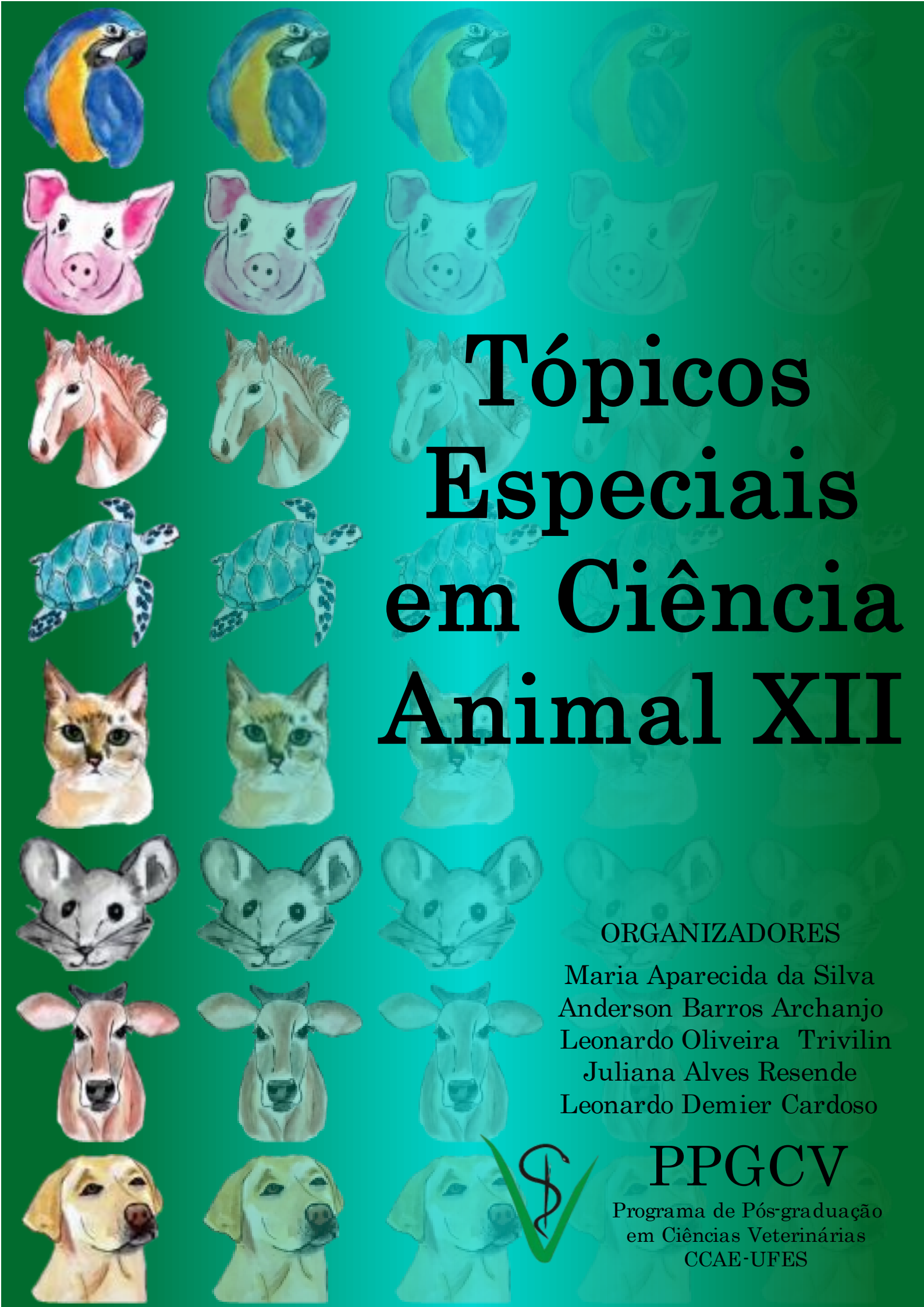


Tópicos Especiais em Ciência Animal XII

ORGANIZADORES

Maria Aparecida da Silva
Anderson Barros Archanjo
Leonardo Oliveira Trivilin
Juliana Alves Resende
Leonardo Demier Cardoso

PPGCV

Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias
CCAE-UFES

MARIA APARECIDA DA SILVA
ANDERSON BARROS ARCHANJO
LEONARDO OLIVEIRA TRIVILIN
JULIANA ALVES RESENDE
LEONARDO DEMIER CARDOSO

(ORGANIZADORES)

TÓPICOS ESPECIAIS EM CIÊNCIA ANIMAL XII

1ª EDIÇÃO

ALEGRE
CAUFES
2023

CCAE-UFES
Centro de Ciências Agrárias e Engenharias, Universidade Federal do Espírito Santo
Alto Universitário, s/n, Guararema, Alegre-ES
Telefone: (28) 3552-8955
www.alegre.ufes.br/ccae
ISBN: 978-65-86981-39-1
Editor: CAUFES
Novembro 2023

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Setorial Sul da Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

T674 Tópicos Especiais em Ciência Animal XII [recurso eletrônico] / Maria Aparecida da Silva… [et al], organizadores. - Dados eletrônicos. – Alegre, ES : CAUFES, 2023.
329 p. : il.

Inclui bibliografia.
ISBN: 978-65-86981-39-1
Modo de acesso: http://www.cienciasveterinarias.ufes.br/topicos-especiais-em-ciencia-animal-teca

1. Medicina veterinária. 2. Zootecnia. 3. Farmácia. 4. Produção Animal. 5. Diagnóstico. I. Silva, Maria Aparecida da, 1983-.

CDU: 619

Elaborado por Samantha Alves Rodrigues dos Santos – CRB-6 ES-000959/O

Os textos apresentados nesta edição são de inteira responsabilidade dos autores. Os organizadores não se responsabilizam pela revisão ortográfica, gramatical e autenticidade do conteúdo dos capítulos apresentados.

REITOR – UFES
PAULO SÉRGIO DE PAULA VARGAS

DIRETORA DO CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E ENGENHARIAS – UFES
LOUISIANE DE CARVALHO NUNES

COORDENADOR - PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS
JANAINA CECÍLIA OLIVEIRA VILLANOVA

ORGANIZADORES DESTA OBRA
MARIA APARECIDA DA SILVA
ANDERSON BARROS ARCHANJO
LEONARDO OLIVEIRA TRIVILIN
JULIANA ALVES RESENDE
LEONARDO DEMIER CARDOSO

ILUSTRADOR DA CAPA E CONTRACAPA
MARIETA CRISTINA COUTO KUST
LEONARDO DEMIER CARDOSO

APRESENTAÇÃO

A 12ª edição do e-Book "TÓPICOS ESPECIAIS EM CIÊNCIA ANIMAL – TECA" traz um conjunto de trabalhos de revisão de literatura elaborados por docentes e discentes do Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias (PPGCV) da Ufes em diferentes áreas das Ciências Veterinárias. A coletânea também possui contribuições de discentes de pós-graduação egressos do PPGCV, de discentes de graduação das áreas de medicina veterinária, zootecnia, biologia e farmácia da Ufes e, ainda, de pesquisadores colaboradores de várias instituições nacionais e internacionais. O e-book abrange diferentes temas, atuais e inovadores, especialmente na área da Ciência Animal. O lançamento de mais uma edição do TECA proporciona o acesso ao conhecimento de toda a comunidade acadêmica, possibilita a melhoria da aprendizagem, além de promover a integração entre os conteúdos científicos e as suas aplicações no cotidiano, facilitando a inclusão social. Sem dúvida, é uma coletânea muito valiosa e merece ser consultada. É importante destacar que o uso do material dos textos e figuras é gratuito, porém devem ser respeitados os direitos autorais.

