicar um aumento da progressão tumoral e consequentemente um pior prognóstico. Porém, em alguns tipos de tumor, esta relação entre o valor pré-tratamento do NLR e o prognóstico não se apresenta tão linear (Urabe, Yamashita & Seto, 2019).

Existe uma correlação entre o aumento do valor de NLR e a existência de doença metastática, ou seja, um valor elevado de NLR está associado a um pior prognóstico, mais significativo quando existe doença metastática, podendo refletir o crescimento tumoral ou o prolongamento da inflamação sistêmica crônica (Templeton *et al*, 2014). Um valor elevado pós-cirúrgico do NLR pode também indicar um pior prognóstico em pacientes com tumores sólidos (Wu *et al*, 2020).

2.6.1.1. Tumores da tiróide

Estudos recentes demonstram que existe uma relação entre a resposta inflamatória e a progressão do tumor da tiróide e por isso, os biomarcadores como o NLR são importantes para avaliar a resposta ao tratamento e a evolução da doença tumoral. Um elevado valor de NLR pré-tratamento pode estar relacionado com o tamanho tumoral, com estadios avançados e com a progressão metastática, podendo estar assim associado a menor tempo de sobrevida livre de doença (DFS). Assim, pode existir uma relação entre o valor elevado de NLR e a mortalidade relacionada ao tumor (Heshmat-Ghahdarjani, 2023).

2.6.1.2. Carcinoma mamário

O carcinoma mamário canino é a neoplasia mais comum em medicina veterinária. Este tumor apresenta vários fatores de risco como a idade, raça, hormonas, dieta e obesidade, exibindo um comportamento clínico e molecular idêntico ao tumor mamário das mulheres. Em ambas as espécies, a mortalidade provocada pelo tumor é um dos principais problemas, especialmente em diagnósticos tardios (Uribe-Querol *et al*, 2023).

A forma de diagnóstico “*gold-standard*” no carcinoma mamário canino é o exame histopatológico do tecido, para determinar o grau de malignidade tumoral e o *index* de proliferação mitótica e previamente estimar um prognóstico, juntamente com outros marcadores pré-tratamento que influenciam o comportamento tumoral e devem ser considerados aquando da tomada de decisão terapêutica, tais como o tamanho do tumor e a presença de ulceração (Goldschmidt, Peña & Zappulli, 2011).

O exame histopatológico só pode ser realizado após a remoção total do tumor ou a realização de uma biópsia parcial ao tecido afetado, porém, a combinação de vários biomarcadores também pode prever o grau de malignidade tumoral e sobrevivência pós-cirúrgica, como o valor pré-cirúrgico do NLR, a idade, o tamanho tumoral, e o ratio albumina-globulina (AGR) (Burrai *et al*, 2020).

Os dados do estudo de Uribe-Querol *et al* (2023), afirmam que o valor pré-cirúrgico do NLR no carcinoma mamário canino tem um valor de prognóstico na sobrevivência pós-cirúrgica, sendo que um valor pré-cirúrgico de $NLR > 5$ pode estar associado a um tempo de sobrevida menor.

2.6.1.3. Carcinoma hepatocelular

O carcinoma hepatocelular, em 90% dos casos, está associado a lesão hepática e inflamação crónica do tecido hepático. Um elevado valor de NLR pré-cirúrgico pode estar associado a tumores de maiores dimensões, provocando neutrofilia e linfopenia pré-cirúrgica. Assim, pacientes com valores de NLR pré-cirúrgicos baixos podem ter um maior OS ou DFS, quando comparados com indivíduos com valores elevados do NLR (Heshmat-Ghahdarijani, 2023; Wu *et al*, 2020)

Heshmat-Ghahdarijani (2023) refere que um aumento do NLR pós-cirúrgico, após realização de lobectomia parcial hepática pode estar associado a uma menor diferenciação tumoral.

2.6.1.4. Carcinoma das células escamosas

Em medicina humana, o carcinoma das células escamosas pode ter várias localizações, porém, na orofaringe, está descrito um efeito dos TAN's na imunossupressão do paciente, no recrutamento e na ativação de neutrófilos responsáveis pela destruição da membrana basal, podendo favorecer a invasão linfovascular das células tumorais (Rodrigo *et al*, 2023).

Não está estabelecido um valor de *cut-off* para o NLR, contudo, Rodrigo *et al* (2023) descreve que diferentes valores de *cut-off* e diferentes modalidades terapêuticas não afetam a relação do elevado valor de NLR e o tempo de sobrevida geral. Assim, um elevado valor de NLR pré-tratamento pode estar associado a um pior prognóstico, ou seja, um OS e DFS mais curto, independentemente do tipo de tratamento realizado (Rodrigo *et al*, 2023).

2.6.1.5. Carcinoma das células basais pulmonar

Em medicina humana, o carcinoma das células basais pulmonar enquadra-se nos tumores pulmonares de não pequenas células (NSCLC). Nos NSCLC, um elevado valor de NLR pré-cirúrgico pode ser um biomarcador de prognóstico e ajudar à decisão da terapêutica adjuvante pós-cirúrgica (Cao *et al*, 2023). Cao *et al* (2023) considera que um aumento do valor de NLR pré-cirúrgico pode estar relacionado com um baixo DFS e OS.

2.6.1.6. Melanoma oral

O melanoma oral é um tumor agressivo, tanto em humanos como em caninos. É invasivo e caracterizado pela possibilidade de realizar uma invasão linfática e progressão metastática para os pulmões. O comportamento do tumor baseia-se em diversos fatores de prognóstico como a localização anatômica, tamanho e estadiamento clínico. O estadiamento clínico apresenta o estadio I e II (sem invasão dos linfonodos regionais) e o estadio III e IV (com invasão linfática) (Bergman, 2007).

Camerino *et al* (2021) não encontrou uma correlação do NLR à idade, ao estadiamento clínico, aos parâmetros histológicos ou imunohistoquímicos, nem ao tamanho de excisão das margens. O valor do NLR pré-tratamento não foi considerado um fator de prognóstico útil, uma vez que não apresentou nenhum resultado no prognóstico do OS e assim, não se comprovou a existência de uma correlação entre o NLR e o OS (Camerino *et al*, 2021).

Em medicina humana, Guthrie *et al*, (2013) indicam que um elevado valor de NLR pré-tratamento pode revelar um avanço no estadiamento clínico, porém, não existem estudos que demonstrem uma relação do NLR como fator de prognóstico de OS.

2.6.1.7. Sarcoma de tecidos moles

O sarcoma de tecidos moles cutâneo ou subcutâneo é uma malignidade do mesenquima do tecido conjuntivo, existindo diversos tipos de tumor, como o lipossarcoma, rabdomiossarcoma, histiossarcoma fibroso, sarcoma indiferenciado, fibrossarcoma, osteossarcoma, condrossarcoma, hemangiossarcoma. O sarcoma de tecidos moles canino é diferenciado em grau I, II ou III, dependente da diferenciação celular, *index* mitótico e *score* de necrose tumoral. O grau histológico e a remoção de margens cirúrgicas adequadas permitem prever se poderá existir recidiva do tumor (Macfarlane *et al*, 2016, a).

No estudo de Macfarlane *et al* (2016, a), foi definido um valor de NLR com cut-off $\geq 4,519$, utilizado para selecionar os pacientes com maior probabilidade de existir malignidade tumoral e prévia realização de uma biópsia pré-cirúrgica para diferenciação do grau tumoral.

2.6.2. Mastocitoma

O mastocitoma cutâneo canino varia de acordo com a sua aparência e comportamento, podendo estar associado a síndrome paraneoplásica e progressão metastática. O método de identificação de tumores com comportamento biológico semelhante é a classificação histopatológica, podendo ser usada a escala de Patnaik (1984) ou a escala de Kiupel (2011), citados por Macfarlane *et al* (2016, b).

O uso do NLR no mastocitoma cutâneo canino é complicado, uma vez que os mastócitos são leucócitos capazes de criar uma resposta inflamatória, interagem com os neutrófilos e linfócitos e participam na quimiotaxia (Macfarlane *et al*, 2016, b). Macfarlane *et al* (2016, b) considerou a possibilidade de associar um elevado valor de NLR a um alto grau de mastocitoma canino, consistente com as alterações inflamatórias sistêmicas, e concluiu que o valor do NLR poderá ter uma aplicação clínica na decisão de terapêutica e no planejamento de margens cirúrgicas, uma vez que se considerou o valor de NLR uma boa ferramenta para selecionar mastocitomas de alto grau, antes da realização da avaliação histopatológica.

2.7. A relação entre o processo anestésico e o paciente oncológico

Existem diversos fatores que influenciam a resposta imunitária do paciente oncológico no período perioperatório, nomeadamente os fármacos anestésicos e as técnicas anestésicas utilizadas, o trauma cirúrgico e a consequente resposta inflamatória, o uso de fármacos coadjuvantes, a necessidade de realizar transfusões sanguíneas e a manutenção da hidratação e da temperatura (Pinheiro *et al*, 2023).

Atualmente, reconhece-se que diversos agentes anestésicos usados no período perioperatório da cirurgia oncológica influenciam a recidiva tumoral através da metastização pós-operatória. Existe assim um particular interesse no valor do NLR em anestesia como biomarcador tumoral e de sepsis durante o período perioperatório (Alam *et al*, 2021; Buonacera *et al*, 2022).

Estudos indicam que os agentes anestésicos podem influenciar a função dos neutrófilos na resposta inflamatória, como indicado na Tabela 2 e apresentar um possível *outcome* oncológico como descrito na Tabela 3.

Tabela 2 - Agentes anestésicos e a sua ação sobre os neutrófilos (Adaptado de Alexa *et al*, 2024; Kulińska *et al*, 2023)

Agente anestésico	Ação sobre os neutrófilos	Função
Dexmedetomidina	Inibe	Agregação neutrofílica
		Libertação de ROS
Opióides (metadona, fentanil)	Inibe	Fagocitose
		Migração neutrofílica
		Produção de citocinas
Benzodiazepinas (Midazolam)	Pode ou não estimular	Fagocitose
	Inibe	Libertação de ROS
		Quimiotaxia
Propofol	Inibe	Produção de citocinas
		Quimiotaxia
		Libertação de ROS
(em estudo)	Pode estimular	Produção de NET's
	Pode inibir	Fagocitose
Agentes voláteis (Isoflurano/Sevoflurano)	Inibe	Desgranulação
		Quimiotaxia
		Adesão neutrofílica
		Produção de citocinas

Lidocaína	Pode estimular (em estudo)	Produção de NET's
	Inibe	Produção de citocinas
		Apoptose neutrofílica
Ropivacaína	Diminui	Adesão neutrofílica
		Quimiotaxia
		Migração neutrofílica

Tabela 3 - Agentes anestésicos e o seu possível *outcome* oncológico em diversos tipos de tumor na medicina humana (Adaptado de Alam *et al*, 2021; Ramirez & Cata, 2021)

<i>Agente anestésico</i>	<i>Tipo de tumor</i>	<i>Possível efeito oncológico</i>
Dexmedetomidina	<i>Carcinoma das células escamosas</i>	Pode inibir o crescimento tumoral e progressão metastática
	<i>Carcinoma hepatocelular</i>	Pode estimular a proliferação tumoral
Opióides	<i>Tumor pulmonar</i>	Pode estimular o crescimento tumoral
Propofol	<i>Tumores da tiróide</i>	Pode inibir a proliferação e migração das células tumorais
Isoflurano	<i>Carcinoma hepatocelular</i>	Pode inibir o crescimento tumoral
	<i>Tumor pulmonar</i>	Pode estimular a proliferação e migração tumoral
Lidocaína	<i>Tumor pulmonar</i>	Pode inibir a proliferação, migração e invasão das células tumorais
	<i>Carcinoma hepatocelular</i>	Pode inibir o crescimento tumoral e levar à apoptose celular

2.7.1. Efeitos dos fármacos anestésicos em pacientes oncológicos

Existe um crescente interesse no possível efeito dos fármacos anestésicos na recidiva tumoral. Foram realizados vários estudos, a maioria afirma que os agentes anestésicos podem ter a capacidade de influenciar a carcinogénese e a progressão metastática, uma vez que influenciam a resposta inflamatória à cirurgia oncológica (Alam *et al*, 2021; Ang *et al*, 2020).

2.7.1.1. Dexmedetomidina (α_2 agonista)

A dexmedetomidina tem efeitos analgésicos, o que permite uma diminuição do uso de opióides. Como os neutrófilos apresentam recetores α_2 na sua superfície, é esperada uma interação do fármaco com os mesmos (Alexa *et al*, 2024).

A dexmedetomidina pode ter efeitos anti-tumorais, de forma direta, pela inibição da proliferação, invasão e sobrevivência das células tumorais, e de forma indireta, pela inibição da produção de citocinas pro-inflamatórias, da liberação de ROS e da agregação neutrofílica (Alexa *et al*, 2024). Por outro lado, alguns autores afirmam que a dexmedetomidina pode estimular a proliferação tumoral, pela secreção de IL-6 no carcinoma hepatocelular (Chen *et al*, 2020) enquanto que, no carcinoma de células escamosas, pode ser responsável pela inibição do crescimento tumoral e progressão metastática (Zhang *et al*, 2020).

2.7.1.2. Opióides

Os opióides têm uma excelente ação no manejo de dor, quer seja na anestesia perioperatória quer seja na analgesia em casos de dor severa. Em pacientes oncológicos, os opióides são usados para manejo de dor cirúrgica e manejo de dor crônica relacionada com o tumor (Boland & Pockley, 2018; Chen *et al*, 2022).

Os opióides podem ser endógenos ou exógenos, atuando em diversos recetores expressos no sistema nervoso central (SNC), no sistema nervoso periférico (SNP), no sistema gastrointestinal e no sistema imunitário. Os opióides exógenos, como a metadona e o fentanil, atuam nos mesmos recetores que os opióides endógenos, sendo conhecidos, até ao momento, cinco tipos de recetores – os recetores μ (MOR), os recetores κ (KOR), os recetores δ (DOR), os recetores nociocetivos (NOR) e os recetores ζ (ZOR). Estes recetores apresentam diversas funções, nomeadamente, promover a analgesia (MOR, KOR, DOR, NOR) e regular diversas ações celulares e teciduais, tais como ações de células tumorais em diversos órgãos (coração, fígado, pâncreas e rim) (Dhaliwal & Gupta, 2023).

Os mecanismos de ação dos opióides e dos seus recetores no sistema imunitário ainda não estão esclarecidos. Os opióides podem diminuir ou alterar a infiltração das células imunitárias, como os linfócitos T, células NK e macrófagos, e por isso, podem apresentar alguns efeitos adversos como a supressão do sistema imunitário e consequente recidiva tumoral pós-cirúrgica, dependendo do tipo de opióides utilizados na anestesia. Estudos indicam que o fentanil pode diminuir ou inibir a citotoxicidade das células NK e promover a apoptose dos linfócitos e macrófagos, podendo levar a uma imunossupressão pós-cirúrgica prolongada (Alam *et al*, 2021; Boland & Pockley, 2018; Chen *et al*, 2022).

O NLR pode ser um indicador das possíveis alterações imunitárias provocadas pelos opióides, uma vez que recetores MOR podem ser encontrados nos neutrófilos, linfócitos T e B e nas células NK, e podem ser ativados não só pelos opióides como também pelas citocinas

e por outros mediadores inflamatórios. Assim, os opióides podem provocar a supressão do sistema imunitário e inibir as funções dos neutrófilos e linfócitos, influenciando a resposta inflamatória à cirurgia e a resposta imunitária em possíveis infecções e processos tumorais (Alexa *et al*, 2024; Chen *et al*, 2022).

A redução do uso de opióides exógenos poderá aliviar a possível imunossupressão provocada, uma vez que a incorporação da anestesia loco regional no plano anestésico pode melhorar a analgesia, diminuir a dor e consequentemente reduzir a resposta ao stress cirúrgico, melhorando a recuperação pós-cirúrgica (Boland & Pockley, 2018).

Em relação aos processos tumorais, os recetores MORs podem estar presentes em abundância em determinados tipos de tumor (tumores pulmonares) ou quando existe metastização pulmonar. Os opióides podem apresentar uma ação direta no crescimento das células tumorais, uma vez que estas células também têm MORs na sua superfície, podendo levar ao aumento do crescimento do tumor pulmonar em murganhos (Lennon *et al*, 2014) e ao possível desenvolvimento de metástases noutros tipos de tumor, nomeadamente, tumores esofágicos (Zhang *et al*, 2015), prostáticos (Zylla *et al*, 2013) e pulmonares (Singleton *et al*, 2014). Porém, são necessários mais estudos para avaliar a relevância clínica dos opióides em pacientes oncológicos (Alam *et al*, 2021; Boland & Pockley, 2018).

2.7.1.3. Benzodiazepinas (*Midazolam*)

As benzodiazepinas são usadas na pré-medicação para efeito sedativo e inibem o efeito dos recetores GABA, resultando na inibição da membrana neuronal por hiperpolarização. Os neurotransmissores GABA estão presentes no SNC e os seus recetores são divididos em GABA A e GABA B, sendo amplamente distribuídos pelos neutrófilos, monócitos e macrófagos (Alam *et al*, 2021; Alexa *et al*, 2024).

Em medicina humana, os estudos do efeito das benzodiazepinas nos neutrófilos é contraditório, assim como o efeito das benzodiazepinas na recidiva tumoral também não é concordante. Alguns estudos afirmam que o midazolam tem um efeito imunomodulatório negativo, potenciando assim a recidiva tumoral, enquanto que outros estudos não encontram relação entre o uso de benzodiazepinas e a recidiva tumoral (Alam *et al*, 2021; Alexa *et al*, 2024).

2.7.1.4. Propofol

O propofol é o fármaco endovenoso mais usado na indução anestésica. Tem efeitos anti-inflamatórios, o que permite a potenciação da resposta imune através da regulação da fagocitose realizada pelos neutrófilos e macrófagos, da produção de citocinas pro-inflamatórias e da inibição do recrutamento e migração neutrofílica (Alexa *et al*, 2024; Ramirez & Cata, 2021).

O propofol pode ter efeitos anti-tumorais e anti-metastáticos nas células, podendo inibir a viabilidade das células tumorais através da regulação direta da sinalização celular e de mecanismos indiretos, como a redução da resposta inflamatória, pela diminuição da libertação de citocinas pro-inflamatórias e consequente inibição da PGE2. O propofol pode diminuir a formação de NET's, sem influenciar a capacidade de apoptose celular dos neutrófilos (Alam *et al*, 2021; Ramirez & Cata, 2021).

Estudos indicam que o propofol pode preservar a citotoxicidade das células NK e dos linfócitos T (Alam *et al*, 2021; Melamed *et al*, 2003), no entanto Zhou *et al* (2018), afirmam que no carcinoma das células escamosas, o propofol pode aumentar a expressão de moléculas citotóxicas, aumentando consequentemente a expressão de células NK e a sua toxicidade celular.