Louisiane de Carvalho Nunes
Diretora do Centro de Ciências Agrárias e Engenharias da Universidade Federal do Espírito Santo (CCAE-UFES)
Docente do Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Espírito Santo (PPGCV-UFES)

LISTA DE AUTORES

Adilson Vidal Costa. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: avcosta@hotmail.com

Alcledir Bitencourt Serafim Júnior. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: juniorbitencourt@hotmail.com

Aline Nunes Simões. Clínica Veterinária Patinhas Alegres, e-mail: anunesmv@hotmail.com

Amanda Martins Figueiredo de Almeida. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: amanda.m.almeida@edu.ufes.br

Ana Clara Boechat Nunes. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: ana.cb.nunes@edu.ufes.br

Ana Flávia Batista Silva. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: ana.fb.silva@edu.ufes.br

Ana Paula Barbosa Silva. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: ana.silva.47@ufes.edu.br

Anderson Barros Archanjo. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: andersonarchanjo@gmail.com

Arthur Furtado Coimbra. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: arthurfurtadoc26@gmail.com

Artur de Souza Lima Coelho. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: arturslcoelho5@gmail.com

Carlos Alberto Moreira Junior. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: carlosamj_moreira@outlook.com

Carolline Fernandes Silva Nascimento. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: carollinefernandes00@gmail.com

Cristhiane Ferreira Mol Mendes. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: cristhiane.mendes@edu.ufes.br

Daniely Martins Silva. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: silva.danielym@gmail.com

Ellena Aparecida Beloni Reis. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: ellena.reis.er@gmail.com

Enrico Mariano Fioresi Lacerda. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: marianoenrico91@gmail.com

Ériko dos Santos Moreira de Oliveira. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: erikosmoliveira@hotmail.com

Gabriel Mendes da Cunha. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: gabriel.m.cunha@edu.ufes.br

Guilherme de Moura Brandão. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: brandaoguilherme21@gmail.com

Igor Cezar Kniphoff da Cruz. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: igor.cruz@ufes.br

Isabela Queiroz Takahashi. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: isabela.takahashi@edu.ufes.br

Isabella Vilhena Freire Martins. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: isabella.martins@ufes.br

Jacyelli Sgranci Angelos. Instituto Federal do Espírito Santo, e-mail: jacysgranci@gmail.com

Janaina Cecília Oliveira Villanova. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: pharmacotecnica@yahoo.com.br

Jankerle Neves Boeloni. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: jankerle@gmail.com

João José de Paula Reis. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: joaojosepr@hotmail.com

José de Oliveira Carvalho. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: joseocneto@hotmail.com

Juliana Alves Resende. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: juliana.resende@ufes.br

Juliano Izidoro da Silva. Centro Universitário Espírito-Santense/FAESA, e-mail: juliano@simvetimagem.com.br

Larissa Kéllen Ferreira Silva. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: larissa.k.silva@edu.ufes.br

Leonardo Demier Cardoso. Universidade Federal de Juiz de Fora, e-mail: leonardo.demier@ufjf.br

Leonardo Oliveira Trivilin. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: leotrivilin@gmail.com

Letícia Gomes Maciel. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: leticia.maciel@edu.ufes.br

Lilian Gasparelli Carreira. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: lilian.carreira@ufes.br

Livia Martino Duarte. University of Wisconsin-Madison, e-mail: martinoduart@wisc.edu

Lívia Santos de Paula Freitas. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: liviasantosfreitas08@gmail.com

Louisiane de Carvalho Nunes. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: louisiane.nunes@ufes.br

Marcela Saager Dias. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: marcela.s.dias@edu.ufes.br

Márcio Phillip Andrade Correia. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: phillipandradec@outlook.com

Marco Túlio Costa Almeida. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: marco.t.almeida@ufes.br

Maria Aparecida da Silva. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: mvmariaaparecida@gmail.com

Maria Luíza Fiorido Siqueira. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: ml.fioridos@gmail.com

Mariana Belizario de Oliveira. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: belizmary@hotmail.com

Mariana Drummond Costa Ignacchiti. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: mariana.ignacchiti@ufes.br

Mateus Rodrigues Alves. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: mateusrodriguesalves002@gmail.com

Matheus Anastácio de Souza. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: matheus.souza.55@edu.ufes.br

Michele Ricieri Bastos. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: michelericieribastos@gmail.com

Monique Vargas de Gouvêa. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: monique.gouvea@edu.ufes.br

Natanael Roque da Silva. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: natanaelrock17@gmail.com

Natânia do Carmo Sperandio. Universidade Federal de Viçosa, e-mail: natania.sperandio@ufv.br

Nayhara Madeira Guimarães. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: nayhara.mg2@gmail.com

Nicolly Soares Ferreira. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: ni.colly_ferreira@hotmail.com

Paula da Rocha Oliveira. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: paula.ro94@hotmail.com

Pedro Clemente Pereira Pinheiro. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: mvpedroclemente@gmail.com

Poliana Demuner Pereira. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: poliana.d.pereira@edu.ufes.br

Rafael Assis Torres de Almeida. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: rafael.at.almeida@edu.ufes.br

Rafael Otaviano do Rego. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: rafael.rego@ufes.br

Ramon Vieira Campos. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: ramon.vieiraluta@gmail.com

Rita Cristina Gonçalves de Melo. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail:rita07melo@gmail.com

Roberta de Lima Valença. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: roberta.valenca@ufes.br

Rodrigo de Nazaré Santos Torres. Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", e-mail: rodrigo.torres@unesp.br

Soraya Dias Saleme. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: sorayasaleme@hotmail.com

Tamires de Almeida Angelos. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: tamiressangelos@gmail.com

Thaís Gonçalves Tavares. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: thastavares@yahoo.com.br

Thiago Queiroz Pereira. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: thiagoqueirozmedvet@gmail.com

Ueldiane Quintiliano Lins. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: ueldianeql04@gmail.com

Vagner Tebaldi de Queiroz. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: vagnertq@gmail.com

Vanessa Cola Thomazini. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail:vanessathomazini01@hotmail.com

Vinycius Fernandes Rocha. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: vinyciusfernandes9@gmail.com

Vitória Ribeiro Mantovanelli. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: vitoriarmantovanelli@hotmail.com

Yasmini da Silva Schunk. Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: yasmini.schunk@edu.ufes.br

SUMÁRIO

Capítulo 1 -	Ética e bem-estar animal em pesquisas científicas.....	10
Capítulo 2 -	Hospedeiros definitivos e intermediários de *Fasciola hepatica* no Brasil.....	29
Capítulo 3 -	Mastite em pequenos ruminantes: aspectos fisiopatológicos e os impactos na cadeia produtiva.....	49
Capítulo 4 -	Sistema urinário de felinos: principais patologias.....	69
Capítulo 5 -	Neoplasias mamárias em cadelas: uma abordagem dos principais tipos, diagnósticos e tratamentos na medicina veterinária.....	90
Capítulo 6 -	Biomarcadores em neoplasia mamária canina.....	108
Capítulo 7 -	Bacteriologia clínica: antibiograma na medicina veterinária.....	127
Capítulo 8 -	Diagnóstico por imagem de Aves.....	147
Capítulo 9 -	Abordagem farmacológica no controle da dor em felinos.....	167
Capítulo 10 -	Atividade anti-helmíntica de óleos essenciais.....	187
Capítulo 11 -	Caracterização físico-química de misturas poliméricas utilizadas em aplicações veterinárias.....	204
Capítulo 12 -	Desafios e oportunidades para o setor magistral veterinário no Brasil: ênfase na manipulação para animais de estimação, de lazer e exóticos.....	217
Capítulo 13 -	Atuação do farmacêutico no segmento magistral veterinário e relatos da manipulação de produtos farmacêuticos para cães e gatos no Brasil.....	235
Capítulo 14 -	Prevalência de genes de resistência a antimicrobianos em dejetos da pecuária leiteira do Brasil.....	251
Capítulo 15 -	Importância da suplementação com selênio e vitamina E no tratamento de bovinos com hematúria enzoótica.....	270
Capítulo 16 -	Aspectos morfofisiológicos da tuba uterina e sua relação com gametas e embrião.....	292
Capítulo 17 -	Produção de bezerros de corte: da concepção ao desmame.....	311

Capítulo 1

Ética e bem-estar animal em pesquisas científicas

Ellena Aparecida Beloni Reis [1]
Anderson Barros Archanjo [2]
Leonardo Demier Cardoso [3]
Maria Aparecida da Silva [4]

[1] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: ellena.reis.er@gmail.com
[2] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: andersonarchanjo@gmail.com
[3] Universidade Federal de Juiz de Fora, e-mail: leonardo.demier@ufjf.br
[4] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: mvmariaaparecida@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

Há milhares de anos utiliza-se animais em experimentos científicos, sendo recorrente a testagem em laboratórios e instituições de ensino. Com o aumento do uso de animais nas pesquisas, elevou-se também a preocupação com o bem-estar dos mesmos, com a maior visualidade pela sociedade e órgãos de fiscalizações (PACHECO; SAAD; TREVIZAN, 2012).