2.7.1.5. Agentes voláteis (Isoflurano, Sevoflurano)

Os agentes voláteis são amplamente usados na manutenção anestésica, podendo ser responsáveis pela imunossupressão e progressão metastática pós-cirúrgica. Têm uma ação pro-inflamatória e modeladora no sistema imunitário, sendo responsáveis pela inibição da quimiotaxia, libertação de ROS, adesão e infiltração neutrofílica pela diminuição das PMN's (Alam *et al*, 2021; Alexa *et al*, 2024). Como consequência, podem levar à supressão do sistema imunitário no pós-cirúrgico de cirurgias oncológicas (Alexa *et al*, 2024). Suprimem a citotoxicidade das células NK e induzem a apoptose dos linfócitos T, ambos responsáveis pela imunidade anti-metastática após a cirurgia oncológica (Alam *et al*, 2021).

Du *et al* (2017) demonstra que o aumento da fagocitose e da apoptose dos neutrófilos pelos macrófagos pode levar à diminuição da inflamação pulmonar resultante da exposição ao isoflurano.

Estudos indicam que há uma relação entre o uso de agentes voláteis e uma estimulação da migração tumoral, inibição das células NK e aumento da expressão de determinados fatores de crescimento (Ang *et al*, 2020; Duff, Connolly & Buggy, 2016).

Porém, os mecanismos de ação destes agentes na recidiva tumoral ainda não são totalmente compreendidos. Podem ter a capacidade de regular importantes funções nas células tumorais e facilitar a progressão tumoral, levando à imunossupressão. Têm uma ação protetora contra a existência de isquemia e reperfusão do local de incisão, podendo facilitar a angiogénese, a sobrevivência e migração de células tumorais remanescentes. Podem também promover ou inibir a ação de células tumorais, através da modificação direta dos sinais intracelulares, como a proliferação, a migração, a invasão e a sensibilidade aos agentes quimioterapêuticos (Alam *et al*, 2021; Ramirez & Cata, 2021). O isoflurano (1%, 2% e 3%) pode aumentar a proliferação e migração tumoral, especialmente no tumor pulmonar e diminuir a função das células NK durante 10 dias (Ramirez & Cata, 2021; Zhang & Shao, 2016).

2.7.1.6. Lidocaína e Ropivacaína

A lidocaína apresenta propriedades benéficas na recuperação pós-cirúrgica, existindo a possibilidade de ter uma ação supressora nas células tumorais, através da alteração da sinalização celular. Apresenta propriedades anti-inflamatórias, diminuindo a libertação de citocinas pro-inflamatórias e possíveis efeitos anti-angiogénese, através da diminuição da expressão do fator VEGF (Ramirez & Cata, 2021). Xing *et al* (2017) afirmam que a lidocaína pode levar à inibição do crescimento tumoral e à indução da apoptose celular no carcinoma hepatocelular.

A ropivacaína demonstra provocar uma menor resposta no sistema nervoso central e uma menor toxicidade cardíaca do que a bupivacaína (Mikawa *et al*, 2003). Diminui a adesão neutrofílica, quimiotaxia e migração, não tendo efeito na apoptose dos neutrófilos (Kulińska *et al*, 2023).

O efeito da lidocaína e da ropivacaína depende do tipo de neutrófilos existente e do estado dos neutrófilos no processo da inflamação (em repouso ou ativados). Estudos afirmam que a lidocaína modula a resposta à inflamação aguda, atrasa a apoptose neutrofílica, inibe a fagocitose pelos macrófagos e a formação de NET's, enquanto que a ropivacaína prolonga o tempo de vida dos neutrófilos ativos (Chiang *et al*, 2008; Kulińska *et al*, 2023). A formação de NET's é um processo dependente da libertação de ROS e inicia com a apoptose

neutrofílica. Porém, estudos recentes demonstram que a lidocaína e ropivacaína podem ser responsáveis por estimular a produção de NET's, levando a uma alteração do processo inflamatório e à possibilidade de existir progressão metastática (Galoş *et al*, 2020; Kulińska *et al*, 2023). Kulińska *et al* (2023) afirmam que, no seu estudo, a lidocaína e a ropivacaína não afetaram a formação de NET's nos neutrófilos em repouso.

2.7.2. Anestesia locorregional

A anestesia regional reduz a resposta de stress à cirurgia, minimiza a inflamação pós-cirúrgica e atenua a imunossupressão, através da redução dos níveis de catecolaminas (Ang *et al*, 2020; Chen *et al*, 2022). Para além de ter como função o manejo da dor, minimiza também o uso de agentes anestésicos e opióides intra-cirúrgicos, podendo minimizar o seu potencial efeito no resultado oncológico (Ang *et al*, 2020).

As técnicas de anestesia regional incluem o bloqueio de nervos periféricos e a anestesia neuroaxial, podendo estar associadas à redução da recidiva tumoral. O uso de anestésicos locais e de bloqueios loco regionais é essencial para o manejo da dor, uma vez que existe um bloqueio total da transmissão dos impulsos nociceptivos, diminuindo a nociceção, dor perioperatória e os efeitos adversos da administração de bolus (Grubb & Lobprise, 2020; Ramirez & Cata, 2021).

Estas técnicas são recomendadas como parte do plano anestésico geral na maioria das cirurgias e em lesões traumáticas, uma vez que são eficazes e seguras quando utilizadas em complemento da anestesia geral (Grubb & Lobprise, 2020). Em teoria, as técnicas de anestesia regional conseguem melhorar o prognóstico da cirurgia oncológica, uma vez que diminuem a resposta neuroendócrina ao stress cirúrgico, porém ainda não existem estudos que o comprovem (Ramirez & Cata, 2021).

Os anestésicos locais preservam a função do sistema imunitário, podendo existir uma ação direta na inibição das células promotoras de tumor. Estes fármacos bloqueiam os canais de sódio e consequentemente a transmissão do sinal para o SNC. Os canais de sódio estão presentes em diversos tecidos, nomeadamente no músculo cardíaco, nas células pancreáticas e nas células tumorais, existindo assim a probabilidade de serem responsáveis por distúrbios cardíacos e respiratórios, diabetes, disfunções cognitivas ou processos tumorais (Alexa *et al*, 2024; Ramirez & Cata, 2021).

2.8. Objetivo do estudo

Em medicina humana, os valores dos biomarcadores inflamatórios, como o NLR, são influenciados pelo trauma cirúrgico e também pelo protocolo anestésico, porém, não existem muitos estudos em medicina veterinária que avaliem o efeito do protocolo anestésico nestes biomarcadores (Espadas-González *et al*, 2024).

Em medicina veterinária, Faroni *et al* (2021) estudou o efeito da anestesia na remissão tumoral do linfoma, concluindo que existem outros fatores que podem contribuir para a progressão tumoral, nomeadamente o período e stress perioperatório. O período perioperatório é um período onde o paciente está mais suscetível à imunossupressão e consequentemente, mais suscetível à disseminação tumoral. No entanto, durante este período, pode-se tentar minimizar o impacto dos fármacos anestésicos e do stress cirúrgico no paciente, através da diminuição do uso de opióides e da utilização de bloqueios loco regionais (Pinheiro *et al*, 2023). Chen *et al* (2022) afirma que estas alterações no período perioperatório podem ter um efeito positivo na redução da imunossupressão e na recuperação pós-cirúrgica. Para resgate analgésico perioperatório, o fentanil é muito utilizado em medicina veterinária (Romano *et al*, 2016).

Este estudo pretende averiguar qual o efeito de diversos fármacos anestésicos no período perioperatório, através da variação do NLR, pelo que apresenta diversos objetivos, nomeadamente:

1. Avaliar a variação do NLR pré-cirúrgico e pós-cirúrgico em animais submetidos a cirurgia oncológica;
2. Comparar a variação do NLR em animais submetidos a anestesia geral com animais submetidos à utilização de anestesia loco regional, recorrendo à utilização de técnicas de bloqueios loco regionais na cirurgia oncológica;
3. Avaliar a influência da utilização de resgates analgésicos intra-cirúrgicos na variação do NLR.

3. Materiais e Métodos

O estudo foi realizado no Anicura Hospital Veterinário do Atlântico, de dezembro de 2023 a março de 2024, com aprovação da comissão de ética e bem-estar animal da FMV-ULHT.

Foram selecionados 14 cães, de acordo com os seguintes critérios de inclusão:

- a) Animais com classificação *American Society of Anesthesiologists physical status classification* (ASA) I e II sujeitos a cirurgia oncológica;
- b) Exame físico, perfil hematológico e bioquímico (no equipamento Element CM XT, by Scil Antech Company) com valores dentro dos intervalos de referência, no período pré-cirúrgico.

Os critérios de exclusão incluíam animais com doença sistêmica, alteração cardíaca ou respiratória, com infecções agudas, condições crônicas não oncológicas ou sob tratamento medicamentoso contínuo e animais cujos valores hematológicos basais estavam fora do intervalo de referência.

3.1. Parâmetros hematológicos

De forma a avaliar a variação do valor do NLR pré-cirúrgico e pós-cirúrgico, foram realizadas duas colheitas de sangue, respeitando o bem-estar animal: uma primeira recolha na consulta pré-anestésica e a segunda recolha duas horas após a cirurgia, com a presença do proprietário, para que o animal estivesse o mais calmo possível, realizada no momento da medição da glicémia.