Segundo cientistas, a pesquisa animal proporcionou o desenvolvimento de vacinas contra diversas doenças, como o sarampo, o tétano, entre outras, além de inúmeros medicamentos para a sociedade (SANTOS, 2019).

A fim de realizar as pesquisas, os animais são confinados em locais considerados ideais para os experimentos científicos, porém, as necessidades ligadas ao bem-estar muitas vezes não são alcançadas, comprometendo a qualidade de vida desses animais, a qualidade dos resultados do estudo e a ética da pesquisa (DEGUCHI; TAMIOSO; MOLENTO, 2016).

Diante das informações expostas, o objetivo do presente capítulo é explanar acerca do bem-estar e da ética de animais utilizados em experimentações científicas. Trazendo ao leitor o histórico da utilização, as cinco liberdades que norteiam o bem-estar animal, os 3 R's da pesquisa, forma correta para a realização da eutanásia, alternativas para a não utilização de animais vivos, legislação vigente acerca do uso legal de animais em experimentos, comissões de ética para aprovação de trabalhos científicos envolvendo animais e protestos contra o uso desses animais em experimentos.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 HISTÓRICO

Desde os primórdios da sociedade os animais são objeto de estudo. Existem registros de pesquisas realizadas por Aristóteles (384 – 322 a.C.) e Erasístrato (304 – 258 a.C.) em animais vivos. Enquanto, em 100 d.C. o cientista grego Galeno (129 – 199 d.C.) passou a ser conhecido como "o pai da vivissecção", dissecando porcos e cabras ainda vivos. Via de regra, sem levar em consideração qualquer situação de dor e sofrimento do animal (AFN, 2013). Na Figura 1 tem-se uma pintura a óleo datada de 1832, retratando uma vivissecção.

Figura 1 - Demonstração de vivissecção utilizando um cão.
Fonte: Mouchy (1832).

Em 1700, o médico árabe Ibn Zuhr, afim de testar procedimentos cirúrgicos antes de aplicá-los em pacientes humanos, utilizou a experimentação em animais, começando assim as testagens em animais para evitar testagens possivelmente nocivas aos humanos (AFN, 2013).

Quanto às vivissecções praticadas, em 1831, Marshall Hall, neurologista e fisiologista, trouxe regras a serem adotadas para o bem-estar dos animais na ética de experimentação científica pontuando 5 premissas básicas (VIVOLO, 2016):

- Nenhum experimento de tal tipo deveria ser executado caso a observação do animal a olho nu fosse suficientemente informativa;
- Os resultados buscados pelo vivissecionista deveriam se provar tangíveis desde o início de seu projeto;
- Repetições desnecessárias dos procedimentos deveriam ser evitadas;
- O cientista deveria ter como meta o mínimo de sofrimento animal;
- O maior número de testemunhas profissionais do ramo deveria se fazer presente, para que o conhecimento adquirido fosse transmitido.

Tem-se como grande exemplo sobre a utilização incorreta de animais em experimentos a cadela Laika. O animal possuía 2 anos de idade e vivia pelas ruas de Moscou, na Rússia. Na guerra espacial entre Estados Unidos da América (EUA) e União das Repúblicas Socialistas Soviéticas (URSS), a cadela foi mandada ao espaço em uma câmara minúscula (Figura 2) para

testar a possibilidade de enviar posteriormente um ser humano ao espaço. Laika faleceu devido ao superaquecimento da aeronave na decolagem e chegou ao solo sem vida (NAT GEO, 2022).

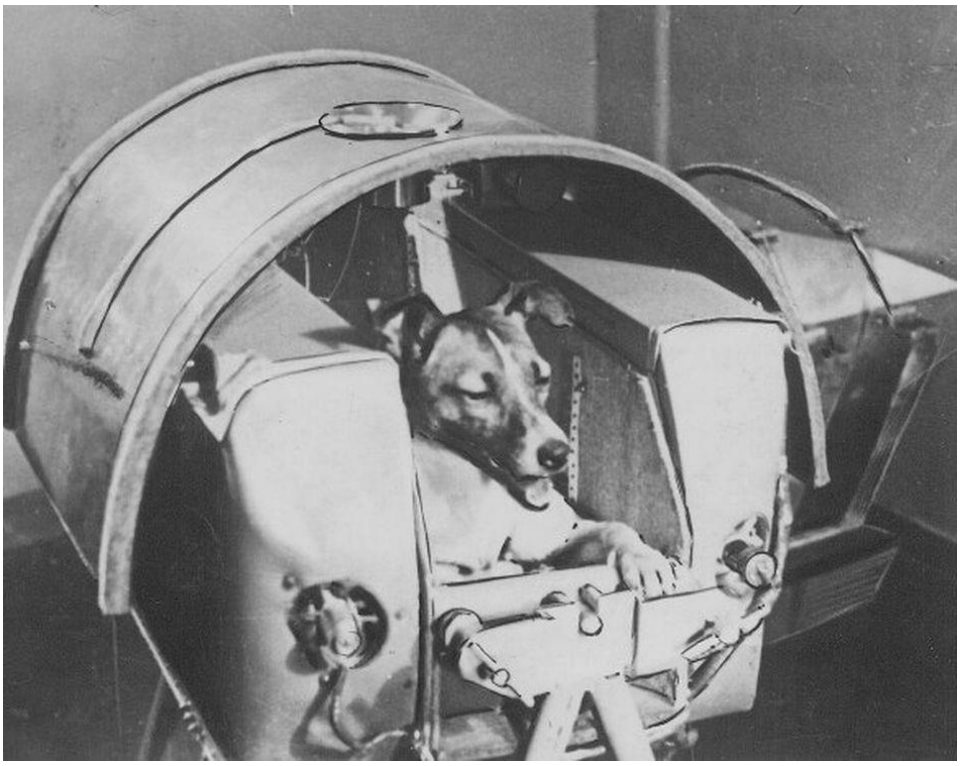


Figura 2 - Laika foi enviada ao espaço quando não havia ainda tecnologia para voltar à Terra. Observa-se o compartimento minúsculo.
Fonte: Unidentified photographer (1957).

2.2 OS 3 Rs DA EXPERIMENTAÇÃO

É notável que o uso de animais foi um ponto importante para o desenvolvimento científico e tecnológico. No entanto, ao longo desse caminho aconteceram muitos erros e acertos, nos quais os animais eram utilizados como simples objetos, de forma que os pesquisadores devem evitar infligir o sofrimento injustificável. Apontando o princípio fundamental de que se houverem duas pesquisas com a mesma hipótese, aquela que prejudica menos os animais é moralmente preferível a que prejudica mais os animais (CURZER *et al.*, 2016).

A formulação do princípio dos 3 Rs foi um dos marcos conceituais mais importantes para a transformação e mudança da forma como as pesquisas experimentais utilizando animais era realizada no mundo e no Brasil (TRÉZ, 2018).

Em 1954 o pesquisador e fundador da *Universities Federation for Animal Welfare* (UFAW) Charles Hume idealizou, enquanto o pesquisador Peter Medawar, imunologista e prêmio Nobel coordenou o projeto dos 3 Rs. A realização do projeto permitiu a publicação do

livro, Os princípios da técnica experimental humanitária, escrito por Rex Burch, microbiologista, e William Russel, zoólogo, em 1959. A referida obra apresenta o conceito dos 3 Rs que objetiva no âmbito quantitativo, otimizar o número de animais usados nos experimentos e no âmbito qualitativo, humanizar os procedimentos realizados e sempre que for possível substituir o uso dos animais na experimentação (TRÉZ, 2018).

Os princípios de substituição (replacement), redução (reduction) e refinamento (refinement) no uso de animais ficou conhecido como Princípio dos 3R's que tem os significados estabelecidos abaixo:

> **Substituição** significa a substituição por animais superiores vivos conscientes de material insensível. **Redução** significa redução no número de animais usados para obter informações de uma determinada quantidade e precisão. **Refinamento** significa qualquer diminuição na incidência ou gravidade de procedimentos desumanos aplicados aos animais que ainda precisam ser usados. (RUSSELL; BURCH, 1959, p. 64, grifo nosso).

2.2.1 Substituição

Trata-se da meta máxima a ser alcançada pelos pesquisadores (CAZARIN; CORRÊA; ZAMBRONE, 2004).

O princípio da substituição considera a utilização de métodos científicos que substituam o uso de animais vertebrados e que usem material não senciente. A substituição pode ser absoluta, nos casos em que não há utilização de animais, e relativa, quando há utilização de animais, porém sem qualquer sofrimento (TRÉZ, 2018).

O Fundo para Alternativas ao Uso de Animais, de 1969, no Reino Unido, procura técnicas de substituição de animais nas pesquisas científicas e encontraram alternativas como culturas de tecidos de seres humanos para a produção de vacinas e testes *in vitro* para seguridade e produtos. Mesmo com tais pesquisas, ainda se tem diversas áreas, nas quais não é possível a substituição, como pesquisas de dor, comportamentais, cirúrgicas, entre outras (RIVERA, 2001).

No Brasil, tem-se o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), que normaliza leis de técnicas de substituição, reconhecidos e permitidos no país (MCTI/CONCEA, 2022).

O CONCEA reconheceu a utilização de métodos alternativos ao uso de animais nas pesquisas de avaliação: do potencial de sensibilização, de irritação e de corrosão da pele; do potencial de irritação e corrosão ocular; do potencial de fototoxicidade; avaliação da absorção

cutânea; de toxicidade aguda; de genotoxicidade e de toxicidade reprodutiva (MORETTO; STEPHANO, 2019).

2.2.2 Redução

A redução é um objetivo que deve ser alcançado a curto prazo pelos pesquisadores (CAZARIN; CORRÊA; ZAMBRONE, 2004) e demonstra-se ser extremante vantajoso e eficiente (TRÉZ, 2018). Neste princípio considera-se redimensionar estatisticamente o desenho experimental, visando reduzir o número de animais a serem empregados para a realização de um experimento. Com o intuito de alcançar o objetivo da redução de animais o pesquisador deverá: planejar corretamente o experimento; limitar o número de variáveis a serem analisadas; utilizar animais homogêneos geneticamente; manter e controlar minuciosamente os procedimentos experimentais e controlar a variação fisiológica dos animais (TRÉZ, 2018).

2.2.3 Refinamento

Antes de aplicar o princípio do refinamento no procedimento ou no protocolo experimental deve-se analisar se é possível reduzir ou substituir os animais nos mesmos. O refinamento objetiva a redução, ao mínimo possível, a quantidade de estresse que será imposto aos animais que serão utilizados nos procedimentos de anestesia, analgesia, eutanásia, coleta de sangue e outras amostras biológicas, aplicação de injeções (TRÉZ, 2018).

Além do descrito acima, o refinamento também engloba oferecer, aos animais em experimento, ambiente seguro e confortável e tratamento humanitário (MEZADRI; TOMÁZ; AMARAL, 2004).

O refinamento sendo aplicado de forma correta poderá aumentar a eficácia do experimento e propiciar a redução do número de animais utilizados (TRÉZ, 2018).

2.2.4 Recusa, respeito e relevância

Esses ficaram conhecidos como 3R’s e são utilizados por pesquisadores atualmente. No entanto, Stafleu *et al.* (1999) observaram que uma interpretação simples do 3R’s sugere que alguns usos apresentam maiores benefícios e assim danos maiores seriam permitidos. Dessa forma, para evitar interpretações duvidosas, Curzer *et al.* (2016) reformularam os 3R’s e acrescentaram um quarto princípio:

> **Substituição:** Os pesquisadores devem tentar eliminar o dano substituindo os animais visados por entidades que não podem ser prejudicadas (por exemplo, modelos de computador, culturas de tecidos) ou por animais de outras espécies que seriam menos prejudicados. **Redução:** Os pesquisadores devem diminuir os danos aos animais reduzindo o número de animais individuais visados pelo plano de pesquisa. **Refinamento:** Os pesquisadores devem diminuir os danos aos animais, refinando ou modificando sua metodologia para infligir menos danos a cada animal-alvo. **Recusa:** Os pesquisadores devem diminuir os danos aos animais recusando-se a prosseguir com a pesquisa se o conhecimento adquirido não justificar o dano aos animais. (CURZER *et al.* 2016, p. 553, grifo nosso).

Além dos 3R's iniciais propostos por Russell e Burch, e reformulados por Curzer e colaboradores, que ainda propuseram um quarto R, recentemente foram adicionados mais dois R's:

Respeito o qual indica a necessidade de reconhecimento da vida, conhecimento acerca do comportamento intrínseco de cada espécie, recorrendo suprir as necessidades dele, com local e manipulação corretos. E relevância, que deve ser justificada para a utilização do animal, considerando até qual momento os procedimentos e o resultado obtido podem agregar a comunidade cientifica, levando em conta a realidade de um tratamento para outro animal ou ser humano (GALANTINI, 2021).

2.3 SENCIÊNCIA ANIMAL

Mesmo com o uso dos R's na experimentação animal, a sociedade e a comunidade científica perceberam a necessidade de entender melhor o comportamento animal e que tais seriam seres sencientes. Mas afinal, o que seriam seres sencientes? O filósofo Peter Singer é considerado como um dos precursores da defesa da senciência animal e a define como "a capacidade de sofrer e de sentir prazer, entretanto, não é apenas necessária, mas também suficiente para que possamos assegurar que um ser possui interesses – no mínimo, o interesse de não sofrer." (SINGER, 2004, p. 9).

No entanto, Charles Darwin relatava que cães e gatos exibiam expressões para demonstrar felicidade, argumentando que tais expressões eram semelhantes às de crianças quando brincam juntas (DAL PONT *et al.*, 2022; PRADA, 2021). De toda forma, as suas maneiras, Darwin e Singer contribuíram de forma significativa para a causa da senciência animal.

O conceito de senciência evoluiu e modificou-se ao longo dos anos e atualmente muitos estudos levam em consideração que os animais são dotados de estados emocionais, sendo

capazes de vivenciar experiências positivas e negativas (BOISSY *et al*., 2007; DAWKINS, 2001; DUNCAN, 2006; WEMELSFELDER, 1997).

Para Costa e Ferreira (2018, p. 31) a expressão senciência "é empregada para definir a capacidade dos seres de sentir algo de forma conscientes, ou seja, trata-se da capacidade dos animais serem sensíveis a tudo o que lhes acontece."

Em 2012, foi publicado o Manifesto de Cambridge a respeito da consciência animal, nele é declarado:

> "A ausência de um neocórtex não parece impedir um organismo de experimentar estados afetivos. Evidência convergente indica que os animais não humanos têm substratos neuroanatômicos, neuroquímicos e neurofisiológicos de estados de consciência, juntamente com a capacidade de exibir comportamentos intencionais". (THE CAMBRIDGE DECLARATION ON CONSCIOUSNESS, 2012, p. 2).

Todo esse movimento de defesa da senciência animal levou o reconhecimento legal de que os animais são seres sencientes. Países como França e Nova Zelândia reconheceram esse status e atribuíram a capacidade de sentir emoções positivas e negativas, bem como a consciência da sua relação com os seres humanos (SAMPAIO, 2016).

No Brasil, um exemplo de reconhecimento legal da senciência animal foi a inclusão de tal reconhecimento pelo Rio Grande do Sul, por meio da Lei Estadual 15.434 de 9 de janeiro de 2020. Com esta lei, pode-se evidenciar o reconhecimento legal da senciência de forma a contribuir com a alteração do comportamento e na ética humana em relação aos animais, o que contribui para uma cultura de responsabilidade com os seres vivos não-humanos (KNOERR; SOUZA, 2021).