O sangue foi recolhido para tubos de ácido etilenodiamina tetra-acético (EDTA) e processado no equipamento de hemograma - Element HT5 hematology analyser, by Heska na Antech Company. Os valores hematológicos relevantes foram registados, nomeadamente a contagem de neutrófilos ($3.62-12.30 \times 10^9/L$) e a contagem de linfócitos ($0.83-4.91 \times 10^9/L$). O valor do NLR foi calculado através do quociente entre a contagem do número total de neutrófilos e linfócitos.

3.2. Protocolo anestésico

Para comparar o valor do NLR em termos anestésicos, os animais estavam subdivididos em dois grupos: o grupo da anestesia geral – Grupo AG, e o grupo da anestesia loco regional – Grupo ALR, cujo protocolo anestésico se encontra representado na tabela 4 e na tabela 5, respetivamente. A opção da técnica de bloqueio loco regional no grupo ALR era dependente do tipo de cirurgia realizada.

Em ambos os grupos, a pré-medicação ocorreu após um jejum de sólidos de 12 horas. Foi realizada a pré-oxigenação durante 2 a 3 minutos, com auxílio de máscara, com a fração inspirada de oxigénio (FiO₂) aproximadamente 40-50%.

Tabela 4 - *Protocolo anestésico aplicado ao grupo AG neste estudo.* IM, via intramuscular. IV, via endovenosa.

	Fármaco	Dose	Via
<i>Pré-medicação</i>	Dexmedetomidina 0.5 mg/mL (Sedadex®, Dechra) Metadona 10 mg/mL (Semfortan®, Dechra)	5 µg/kg 0.3 mg/kg	IM
<i>Indução</i>	Propofol 1% 10 mg/mL (Lipuro®, B Braun)	2-4 mg/kg dose-efeito	IV
<i>Manutenção anestésica</i>	Isoflurano 1-2%	<i>Agente anestésico volátil</i>	

Tabela 5 - *Protocolo anestésico aplicado ao grupo ALR neste estudo.* IM, via intramuscular. IV, via endovenosa.

	Fármaco	Dose	Via
<i>Pré-medicação</i>	Dexmedetomidina 0.5 mg/mL (Sedadex®, Dechra) Metadona 10 mg/mL (Semfortan®, Dechra)	5 µg/kg 0.3 mg/kg	IM
<i>Indução</i>	Propofol 1% 10 mg/mL (Lipuro®, B Braun)	2-4 mg/kg dose-efeito	IV
<i>Manutenção anestésica</i>	Isoflurano 1-2%	<i>Agente anestésico volátil</i>	
<i>Anestésico local</i>	Ropivacaína 0,5% 5 mg/mL (Somerset)	<i>Dose dependente do bloqueio</i>	

3.3. Monitorização anestésica

O registo da monitorização anestésica permitiu avaliar a existência de resgate analgésico, recorrendo à administração de fentanil (Fentadon®, Dechra), a dose 2.5 µg/kg, via endovenosa. Considerou-se ativação nociceptiva quando os valores da pressão arterial e/ou da frequência cardíaca subiam 20% em relação ao seu valor-base.

A monitorização anestésica foi realizada com o objetivo de manter o estadio III, plano II, sendo avaliado o tónus mandibular, reflexo palpebral, posição do globo ocular, cor das mucosas, tempo de repleção capilar (TRC) e outros parâmetros com auxílio do monitor multiparamétrico ePM 12M Vet, by Mindray Animal Medical: frequência cardíaca (FC) pelo traçado eletrocardiográfico (ECG), parâmetros da pressão arterial não invasiva – pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) – saturação de oxigénio na hemoglobina periférica (SpO₂) pelo pulsioxímetro e frequência respiratória (FR).

3.4. Análise estatística

Neste estudo, a análise estatística foi realizada através de dois programas de software: o Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft, EUA) e o programa de análise estatística *Statistical Package for the Social Sciences*® (SPSS), na versão 27 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA).

A análise teve como objetivo fornecer uma visão geral das medidas de tendência central, tais como a média, mediana e medidas de dispersão como o desvio padrão das variáveis em estudo. A estatística descritiva foi ainda complementada pela representação da distribuição dos dados, através de gráficos *box-plot*, contribuindo para uma interpretação mais completa dos resultados.

Dado o reduzido tamanho da amostra, foi utilizado o teste não paramétrico, teste de Wilcoxon, para comparar duas amostras relacionadas, cujo objetivo foi avaliar as diferenças no NLR pré-cirúrgico e pós-cirúrgico na totalidade da amostra, no grupo AG e no grupo ALR. Os valores de $p < 0.05$ foram considerados estatisticamente significativos.

4. Resultados

4.1. Caracterização da amostra do estudo

No presente estudo foram incluídos 14 cães, com idades compreendidas entre os 3 e os 14 anos, sendo 57% fêmeas e 43% machos. As raças incluídas neste estudo foram Basset Hound (7%), Beagle (7%), Golden Retriever (7%), Perdigueiro Português (7%), Podengo Português (7%), Pug (7%), Rottweiler (7%), Shih Tzu (7%), Pastor Alemão (14%) e Sem raça definida (SRD) (29%) (Tabela 5).

Os animais foram divididos em dois grupos, relativamente ao plano anestésico executado: seis cães para o grupo AG e oito cães para o grupo ALR. Os tipos de bloqueios loco regionais realizados no grupo ALR foram o bloqueio eretor da espinha (13%), bloqueio do nervo alveolar inferior (25%), bloqueio quadrado lombar (25%) e bloqueio do plano transversal do abdómen (TAP) (38%) (Tabela 6).

Tabela 6 - *Informações sobre os cães incluídos no estudo.* SRD, sem raça definida. F, fêmea. M, macho. -, Sem bloqueio loco regional.

<i>Raça</i>	<i>Sexo</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>Bloqueio loco regional</i>
SRD	F	3	-
Pastor Alemão	F	7	Bloqueio do plano transversal do abdómen
Perdigueiro	F	12	Bloqueio do plano transversal do abdómen
Shih Tzu	M	14	Bloqueio Quadrado lombar
Pug	M	7	-
SRD	F	14	-
Basset Hound	M	12	Bloqueio do nervo alveolar inferior
Beagle	F	8	-
Golden Retriever	F	5	Bloqueio Eretor da espinha bilateral
SRD	F	10	-
Pastor Alemão	F	8	Bloqueio do plano transversal do abdómen
SRD	M	9	-
Podengo português	M	11	Bloqueio Quadrado lombar
Rottweiler	M	10	Bloqueio do nervo alveolar inferior

Foram realizados diversos tipos de cirurgia oncológica, nomeadamente, mastectomia unilateral (7%); mastectomia radical, linfadenectomia e ovariectomia (OVH) (7%); lobectomia pulmonar (7%); ablação de escroto e orquiectomia (7%); tireoidectomia (7%); tonsilectomia e linfadenectomia (7%); biópsia hepática (14%); mandibulectomia rostral e linfadenectomia submandibular (14%) e exérese de massa em diversas localizações (29%). A histologia dos tumores está descrita na Tabela 7.

Os valores do NLR pré-cirúrgico e do NLR pós-cirúrgico também estão descritos na Tabela 7. Foi definido um *cut-off* de NLR > 3, de acordo com artigos de medicina humana, sendo que 79% dos valores de NLR pré-cirúrgico e de NLR pós-cirúrgico ultrapassam o valor de *cut-off*.

Tabela 7 – *Histologia dos tumores e valores do NLR pré-cirúrgico e pós-cirúrgico dos cães inseridos no estudo.*

<i>Histologia dos tumores</i>	<i>NLR pré-cirúrgico</i>	<i>NLR pós-cirúrgico</i>
Adenocarcinoma da glândula salivar	0,41	0,86
Carcinoma mamário de alto grau	1,57	1,83
Carcinoma mamário	1,21	1,00
Carcinoma hepatocelular	5,67	5,42
Mastocitoma	3,46	9,55
Carcinoma tiroideu	5,87	7,73
Carcinoma das células escamosas	8,81	13,34
Carcinoma da tiróide folicular	6,11	4,37
Carcinoma das células basais	8,00	16,24
Adenocarcinoma dos sacos anais	4,82	7,87
Sarcoma de tecidos moles	6,03	8,45
Carcinoma das células escamosas	6,08	4,33
Tumor das células de Leydig	7,14	11,85
Melanoma	5,35	4,23

4.2. Análise estatística descritiva

Os valores da análise estatística descritiva apresentam-se divididos por diferentes grupos, de acordo com os objetivos do estudo. A tabela 8 apresenta os valores da análise para o NLR pré-cirúrgico e o NLR pós-cirúrgico na totalidade da amostra, a tabela 9 apresenta os valores da análise do NLR pré-cirúrgico e do NLR pós-cirúrgico para o grupo AG e a tabela 10 apresenta os valores da análise do NLR pré-cirúrgico e do NLR pós-cirúrgico para o grupo ALR.

Tabela 8 - Análise descritiva do NLR pré-cirúrgico e do NLR pós-cirúrgico da amostra total

	Média	Mediana	Máximo	Mínimo	Intervalo de confiança 95%	
					Inferior	Superior
NLR pré-cirúrgico	5.04 ± 2.52	5.77	8.81	0.41	3.58	6.49
NLR pós-cirúrgico	6.93 ± 4.67	6.57	16.24	0.86	4.24	9.63

Tabela 9 - Análise descritiva do NLR pré-cirúrgico e do NLR pós-cirúrgico do grupo AG. AG, Anestesia Geral.

	Média	Mediana	Máximo	Mínimo	Intervalo de confiança 95%	
					Inferior	Superior
NLR pré-cirúrgico	4.46 ± 2.23	5.34	6.11	0.41	2.12	6.80
NLR pós-cirúrgico	5.78 ± 3.18	6.05	9.55	0.86	2.44	9.13

Tabela 10 - Análise descritiva do NLR pré-cirúrgico e do NLR pós-cirúrgico do grupo ALR. ALR, Anestesia Locorregional.