Por fim, uma forma de assegurar o reconhecimento da senciência animal é garantir a aplicação das "Cinco Liberdades" dos animais. Inicialmente essas liberdades foram publicadas pelo Conselho de Bem-Estar de Animais de Produção (*Farm Animal Welfare Council - FAWC*), em 1979, para assegurar as boas práticas de bem-estar para animais de produção (FAWC, 2009). No entanto, tais liberdades podem e devem ser aplicadas em animais de experimentação, sendo elas:

> "1. **Livre de fome e sede**, com fácil acesso à água e uma dieta para manter a saúde e o vigor. 2. **Ausência de desconforto**, proporcionando um ambiente adequado. 3. **Liberdade de dor, lesões e doenças**, por prevenção ou diagnóstico e tratamento rápidos. 4. **Liberdade para expressar um comportamento normal**, proporcionando espaço suficiente, instalações adequadas e companhia apropriada da própria espécie do animal. 5. Liberdade do medo e da angústia, garantindo condições e tratamento que evitem o sofrimento psíquico". (FAWC, 2009, p. 2, grifo nosso).

2.4 EUTANÁSIA

O termo eutanásia pode ser definido como a utilização, com a observação dos princípios éticos, de método aceitável tecnicamente e comprovado cientificamente para induzir e cessar a vida do animal. A eutanásia é indicada nos casos em que o animal: esteja sofrendo devido ao fato de portar uma doença incurável; ameaçar a saúde pública; seja risco ao meio ambiente ou a fauna nativa; seja objeto de ensino e pesquisa; como forma de eliminar a dor e/ou sofrimento dos animais não puderem ser controlados pelo uso de sedativos, analgésicos ou algum outro tratamento e assim seu bem-estar estiver irreversivelmente comprometido e o custo do tratamento onerar valor incompatível com a produtividade do animal e com os recursos financeiros dos tutores. No entanto, a eutanásia só deverá ser realizada se não houver possibilidade de adoção de medidas alternativas (CFMV, 2013).

Afim de escolher o método de eutanásia há aspectos a se considerar: espécie, estado fisiológico, idade e número de animais, meios de contenção disponíveis e capacidade técnica de quem vai executar a eutanásia (CFMV, 2013).

Após a escolha do método ideal o mesmo deverá ainda: ter compatibilidade com os fins desejados e embasamento científico; apresentar segurança para quem irá executá-lo; ser realizado com extrema confiabilidade e permitir a comprovação da morte do animal e no caso do uso para fins científicos ter aprovação das comissões de ética no uso de animais (CEUA) institucionais (CFMV, 2013).

Para a realização da prática de eutanásia em animais, também são preconizadas regras para o menor desconforto do animal (CFMV, 2013). São elas:

- Respeito ao animal a ser eutanasiado, em elevado grau;
- Redução máxima ou ausência de dor e desconforto;
- Inconsciência imediata seguida do óbito;
- Redução máxima ou ausência da inquietação e do medo;
- Irreversibilidade segura;
- Próprio para a fisiologia, idade e espécie do animal;
- Mínimo ou nenhum impacto ao ambiente;
- Segurança aos operadores durante o ato;
- Execução por pessoas habilitadas que reconheçam grau de consciência, sofrimento e a morte do animal;
- Redução máxima ou ausência de impactos negativos em observadores e operadores.

2.5 LEGISLAÇÃO

Após atritos internacionais acerca das diretrizes e a legislação sobre animais de experimentação, o Brasil aprovou a Lei n° 11.794 de 8 de outubro de 2008, conhecida como "Lei Arouca" que regulamenta o uso de animais nas pesquisas científicas e no ensino no país (BRASIL, 2008).

O CONCEA, de acordo com o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação – possui caráter recursal, deliberativo, consultivo e normativo. Tal órgão formula normas acerca da utilização humanitária de animais para pesquisa, além das instalações e locais de pesquisa animal (CASTRO, 2013).

Todos pesquisadores de instituições que criam ou utilizam animais para ensino ou pesquisas devem registrar o projeto na Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) de sua instituição e a CEUA registrar-se no biotério do Cadastro das Instituições de Uso científico de Animais (CIUCA). Cada local de experimentação possui total responsabilidade e ética na utilização dos animais da pesquisa, bem como os locais de ensino são responsáveis pelos animais utilizados para esse fim. E em caso de irregularidade, as CEUA's devem denunciá-las ao CONCEA (CASTRO, 2013).

São deveres da CEUA (CASTRO, 2013):

- Fazer cumprir e cumprir o disposto na Lei no 11.794, de 2008;
- Examinar protocolos pedagógicos ou experimentais aplicáveis aos projetos de ensino ou de pesquisa científica a serem realizados na instituição;
- Manter, na instituição, o cadastro atualizado dos protocolos experimentais e de ensino;
- Manter o cadastro dos pesquisadores;
- Expedir certificados que se fizerem necessários;
- Notificar imediatamente às autoridades sanitárias e ao CONCEA qualquer acidente com os animais que ocorra nas instituições;
- Estabelecer inspeção que garantam o funcionamento das instalações animais;
- Manter registro do acompanhamento individual de projeto em desenvolvimento e de cada atividade.

2.6 COMISSÕES DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

O protocolo para a experimentação com animais em pesquisas de caráter científico somente será recebido pela comissão se for efetuado contendo os documentos necessários para avaliação adequada. O projeto para utilização dos animais em experimentações será aprovado se estiver adequado aos requisitos éticos, técnicos e regulatórios, de acordo com as normas do CONCEA (MCTI/CONCEA, 2022).

Como dito anteriormente, cada instituição de pesquisa ou ensino tem sua própria CEUA. Neste capítulo será abordado os protocolos utilizados pela CEUA, do instituto brasileiro, renomado, competente e idôneo Instituto Nacional de Câncer (INCA). No INCA, o pesquisador que deseja realizar o projeto necessita confirmar à CEUA que leu os princípios éticos da experimentação animal de acordo com o CONCEA e acata as regras vigentes. É fundamental a averiguação da necessidade da pesquisa, seguida do nível de treinamento da equipe que irá realizar as experimentações (INCA, 2022a).

Deve-se ao pesquisador solicitar nova aprovação de tal protocolo toda e qualquer vez na qual ocorra ajuste de significância nos experimentos que foram aprovados inicialmente. Toda informação descrita no protocolo deve possuir total idoneidade, sujeitas a punições previstas na lei em caso de descumprimento por parte do pesquisador responsável (INCA, 2022a).

Logo, havendo a aprovação do projeto, semestralmente devem ser entregues relatórios parciais de atividades realizadas, resultados iniciais obtidos, situações de necessidade de novos animais, com justificativa plausível, solicitações de necessárias prorrogações da data vigente permitida, e o que mais ocorrer no desenvolvimento do experimento. Findando tal projeto, um relatório de igual modelo deve ser entregue, concluindo os resultados alcançados e as publicações e orientações ligadas a experimentação realizada (INCA, 2022a).

A Figura 3 apresenta o fluxograma de submissão a CEUA do INCA.

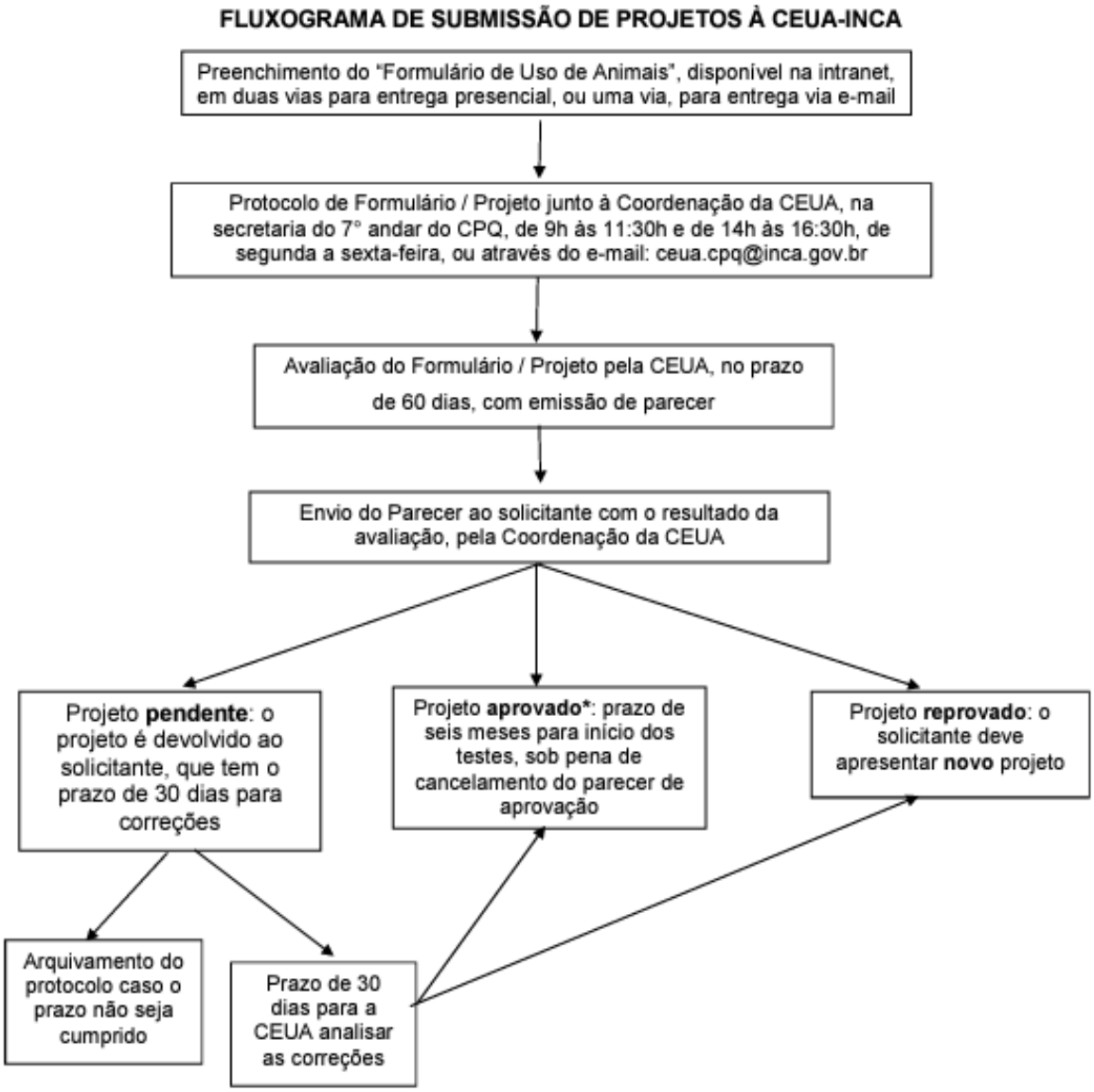


Figura 3 - Fluxograma de submissão de projeto a comissão de ética no uso de animais do instituto nacional de câncer (CEUA – INCA).
Fonte: INCA (2022b).

2.7 PROTESTOS

Por envolver vidas, a experimentação em animais se dá como algo muito polêmico, e a situação se agrava devido à má reputação de testes de muitos anos atrás, reputação essa que perpetua entre a mente de ativistas dos direitos dos animais e parte da sociedade (DALBEN; EMMEL, 2013).

A partir da década de 1970, época que foram criadas as primeiras comissões de ética afim de tratar o tema, os debates éticos a respeito do uso de animais aumentaram. Ressalta-se

que por volta de 1959, cientistas ingleses foram os primeiros a alertar sobre as condições e tratamentos dados aos animais nos testes de cosméticos e científicos (MARTINS, 2013).

Na Figura 4 pode-se observar protestos ativistas em jornais.

Figura 4 - Anúncio publicado no The New York Times contra o Draize Test praticado pela Revlon até os anos 80.
Fonte: Spira (1974).

Para ativistas do direito animal, testes com animais, os submetem ao sofrimento, e não trazem resultados precisos. Tal fato ocorre devido as condições experimentais estressantes, a que os animais eram submetidos em anos passados, que influenciavam negativamente nos resultados experimentais (MARTINS, 2013).

Uma das situações polêmicas envolvendo animais ilegalmente testados no Brasil ocorreu em um instituto em São Paulo, de nome Royal, onde foram resgatados cerca de 60 cães da raça Beagle. Os manifestantes protestaram contra a forma em que os animais eram submetidos a testes e tratados de forma negligente, evidenciando o descumprimento da lei nacional. O grupo buscava a visibilidade acerca de meios alternativos de testagem, além de protestar e denunciar os maus tratos ocorridos aos animais (DALBEN; EMMEL, 2013).

Também há como grande movimento pela situação de maus tratos aos animais o Instituto Nina Rosa, que denuncia testes irregulares há vários anos. O instituto defende três fundamentos básicos para a não testagem em animais: a crueldade submetida aos animais nas

experimentações, a demora no decorrer da ciência e a ineficácia de muitos testes (DALBEN; EMMEL, 2013).

Além das ruas, o meio virtual também é amplamente utilizado para protestos pela causa animal, como mostrado na Figura 5.

Figura 5 - Ralph, coelho utilizado em campanha publicitária contra testes de cosméticos em animais.
Fonte: HSI (2021).

Infelizmente muitas dessas associações acabam disseminando inverdades, o que diminui a confiança da sociedade quanto aos experimentos em animais e sua eficácia, além de abominarem o trabalho do pesquisador (DEGUCHI; TAMIOSO; MOLENTO, 2016).

Tem-se também os veganos, pessoas que não consomem nenhum material vindo de animais, pois acreditam que assim evitarão a crueldade por sua parte. Preconizam e recomendam que a população não compre produtos testados em animais, dando prioridade ao consumo dos chamados produtos “cruelty-free” (ABS, 2017). As empresas de cosméticos entre outras, também estão colocando em seus rótulos o símbolo do “cruelty-free”, aumentando assim seus consumidores (CACHEIA, [2023]). O logotipo de não testagem de produtos em animais se encontra abaixo na Figura 6.

Figura 6 - Logotipo de certificado “cruelty-free”.
Fonte: Cacheia ([2023])).

Infelizmente, em muitos casos há impacto negativo na pesquisa científica, devido às crenças repassadas, prejudicando experimentos e profissionais que seguem à risca a legislação (DEGUCHI; TAMIOSO; MOLENTO, 2016).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As experimentações científicas com animais são realizadas desde antes de Cristo, contribuindo inegavelmente para o desenvolvimento do ser humano na área da saúde e suas tecnologias.

Deve-se sempre seguir as leis e a premissa dos 3 Rs incluindo também a recua e o respeito, evitando o máximo possível o sofrimento do animal, e alternando sempre que for acessível. Necessita-se assim da ética constante por parte dos pesquisadores e das comissões de ética.

É obrigatório nunca se esquecer da senciência dos animais e do respeito a vida dos mesmos, que são tão úteis em tantas áreas de pesquisa e deve-se, assim, impor o mínimo de impacto na vida desses seres.

Também deve-se pensar a nível de pesquisa, pois animais com qualquer alteração fisiológica ou comportamental devido ao não seguimento das normas de bem-estar, podem causar a ineficiência nos resultados da pesquisa, além da utilização de um ser vivo sem um fim plausível.

4 AGRADECIMENTOS

A Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES), edital nº 04/2022 Programa de Apoio aos Programas de Pós-Graduação Capixaba Emergentes (PROAPEM), edital FAPES Nº 03/2023 Bolsa Pesquisador Capixaba – BPC, Processo E-docs 2022-71JG6 e edital FAPES Nº 28/2022 UNIVERSAL.

5 REFERÊNCIAS

ABS (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE VEGANISMO). **O que é veganismo?** 2017. Disponível em: <https://veganismo.org.br/veganismo/>. Acesso em: 20 mai. 2023.

AFN (AGÊNCIA FIOCRUZ DE NOTÍCIAS). **Linha do tempo: breve histórico da prática no Brasil e no mundo**. 2013. Disponível em <https://agencia.fiocruz.br/linha-do-tempo-breve-hist%C3%B3rico-da-pr%C3%A1tica-no-brasil-e-no-mundo#:~:text=1600%20O%20cientista%20William%20Harvey,aplic%C3%A1%2Dlos%20em%20pacientes%20humanos>. Acesso em: 17 mai. 2023.