	Média	Mediana	Máximo	Mínimo	Intervalo de confiança 95%	
					Inferior	Superior
NLR pré-cirúrgico	5.47 ± 2.78	5.85	8.81	1.21	3.15	7.80
NLR pós-cirúrgico	7.79 ± 5.59	6.93	16.24	1.00	3.12	12.47

O gráfico 4 representa a distribuição dos valores do NLR no período perioperatório da totalidade da amostra e o gráfico 5 representa a distribuição dos valores do NLR pré-cirúrgico e pós-cirúrgico nos diferentes grupos de estudo.

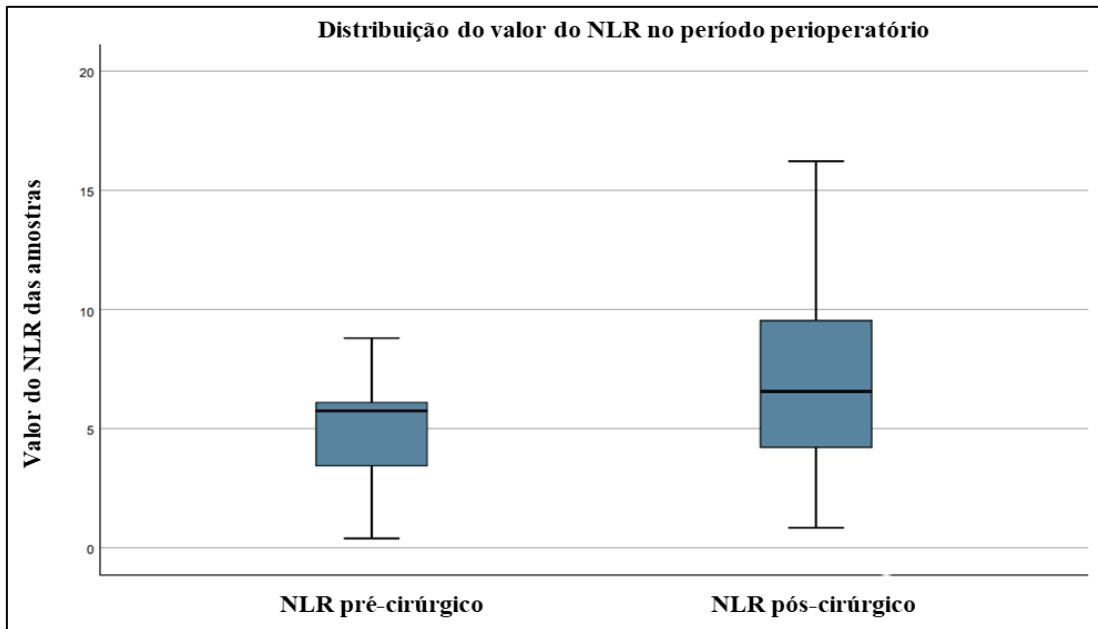


Gráfico 4 – Gráfico *box-plot* representativo da distribuição dos valores do NLR pré-cirúrgico e pós-cirúrgico na totalidade da amostra.

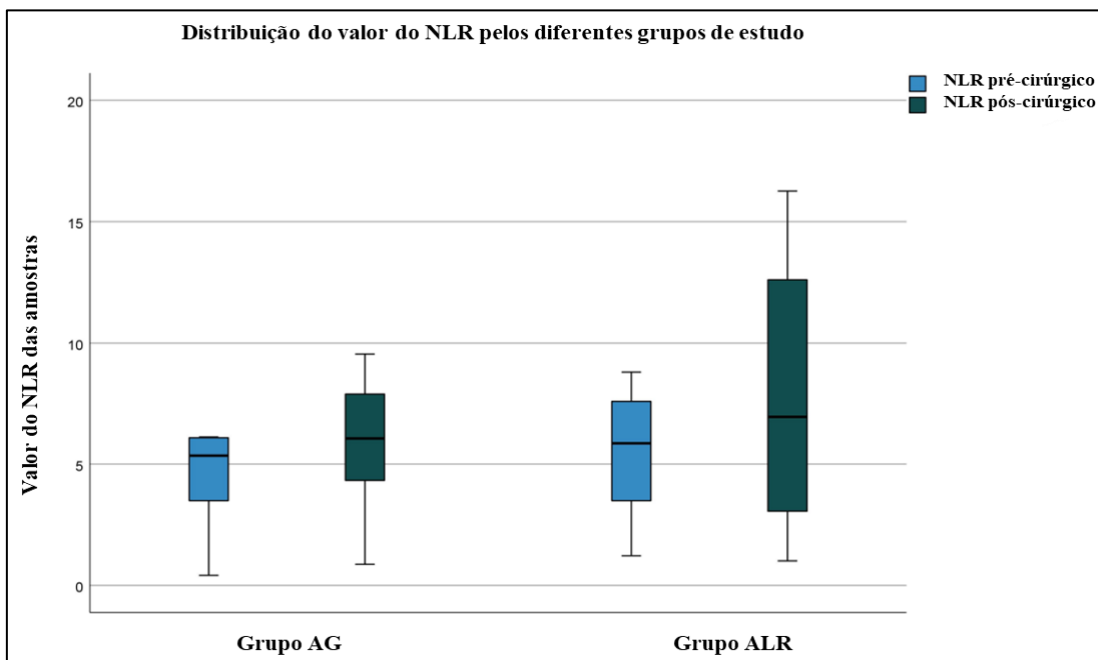


Gráfico 5 – Gráfico *box-plot* representativo da distribuição dos valores do NLR pré-cirúrgico e pós-cirúrgico nos diferentes grupos de estudo. Grupo AG, Anestesia geral. Grupo ALR, Anestesia Locorregional.

Relativamente ao estudo da influência dos resgates analgésicos intra-cirúrgicos, dos 14 casos totais, apenas se recorreu ao resgate analgésico em três dos casos, não sendo possível realizar a análise estatística dos mesmos.

4.3. Comparação dos valores do NLR pré-cirúrgico e do NLR pós-cirúrgico

O teste de Wilcoxon foi utilizado para avaliar se a mediana de diferenças entre o NLR pré-cirúrgico e o NLR pós-cirúrgico era igual a 0, sendo o valor da significância p 0.050. Os valores obtidos para a totalidade da amostra, para o grupo AG e para o grupo ALR estão descritos na tabela 11.

Tabela 11 – *Análise da significância estatística pelo teste de Wilcoxon*

	<i>Número da amostra</i>	<i>Valor p</i>
Amostra total	14	0.048
Grupo AG	6	0.123
Grupo ALR	8	0.249

O teste de Wilcoxon foi utilizado para avaliar se a mediana de diferenças entre o NLR pré-cirúrgico e o NLR pós-cirúrgico era igual a 0, sendo o valor da significância p 0.050.

5. Discussão de resultados

No presente estudo, pretendeu-se avaliar qual o possível efeito dos diversos fármacos anestésicos e dos resgates analgésicos na variação do NLR, no período perioperatório. Na anestesia, os estudos referentes ao NLR e à sua variação são maioritariamente referentes a medicina humana, existindo poucos estudos realizados em medicina veterinária.

Em 79% dos casos, tanto o valor do NLR pré-cirúrgico como o valor do NLR pós-cirúrgico eram superiores ao *cut-off* definido ($\text{NLR} > 3$) (Tabela 7). Este *cut-off* foi definido de acordo com alguns estudos em medicina humana, uma vez que existe um baixo número de estudos em medicina veterinária a relacionar a anestesia locorregional com o NLR. Em medicina humana, Banna *et al* (2020), citado por Buonacera *et al* (2022) refere que um valor de NLR com *cut-off* ≥ 3 pressupõe um menor DFS e que um *cut-off* ≥ 5 pressupõe um OS menor, a presença de doença metastática e possível mortalidade no tumor urotelial. Alexa *et al* (2024) também refere que, mesmo sem estar definido um *cut-off* em medicina humana, a maioria dos estudos concorda que um valor de $\text{NLR} > 3$ piora o prognóstico e aumenta a taxa de mortalidade, independentemente da condição clínica. Em medicina veterinária, Uribe-Querol *et al* (2023) realizou um estudo em cadelas com tumores mamários onde concluiu que um valor de $\text{NLR} > 5$ está associado a um OS menor, sugerindo que poderá ser usado como um biomarcador de prognóstico de severidade da doença. No entanto, Wu *et al* (2020) utilizou diferentes valores de *cut-off* para o NLR pré-cirúrgico e para o NLR pós-cirúrgico, uma vez que o estado das células imunitárias antes da cirurgia é diferente do pós-cirúrgico e que não existe uma relação entre os dois valores.

Neste estudo avaliou-se a variação dos valores do NLR pré-cirúrgico e do NLR pós-cirúrgico nos 14 casos (Gráfico 4). Segundo Wu *et al* (2020), o valor do NLR pré-cirúrgico acaba por se relacionar com a informação tumoral do paciente enquanto que o valor do NLR pós-cirúrgico relaciona-se com o processo inflamatório pós-cirúrgico. Assim, através do teste Wilcoxon, constatou-se a existência de uma diferença significativa nos seus valores (Tabela 11), podendo esta diferença ser atribuída ao nível de trauma cirúrgico, que provoca uma resposta inflamatória e consequente imunossupressão, aos efeitos dos fármacos anestésicos perioperatórios e ao processo tumoral decorrente (Pinheiro *et al*, 2023).