BOISSY, A. *et al*. Assessment of positive emotions inanimals to improve their welfare. **Physiology & Behavior**, v. 92, n. 3, p. 375-97, 2007.

BRASIL. Decreto-lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, 9 out. 2008. Seção 1, p. 4008.

CACHEIA. **Precisamos falar sobre direitos animais: o que são produtos cruelty free?** [2023]. Disponível em: <https://cacheia.com/2015/02/precisamos-falar-sobre-direitos-animais-o-que-sao-produtos-cruelty-free/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

CASTRO, V. L. S. S. de. **Uso de animais de experimentação e legislação correlata:** orientações sobre estudos com peixes e roedores. Jaguariúna: Embrapa meio ambiente, 2013. 27p.

CAZARIN, K. C. C.; CORRÊA, C. L.; ZAMBRONE, F. A. D. Redução, refinamento e substituição do uso de animais em estudos toxicológicos: uma abordagem atual. **Revista Brasileira de Ciência Farmacêuticas**, v. 40, n. 3, p. 289-299, 2004.

CFMV (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINÁRIA). **Guia brasileiro de boas práticas em eutanásia em animais - conceitos e procedimentos recomendados**. Brasília: CFMV, 2013. 62p.

COSTA, D. R. L.; FERREIRA, F. M. O direito dos animais de companhia. **Revista Brasileira de Direito Animal**, v. 13, n. 02, p. 24-39, 2018.

CURZER, H. J. *et al*. The three Rs of animal research: what they mean for the institutional animal care and use committee and why. **Science and Engineering Ethics**, v. 22, n. 2, p. 549–565, 2016.

DALBEN, D.; EMMEL, J. L. A lei Arouca e os direitos dos animais utilizados em experimentos científicos. **Revista Eletrônica de Iniciação Científica**, v. 4, n. 4, p. 280-291, 2013.

DAL PONT, A. A. M. *et al*. Senciência em cães e gatos: revisão. **Pubvet**, v. 16, n. 1, p. 1-5, 2022.

DAWKINS, M. S. Who needs consciousness? **Animal Welfare**, v. 10, n. 1, p. 19-29, 2001.

DEGUCHI, B. G. F.; TAMIOSO, P. R.; MOLENTO, C. F. M. Percepção de equipes laboratoriais quanto a questões de bem-estar animal. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 68, n. 1, p. 48-56, 2016.

DUNCAN, I. J. H. The changing concept of animal sentience. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 100, n. 1-2, p. 11-19, 2006.

FAWC (FARM ANIMAL WELFARE COUNCIL). **Farm animal welfare in Great Britain:** past, present and future. London: Farm Animal Welfare Council, 2009. 57p.

GALANTINI, P. **Save Ralph e substituição animal**. 2021. Disponível em: <https://patologiaesaude.com.br/2021/06/18/save-ralph-e-substituicao-animal/>. Acesso em 29 mai. 2023.

HSI (HUMANE SOCIETY INTERNATIONAL). **Coelho Ralph**. 2021. Disponível em: <https://www.hsi.org/saveralphmovie/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

INCA (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER). **Fluxograma de submissão de projeto.** INCA, 2022b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/apresentacoes/fluxograma-de-submissao-de-projeto>. Acesso em: 18 jun. 2023.

INCA (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER). **Submeta seu projeto à CEUA**. INCA, 2022a. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/pesquisa/comites-e-comissoes/comite-de-etica-no-uso-de-animais-ceua-inca/submeta-seu-projeto>. Acesso em: 17 jun. 2023.

KNOERR, F. G.; SOUZA, V. G. Senciência animal no código ambiental do Rio Grande do Sul: princípio responsabilidade e ética do futuro de Hans Jonas. **Revista Brasileira de Direito Animal**, v. 16, n. 1, p. 55-65, 2021.

MARTINS, A. **Teste em animais - pesquisadores e ativistas discordam em questões éticas da ciência**. 2013. Disponível em: <https://vestibular.uol.com.br/resumo-das-disciplinas/atualidades/teste-em-animais-a-etica-na-ciencia-e-os-testes-em-animais.htm>. Acesso em: 25 mai. 2023.

MEZADRI, T. J.; TOMÁZ, V. A.; AMARAL, V. L. L. **Animais de laboratório:** cuidados na iniciação experimental. Florianópolis: EdUFSC, 2004. 154p.

MCTI/CONCEA (MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÕES / CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL).

Resolução Normativa CONCEA nº 54, de 10 de janeiro de 2022. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, 17 jan. 2022. Seção 1, p. 18.

MORETTO, L. D.; STEPHANO, M. A. **Métodos alternativos ao uso de animais em pesquisa reconhecidos no Brasil**. São Paulo: Limay, 2019. 732p.

MOUCHY, E. E. **A physiological demonstration with vivisection of a dog**. Oil painting, 1832. Disponível em: <https://artuk.org/discover/artworks/a-physiological-demonstration-with-the-vivisection-of-a-dog-126126>. Acesso em: 25 jun. 2023.

NAT GEO (NATIONAL GEOGRAPHIC BRASIL). **Laika: o primeiro ser vivo enviado ao espaço.** 2022. Disponível em: <https://www.nationalgeographicbrasil.com/espaco/2022/11/laika-o-primeiro-ser-vivo-enviado-ao-espaco>. Acesso em: 20 mai. 2023.

PACHECO, G. F. E.; SAAD, F. M. O. B; TREVIZAN, L. Aspectos éticos no uso de animais de produção em experimentação científica. **Acta Veterinária Brasílica**, v. 6, n. 4, p. 260-266, 2012.

PRADA, I. L. S. **A questão espiritual dos animais**. 12 ed. São Paulo: FE Editora, 2021. 335p.

RIVERA, E. A. B. Ética na experimentação animal. **Revista de Patologia Tropical**, v. 30, n. 1, p. 9-14, 2001.

RUSSELL, W. M. S.; BURCH, R. L. **The principles of humane experimental technique.** London: Methuen, 1959, 238p.

SAMPAIO, B. G. Um novo direito – a inclusão dos animais como seres sencientes na legislação brasileira. In: Semana Científica do Direito UFES, 3, 2016, Vitória. **Anais...** Vitória: Universidade Federal do Espírito Santo, 2016, v. 3, n. 3, 2016.

SANTOS, G. **Uso de animais no ensino e na pesquisa científica deve seguir normas éticas**. Portal UFLA, 2019. Disponível em: <https://ufla.br/noticias/pesquisa/13419-uso-de-animais-no-ensino-e-na-pesquisa-cientifica-deve-seguir-normas-eticas>. Acesso em: 20 mai. 2023.

SINGER, P. **Libertação animal:** edição revista. Porto Alegre: Lugano, 2004. 357p.

SPIRA, H. **How many rabbits does Revlon blind for beauty's sake?** 1974. Disponível em < https://en.wikipedia.org/wiki/Henry_Spira>. Acesso em: 25 jun. 2023

STAFLEU, F. R. *et al*. The ethical acceptability of animal experiments: a proposal for a system to support decision-making. **Laboratory Animals**, v. 33, p. 295–303, 1999.