Os neutrófilos são a primeira linha de resposta ao trauma cirúrgico e os linfócitos são essenciais para prevenir uma reação inflamatória excessiva, sendo a extensão do trauma cirúrgico influenciada pela circulação dessas células (Ramirez & Cata, 2021). Pinheiro *et al*

(2023) refere que recorrer à cirurgia mínima invasiva pode ter benefícios na redução da resposta inflamatória no tecido, menor imunossupressão e menor dor pós-cirúrgica, porém, existe um aumento no tempo da cirurgia e no tempo de anestesia, o que pode aumentar o risco de complicações pós-cirúrgicas nomeadamente deiscência da sutura e inflamação local.

Os fármacos anestésicos também influenciam a resposta inflamatória. Em medicina humana, Alexa *et al* (2024) descreve que a dexmedetomidina pode suprimir as citocinas pró-inflamatórias e a agregação neutrofílica, os opióides podem inibir a fagocitose e migração neutrofílica e os agentes voláteis podem diminuir a reação dos PMN's, a quimiotaxia, adesão e produção de ROS ou, por outro lado, aumentar a fagocitose dos neutrófilos em apoptose. Tomihari *et al* (2015) sugere que os agentes voláteis provocam uma maior supressão do sistema imunitário do que o propofol. O efeito do propofol na resposta inflamatória ainda se encontra em estudo, porém Ramirez e Cata (2021) afirmam que o propofol pode ter propriedades anti-inflamatórias e potenciar a resposta imunitária e Ang *et al* (2020) refere que estudos realizados em animais demonstram a capacidade do propofol suprimir a libertação de citocinas e prostaglandinas (Jiang *et al*, 2018; Markovic-Bozic *et al*, 2015).

Os fármacos anestésicos utilizados também podem influenciar o *outcome* oncológico em diversos tipos de tumor, podendo influenciar esta diferença do valor de NLR, uma vez que a carcinogénese tem por base uma reação inflamatória sistémica. Segundo Faria *et al* (2016), a interação entre os neutrófilos e linfócitos na resposta inflamatória tem relevância clínica no processo da carcinogénese, podendo o NLR refletir o equilíbrio entre a resposta inflamatória e a resposta imunitária anti-tumoral. Ang *et al* (2020) afirma que, em cirurgia oncológica, os agentes anestésicos podem apresentar um efeito pro-tumoral na taxa de recidiva, podendo afetar a imunomodulação e a resposta inflamatória. Em medicina humana, Alam *et al* (2021) descreve que os estudos sobre o efeito dos opióides na carcinogénese e na metastização são conflituosos, porém, alguns tumores apresentam células com sobre-expressão de recetores MOR, podendo os opióides promover diretamente o crescimento tumoral. Alam *et al* (2021) também refere que o propofol pode apresentar propriedades anti-tumorais, protegendo o organismo contra a disseminação de células tumorais e desenvolvimento metastático; os agentes voláteis podem acelerar a migração de células tumorais pós-cirúrgico, uma vez que podem promover a imunossupressão pela indução da apoptose dos linfócitos e a lidocaína pode também apresentar efeitos anti-tumorais.

No presente estudo comparou-se também a variação do NLR pré-cirúrgico e do NLR pós-cirúrgico em diferentes grupos – no grupo AG e no grupo ALR (Gráfico 5), de modo a avaliar o efeito de diferentes planos anestésicos no NLR. Segundo os resultados do teste de Wilcoxon (Tabela 11), não existe uma diferença significativa na mediana dos valores de NLR pré-cirúrgico e pós-cirúrgico em nenhum dos grupos. No seu estudo, realizado em 80 cadelas, Espadas-González *et al* (2024) também não verificou qualquer diferença de variação nos valores dos biomarcadores inflamatórios estudados, incluindo o NLR, entre grupos com diferente plano anestésico, concluindo que o bloqueio loco regional realizado não alterou a resposta inflamatória medida nos parâmetros hematológicos. Espadas-González *et al* (2024) atribuiu a ausência de diferença entre grupos ao tipo de cirurgia realizado, sugerindo que a resposta inflamatória poderia ser proporcional à extensão do trauma cirúrgico. Ramirez e Cata (2021) também afirmam que a resposta inflamatória é proporcional ao trauma cirúrgico, referindo que, entre a realização de cirurgia mínima invasiva e de cirurgia convencional, existe uma diferença na resposta imunitária.

Neste estudo, foi realizada a cirurgia oncológica em todos os casos. A cirurgia oncológica, tal como qualquer cirurgia, é um procedimento que envolve uma resposta inflamatória complexa, envolvendo uma resposta inata e adaptativa do sistema imunitário. Alam *et al* (2021) considera a cirurgia oncológica como o tratamento *gold-standard* para os tumores sólidos, sendo que 80% dos pacientes oncológicos em medicina humana são submetidos a cirurgia como parte do seu tratamento. Este tipo de cirurgia consiste na excisão cirúrgica total ou parcial do tumor, ou seja, a incisão e trauma cirúrgico a realizar será dependente do tamanho do tumor. Pinheiro *et al* (2023) refere que, após a incisão cirúrgica, existe uma alteração do microambiente do tecido afetado, provocando uma resposta local e sistêmica proporcional ao dano efetuado. Deste modo, o trauma cirúrgico apresenta diversas respostas no organismo, nomeadamente, uma resposta inflamatória e imunitária e um possível efeito de disseminação tumoral, uma vez que existe manipulação cirúrgica de tecido neoplásico (Pinheiro *et al*, 2023).

A cirurgia oncológica inclui também alguns eventos perioperatórios, como o uso de diversas técnicas anestésicas que podem modificar a resposta inflamatória à cirurgia (Alam *et al*, 2021). Pinheiro *et al* (2023) menciona que estudos em medicina humana (Cummings *et al*, 2018) indicam a possibilidade de reduzir a resposta inflamatória através da combinação da anestesia geral e de bloqueios loco regionais, o que não se verificou neste estudo pois não

existe uma diferença significativa entre os grupos AG e ALR. Ramirez e Cata (2021) informam ainda que, teoricamente, a utilização de bloqueios loco regionais na cirurgia oncológica poderia melhorar o *outcome* oncológico, visto que a anestesia loco regional pode diminuir a resposta neuroendócrina ao trauma cirúrgico e a utilização de opióides, preservando a função imunitária e potencializando um efeito inibitório nas células tumorais. Porém, Ang *et al* (2020) avaliou diversos estudos em medicina humana, com o objetivo de estudar o efeitos da combinação da anestesia geral e da anestesia loco regional na taxa de recidiva tumoral, após a realização da cirurgia oncológica, e concluiu que não existe diferença na taxa de recidiva tumoral, na taxa de mortalidade relacionada com o tumor, na disseminação tumoral sistêmica e no OS. A ausência de diferença no OS é contraditório com outros estudos realizados (Lee *et al*, 2015; Weng *et al*, 2016) , dado que, em certas circunstâncias, a escolha de utilizar a anestesia loco regional em combinação com a anestesia geral é dependente do estado clínico do paciente, tipo de cirurgia realizada e duração da cirurgia.

O último objetivo deste estudo era avaliar a influência dos resgates analgésicos intra-cirúrgicos na variação do NLR, porém apenas três dos 14 casos precisaram da realização do resgate analgésico intra-cirúrgico, sendo assim um número insuficiente de casos para realizar qualquer análise estatística. Deste modo, não existem resultados para ser discutidos neste capítulo.

Este estudo apresenta diversas limitações, tendo como principal limitação o número reduzido de amostra, dado que o número de casos recolhidos neste estudo não permite que os resultados discutidos se apliquem à totalidade da população. O número de casos com resgate analgésico limitou um dos objetivos deste estudo, na medida em que o seu número reduzido impossibilitou a realização de uma análise estatística para obtenção de resultados. A definição do valor de *cut-off* de acordo com estudos em medicina humana também se identifica como uma limitação, uma vez que pode não refletir o que acontece na medicina veterinária. Outra limitação que este estudo exhibe é a inexistência de esfregaços sanguíneos para confirmação dos valores de neutrófilos e linfócitos apresentados no hemograma, visto que acrescia um custo adicional para o tutor. A realização do estudo com diferentes tipos de histologia tumoral também se apresenta como uma limitação, considerando que apresentam diferente comportamento na resposta inflamatória e imunitária. Em oncologia, muitas vezes se refere ao NLR juntamente com o PLR e neste estudo não se mencionou o PLR pois não existiam

esfregaços sanguíneos para avaliar a veracidade dos valores de plaquetas determinado na máquina de hemograma.

Este estudo é um trabalho pioneiro em anestesia loco regional em medicina veterinária, uma vez que existem poucos estudos realizados e publicados sobre o tema. Este trabalho avalia o NLR como uma possível ferramenta clínica, considerando que é um parâmetro facilmente medido, economicamente acessível e que transmite informações sobre o estado inflamatório do paciente. Para além disso, o NLR pode apresentar também valor como fator de prognóstico em pacientes oncológicos.

6. Conclusão

O NLR é um biomarcador inflamatório e imunitário que pode transmitir muita informação clínica, dado que evidencia a resposta inflamatória e imunitária do organismo. Este trabalho teve como finalidade avaliar a eficácia deste parâmetro hematológico na cirurgia oncológica, com recurso a diferentes planos anestésicos. Na prática clínica, é cada vez mais comum recorrer a diversos procedimentos anestésicos, nomeadamente a anestesia loco regional e a analgesia multimodal, especialmente em pacientes oncológicos.

Com este trabalho, devido ao número reduzido de amostra, não se pode afirmar que a introdução de técnicas anestésicas loco regionais no protocolo anestésico não teve resultados diferentes em relação à anestesia exclusivamente sistémica.

Para uma futura continuidade deste estudo, propõe-se a eleição de apenas uma tipologia de tumor para a realização do estudo, a utilização de um maior número de amostra e uma recolha de casos com resgate analgésico intra-cirúrgico superior à realizada.

Bibliografia

Abdulkhaleq, L. A., Assi, M. A., Abdullah, R., Zamri-Saad, M., Taufiq-Yap, Y. H., & Hezmee, M. N. M. (2018). The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Veterinary world*, 11(5), 627–635. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.627-635>

Alam, A., Rampes, S., Patel, S., Hana, Z., & Ma, D. (2021). Anesthetics or anesthetic techniques and cancer surgical outcomes: a possible link. *Korean journal of anesthesiology*, 74(3), 191–203. <https://doi.org/10.4097/kja.20679>

Alexa, A. L., Sargarovschi, S., & Ionescu, D. (2024). Neutrophils and Anesthetic Drugs: Implications in Onco-Anesthesia. *International journal of molecular sciences*, 25(7), 4033. <https://doi.org/10.3390/ijms25074033>

Ang, E., Ng, K. T., Lee, Z. X., Ti, L. K., Chaw, S. H., & Wang, C. Y. (2020). Effect of regional anaesthesia only versus general anaesthesia on cancer recurrence rate: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Journal of clinical anesthesia*, 67, 110023. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2020.110023>

Bergman P. J. (2007). Canine oral melanoma. *Clinical techniques in small animal practice*, 22(2), 55–60. <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2007.03.004>

Boland, J. W., & Pockley, A. G. (2018). Influence of opioids on immune function in patients with cancer pain: from bench to bedside. *British journal of pharmacology*, 175(14), 2726–2736. <https://doi.org/10.1111/bph.13903>

Buonacera, A., Stancanelli, B., Colaci, M., & Malatino, L. (2022). Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *International journal of molecular sciences*, 23(7), 3636. <https://doi.org/10.3390/ijms23073636>

Burrai, G. P., Gabrieli, A., Moccia, V., Zappulli, V., Porcellato, I., Brachelente, C., Pirino, S., Polinas, M., & Antuofermo, E. (2020). A Statistical Analysis of Risk Factors and Biological Behavior in Canine Mammary Tumors: A Multicenter Study. *Animals: an open access journal from MDPI*, 10(9), 1687. <https://doi.org/10.3390/ani10091687>

Camerino, M., Giacobino, D., Iussich, S., Ala, U., Riccardo, F., Cavallo, F., Martano, M., Morello, E., & Buracco, P. (2021). Evaluation of prognostic impact of pre-treatment neutrophil to lymphocyte and lymphocyte to monocyte ratios in dogs with oral malignant

melanoma treated with surgery and adjuvant CSPG4-antigen electrovaccination: an explorative study. *Veterinary and comparative oncology*, 19(2), 353–361. <https://doi.org/10.1111/vco.12679>

Cao, W., Yu, H., Zhu, S., Lei, X., Li, T., Ren, F., Zhou, N., Tang, Q., Zu, L., & Xu, S. (2023). Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in the prognosis of resected early-stage patients with non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Cancer medicine*, 12(6), 7065–7076. <https://doi.org/10.1002/cam4.5505>

Chen, P., Luo, X., Dai, G., Jiang, Y., Luo, Y., Peng, S., Wang, H., Xie, P., Qu, C., Lin, W., Hong, J., Ning, X., & Li, A. (2020). Dexmedetomidine promotes the progression of hepatocellular carcinoma through hepatic stellate cell activation. *Experimental & molecular medicine*, 52(7), 1062–1074. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0461-6>

Chen, Q., Liang, J., Liang, L., Liao, Z., Yang, B., & Qi, J. (2022). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as an Indicator of Opioid-Induced Immunosuppression After Thoracoscopic Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Journal of pain research*, 15, 1855–1862. <https://doi.org/10.2147/JPR.S371022>

Chiang, N., Schwab, J. M., Fredman, G., Kasuga, K., Gelman, S., & Serhan, C. N. (2008). Anesthetics impact the resolution of inflammation. *PloS one*, 3(4), e1879. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001879>

Cools-Lartigue, J., Spicer, J., McDonald, B., Gowing, S., Chow, S., Giannias, B., Bourdeau, F., Kubes, P., & Ferri, L. (2013). Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells and promote metastasis. *The Journal of clinical investigation*, 123(8), 3446–3458. Advance online publication. <https://doi.org/10.1172/JCI67484>

DeProspero, D. J., Hess, R. S., & Silverstein, D. C. (2023). Neutrophil-to-lymphocyte ratio is increased in dogs with acute congestive heart failure secondary to myxomatous mitral valve disease compared to both dogs with heart murmurs and healthy controls. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 261(11), 1–8. <https://doi.org/10.2460/javma.23.03.0131>

Dhaliwal, A., & Gupta, M. (2023). Physiology, Opioid Receptor. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546642/>

Du, X., Jiang, C., Lv, Y., Dull, R. O., Zhao, Y. Y., Schwartz, D. E., & Hu, G. (2017). Isoflurane promotes phagocytosis of apoptotic neutrophils through AMPK-mediated ADAM17/Mer signaling. *PloS one*, 12(7), e0180213. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180213>

Duff, S., Connolly, C., & Buggy, D. J. (2016). Adrenergic, Inflammatory, and Immune Function in the Setting of Oncological Surgery: Their Effects on Cancer Progression and the Role of the Anesthetic Technique in their Modulation. *International anesthesiology clinics*, 54(4), 48–57. <https://doi.org/10.1097/AIA.0000000000000120>

Ellyard, J. I., Simson, L., & Parish, C. R. (2007). Th2-mediated anti-tumour immunity: friend or foe?. *Tissue antigens*, 70(1), 1–11. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2007.00869.x>

Espadas-González, L., Usón-Casaús, J. M., Pastor-Sirvent, N., Santella, M., Ezquerro-Calvo, J., & Pérez-Merino, E. M. (2024). The impact of the transversus abdominis plane block (TAP) on stress response measured through the complete blood- derived inflammatory markers. *Veterinary research communications*, 48(1), 497–506. <https://doi.org/10.1007/s11259-023-10234-7>

Farhood, B., Najafi, M., & Mortezaee, K. (2019). CD8+ cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: A review. *Journal of cellular physiology*, 234(6), 8509–8521. <https://doi.org/10.1002/jcp.27782>

Faria, S. S., Fernandes, P. C., Jr, Silva, M. J., Lima, V. C., Fontes, W., Freitas-Junior, R., Eterovic, A. K., & Forget, P. (2016). The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalscience*, 10, 702. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2016.702>

Faroni, E., Sabattini, S., Lenzi, J., Guerra, D., Comazzi, S., Aresu, L., Mazzanti, A., Zanardi, S., Cola, V., Lotito, E., & Marconato, L. (2021). Sleeping Beauty: Anesthesia May Promote Relapse in Dogs With Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Complete Remission After Chemo-Immunotherapy. *Frontiers in veterinary science*, 8, 760603. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.760603>

Furze, R. C., & Rankin, S. M. (2008). Neutrophil mobilization and clearance in the bone marrow. *Immunology*, 125(3), 281–288. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2008.02950.x>

Galoş, E. V., Tat, T. F., Popa, R., Efrimescu, C. I., Finnerty, D., Buggy, D. J., Ionescu, D. C., & Mihiu, C. M. (2020). Neutrophil extracellular trapping and angiogenesis biomarkers after intravenous or inhalation anaesthesia with or without intravenous lidocaine for breast cancer surgery: a prospective, randomised trial. *British journal of anaesthesia*, 125(5), 712–721. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.05.003>

Giese, M. A., Hind, L. E., & Huttenlocher, A. (2019). Neutrophil plasticity in the tumor microenvironment. *Blood*, 133(20), 2159–2167. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-844548>

Goldschmidt, M., Peña, L., Rasotto, R., & Zappulli, V. (2011). Classification and grading of canine mammary tumors. *Veterinary pathology*, 48(1), 117–131. <https://doi.org/10.1177/0300985810393258>

Grubb, T., & Lobprise, H. (2020). Local and regional anaesthesia in dogs and cats: Descriptions of specific local and regional techniques (Part 2). *Veterinary medicine and science*, 6(2), 218–234. <https://doi.org/10.1002/vms3.218>

Guthrie, G. J., Charles, K. A., Roxburgh, C. S., Horgan, P. G., McMillan, D. C., & Clarke, S. J. (2013). The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, 88(1), 218–230. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.03.010>

Henriques, J., Felisberto, R., Constantino-Casas, F., Cabeçadas, J., & Dobson, J. (2021). Peripheral blood cell ratios as prognostic factors in canine diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP protocol. *Veterinary and comparative oncology*, 19(2), 242–252. <https://doi.org/10.1111/vco.12668>

Heshmat-Ghahdarjani, K., Sarmadi, V., Heidari, A., Falahati Marvasti, A., Neshat, S., & Raeisi, S. (2023). The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a new prognostic factor in cancers: a narrative review. *Frontiers in oncology*, 13, 1228076. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1228076>

Hogan, B. V., Peter, M. B., Shenoy, H. G., Horgan, K., & Hughes, T. A. (2011). Surgery induced immunosuppression. *The surgeon: journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*, 9(1), 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2010.07.011>

Kim, H. Y., Kim, T. H., Yoon, H. K., & Lee, A. (2019). The Role of Neutrophil-lymphocyte Ratio and Platelet-lymphocyte Ratio in Predicting Neoadjuvant Chemotherapy Response in Breast Cancer. *Journal of breast cancer*, 22(3), 425–438. <https://doi.org/10.4048/jbc.2019.22.e41>

Kulińska, K. I., Szałkowska, S., Andrusiewicz, M., Kotwicka, M., & Billert, H. (2023). The effect of local anaesthetics on apoptosis and NETosis of human neutrophils in vitro: comparison between lidocaine and ropivacaine. *Human cell*, 36(6), 2027–2039. <https://doi.org/10.1007/s13577-023-00963-x>

Lee, B. M., Singh Ghotra, V., Karam, J. A., Hernandez, M., Pratt, G., & Cata, J. P. (2015). Regional anesthesia/analgesia and the risk of cancer recurrence and mortality after prostatectomy: a meta-analysis. *Pain management*, 5(5), 387–395. <https://doi.org/10.2217/pmt.15.30>

Macfarlane, L., Morris, J., Pratschke, K., Mellor, D., Scase, T., Macfarlane, M., & Mclauchlan, G. (2016,a). Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte and albumin-globulin ratios in canine soft tissue sarcoma. *The Journal of small animal practice*, 57(3), 135–141. <https://doi.org/10.1111/jsap.12435>

Macfarlane, M. J., Macfarlane, L. L., Scase, T., Parkin, T., & Morris, J. S. (2016,b). Use of neutrophil to lymphocyte ratio for predicting histopathological grade of canine mast cell tumours. *The Veterinary record*, 179(19), 491. <https://doi.org/10.1136/vr.103650>

Markovic-Bozic, J., Karpe, B., Potocnik, I., Jerin, A., Vranic, A., & Novak-Jankovic, V. (2016). Effect of propofol and sevoflurane on the inflammatory response of patients undergoing craniotomy. *BMC anesthesiology*, 16, 18. <https://doi.org/10.1186/s12871-016-0182-5>

Mikawa, K., Akamarsu, H., Nishina, K., Shiga, M., Obara, H., & Niwa, Y. (2003). Effects of ropivacaine on human neutrophil function: comparison with bupivacaine and lidocaine. *European journal of anaesthesiology*, 20(2), 104–110. <https://doi.org/10.1017/s026502150300019x>

Miyatani, K., Saito, H., Kono, Y., Murakami, Y., Kuroda, H., Matsunaga, T., Fukumoto, Y., Osaki, T., Ashida, K., & Fujiwara, Y. (2018). Combined analysis of the pre- and postoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts the outcomes of patients with gastric cancer. *Surgery today*, 48(3), 300–307. <https://doi.org/10.1007/s00595-017-1587-6>

Mortaz, E., Alipoor, S. D., Adcock, I. M., Mumby, S., & Koenderman, L. (2018). Update on Neutrophil Function in Severe Inflammation. *Frontiers in immunology*, 9, 2171. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02171>

Ni Choileain, N., & Redmond, H. P. (2006). Cell response to surgery. *Archives of surgery(Chicago,Ill.:1960)*, 141(11),1132–1140. <https://doi.org/10.1001/archsurg.141.11.1132>

Orr, Y., Wilson, D. P., Taylor, J. M., Bannon, P. G., Geczy, C., Davenport, M. P., & Kritharides, L. (2007). A kinetic model of bone marrow neutrophil production that characterizes late phenotypic maturation. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 292(4), R1707–R1716. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00627.2006>

Petrucci, G. N., Lobo, L., Queiroga, F., Martins, J., Prada, J., Pires, I., & Henriques, J. (2021). Neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent prognostic marker for feline mammary carcinomas. *Veterinary and comparative oncology*, 19(3), 482–491. <https://doi.org/10.1111/vco.12686>

Pinheiro, A. V., Petrucci, G. N., Dourado, A., & Pires, I. (2023). Anaesthesia in Veterinary Oncology: The Effects of Surgery, Volatile and Intravenous Anaesthetics on the Immune System and Tumour Spread. *Animals : an open access journal from MDPI*, 13(21), 3392. <https://doi.org/10.3390/ani13213392>

Quatrini, L., & Ugolini, S. (2021). New insights into the cell- and tissue-specificity of glucocorticoid actions. *Cellular & molecular immunology*, 18(2), 269–278. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00526-2>

Ramirez, M. F., & Cata, J. P. (2021). Anesthesia Techniques and Long-Term Oncological Outcomes. *Frontiers in oncology*, 11, 788918. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.788918>

Rodrigo, J. P., Sánchez-Canteli, M., Triantafyllou, A., de Bree, R., Mäkitie, A. A., Franchi, A., Hellquist, H., Saba, N. F., Stenman, G., Takes, R. P., Valero, C., Zidar, N., & Ferlito, A. (2023). Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*, 15(3), 802. <https://doi.org/10.3390/cancers15030802>

Romano, M., Portela, D. A., Breggi, G., & Otero, P. E. (2016). Stress-related biomarkers in dogs administered regional anaesthesia or fentanyl for analgesia during stifle surgery. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 43(1), 44–54. <https://doi.org/10.1111/vaa.12275>

Rosales C. (2020). Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity. *Journal of leukocyte biology*, 108(1), 377–396. <https://doi.org/10.1002/JLB.4MIR0220-574RR>

Rossi, A., Proverbio, D., Perego, R., Baggiani, L., & Spada, E. (2024). Evaluation of leukocyte ratios as survival prognostic markers in feline retrovirus infections. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 305, 106128. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2024.106128>

Serhan, C. N., Dalli, J., Colas, R. A., Winkler, J. W., & Chiang, N. (2015). Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome. *Biochimica et biophysica acta*, 1851(4), 397–413. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2014.08.006>

Singleton, P. A., Mirzapoiazova, T., Hasina, R., Salgia, R., & Moss, J. (2014). Increased μ -opioid receptor expression in metastatic lung cancer. *British journal of anaesthesia*, 113 Suppl 1(Suppl 1), i103–i108. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu165>

Templeton, A. J., McNamara, M. G., Šeruga, B., Vera-Badillo, F. E., Aneja, P., Ocaña, A., Leibowitz-Amit, R., Sonpavde, G., Knox, J. J., Tran, B., Tannock, I. F., & Amir, E. (2014). Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 106(6), 124. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju124>

Teuben, M. P. J., Heeres, M., Blokhuis, T., Spijkerman, R., Knot, E., Vrisekoop, N., Pfeifer, R., Pape, H. C., Koenderman, L., & Leenen, L. P. H. (2022). Shift of Neutrophils From Blood to Bone Marrow Upon Extensive Experimental Trauma Surgery. *Frontiers in immunology*, 13, 883863. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.883863>

Urabe, M., Yamashita, H., & Seto, Y. (2019). Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a note on methodological concerns. *Biomarkers in medicine*, 13(17), 1429–1432. <https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0388>.

Uribe-Querol, E., Romero-Romero, L., Govezensky, T., & Rosales, C. (2023). Neutrophil to lymphocyte ratio and principal component analysis offer prognostic advantage for dogs with mammary tumors. *Frontiers in veterinary science*, 10, 1187271. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1187271>

Weng, M., Chen, W., Hou, W., Li, L., Ding, M., & Miao, C. (2016). The effect of neuraxial anesthesia on cancer recurrence and survival after cancer surgery: an updated meta-analysis. *Oncotarget*, 7(12), 15262–15273. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7683>

Wu, M., Yang, S., Feng, X., Yu, F., Liu, X., & Dong, J. (2020). Preoperative plus postoperative neutrophil-lymphocyte ratio for predicting overall survival following partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Oncology letters*, 20(6), 375. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.12238>

Yazlık, M. O., Mutluer, İ., Yıldırım, M., Kaya, U., Çolakoğlu, H. E., & Vural, M. R. (2022). The evaluation of SIRS status with hemato-biochemical indices in bitches affected from pyometra and the Usefulness of these indices as a potential diagnostic tool. *Theriogenology*, 193, 120–127. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2022.09.015>

Zhang, P., He, H., Bai, Y., Liu, W., & Huang, L. (2020). Dexmedetomidine suppresses the progression of esophageal cancer via miR-143-3p/epidermal growth factor receptor pathway substrate 8 axis. *Anti-cancer drugs*, 31(7), 693–701. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000934>

Zhang, W., & Shao, X. (2016). Isoflurane Promotes Non-Small Cell Lung Cancer Malignancy by Activating the Akt-Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Signaling Pathway. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 22, 4644–4650. <https://doi.org/10.12659/msm.898434>

Zhang, Y. F., Xu, Q. X., Liao, L. D., Xu, X. E., Wu, J. Y., Wu, Z. Y., Shen, J. H., Li, E. M., & Xu, L. Y. (2015). Association of mu-opioid receptor expression with lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 28(2), 196–203. <https://doi.org/10.1111/dote.12165>

Zhou, M., Dai, J., Zhou, Y., Wu, J., Xu, T., Zhou, D., & Wang, X. (2018). Propofol improves the function of natural killer cells from the peripheral blood of patients with

esophageal squamous cell carcinoma. *Experimental and therapeutic medicine*, 16(1), 83–92. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6140>

Zylla, D., Gourley, B. L., Vang, D., Jackson, S., Boatman, S., Lindgren, B., Kuskowski, M. A., Le, C., Gupta, K., & Gupta, P. (2013). Opioid requirement, opioid receptor expression, and clinical outcomes in patients with advanced prostate cancer. *Cancer*, 119(23), 4103–4110. <https://doi.org/10.1002/cncr.28345>