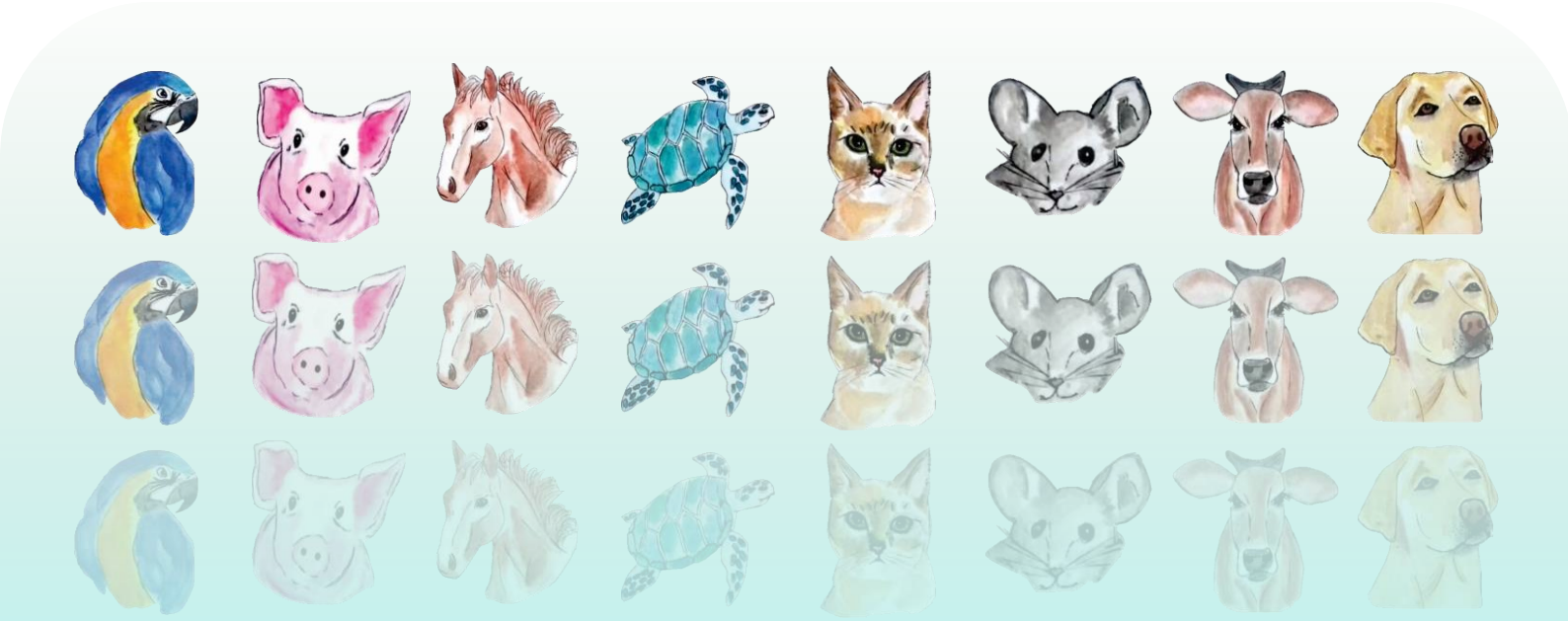
UNIDENTIFIED PHOTOGRAPHER. **The dog Laika, first animal to orbit the Earth, before launch**. 1957. Disponível em: < https://onlineonly.christies.com/s/voyage-another-world-victor-martin-malburet-photograph-collection/dog-laika-first-animal-orbit-earth-launch-november-3-1957-7/105005> Acesso em: 25 jun. 2023.

VIVOLO, V. M. **O uso de animais em experimentos científicos vitorianos**. JusBrasil, 2016. Disponível em: <https://www.jusbrasil.com.br/artigos/o-uso-de-animais-em-experimentos-cientificos-vitorianos/318935893>. Acesso em: 16 mai. 2023.

THE CAMBRIDGE DECLARATION ON CONSCIOUSNESS. **FCM conference**, 2012. Disponível em: <https://fcmconference.org/img/CambridgeDeclarationOnConsciousness.pdf> Acesso em: 01 jul. 2023.

TRÉZ, T. A. Considerações sobre o conceito dos 3Rs e o potencial conflito com novas compreensões do animal experimental. **Revista Brasileira de Zoociências**, v. 19, n. 2, p. 97-113, 2018.

WEMELSFELDER, F. The scientific validity of subjective concepts in models of animal welfare. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 53, n. 1-2, p. 75-88, 1997.



Capítulo 2

Hospedeiros definitivos e intermediários de *Fasciola hepatica* no Brasil

Natânia do Carmo Sperandio [1]
Poliana Demuner Pereira [2]
Amanda Martins Figueiredo de Almeida [3]
Ana Paula Barbosa Silva [4]
Isabela Queiroz Takahashi [5]
Letícia Gomes Maciel [6]
Isabella Vilhena Freire Martins [7]

[1] Universidade Federal de Viçosa, e-mail: natania.sperandio@ufv.br
[2] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: poliana.d.pereira@edu.ufes.br
[3] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: amanda.m.almeida@edu.ufes.br
[4] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: ana.silva.47@ufes.edu.br
[5] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: isabela.takahashi@edu.ufes.br
[6] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: leticia.maciel@edu.ufes.br
[7] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: isabella.martins@ufes.br

1 INTRODUÇÃO

A fasciolose é uma doença parasitária causada por espécies de trematódeos hepáticos, principalmente do gênero *Fasciola*. Na Europa, Ásia, África, Américas e Oceania os maiores relatos são de *Fasciola hepatica*, na Ásia e África, a espécie *Fasciola gigantica* (MAS-COMA; VALERO; BARGUES, 2022). A fasciolose é reconhecida devido ao seu alto impacto veterinário, mas negligenciada há décadas em relação à infecção humana. Em animais não convencionais, há ocorrência de *Fasciola nyanzae*, em Zimbabwe na África, relatada em hipopótamos (SCHOLS *et al*., 2021) e na Ásia *Fasciola jacksoni* em elefantes no Sri Lanka (RAJAPAKSE *et al.*, 2019).

Na América do Sul, o Brasil é um dos países com alta prevalência para fasciolose, e para entender melhor a epidemiologia e a ecologia dessa infecção no território brasileiro, é fundamental conhecer sobre os fatores relacionados ao seu ciclo, em especial os hospedeiros, sejam os definitivos ou intermediários, uma vez que se trata de um ciclo heteroxênico (BENNEMA *et al.*, 2014).

Os hospedeiros definitivos mais conhecidos para *F. hepatica* no Brasil incluem mamíferos herbívoros que são infectados pela ingestão de plantas aquáticas contaminadas com as formas de metacercária do parasito. Esses animais desempenham um papel crucial na manutenção e dispersão da doença e juntamente com os hospedeiros intermediários, são componentes fundamentais do ciclo de vida de *F. hepatica* (MENDES; LIMA; MELO, 2008).

No Brasil, os hospedeiros intermediários relatados incluem moluscos de água doce, principalmente os limneídeos, representantes da família Lymnaeidae. A presença desses moluscos em ambientes aquáticos como rios, lagoas e brejos, contribui para a manutenção e propagação da infecção, pois eles albergam as formas larvares dos parasitos e as cercárias eliminadas contaminam o ambiente aquático, se transformando em metacercárias em substratos para a infecção de hospedeiros definitivos (CORREA *et al*., 2010).

Neste contexto, embora a maioria dos trabalhos relatem os hospedeiros mais comuns, objetivou-se com esta revisão realizar uma busca na literatura científica disponível sobre os hospedeiros definitivos e intermediários envolvidos no ciclo do trematoda *F. hepatica* anteriormente relatados no Brasil, a fim de compreender a diversidade de espécies envolvidas.

2 HOSPEDEIROS NO CICLO DE *Fasciola hepatica*

A espécie *F. hepatica*, por se tratar de um trematódeo digenético, possui um ciclo biológico heteroxênico, no qual, além do hospedeiro definitivo (HD), exige-se obrigatoriamente um hospedeiro intermediário (HI), moluscos gastrópodes da família Lymnaeidae (MAS-COMA; VALERO; BARGUES, 2022).

Os parasitos adultos se localizam nos canais biliares dos HD e apesar de serem hermafroditas, fazem mais frequentemente fecundação cruzada formando os ovos em suas alças uterinas. Os ovos não embrionados são liberados no ambiente juntamente com as fezes do HD e em condições adequadas de água, temperatura e luminosidade, se embrionam e desenvolvem o miracídio, estrutura ciliada capaz de se locomover em coleções hídricas após a saída do ovo (ESCALONA *et al*., 2012).

O miracídio penetra no molusco aquático, e passa pela fase de esporocisto, rédia e produzem as cercárias (ALEMU, 2019; FREITAS, 2013; SILVA *et al.*, 2013). Posteriormente, as cercárias deixam o molusco e nadam em busca de vegetação para se fixarem e formarem metacercárias, a forma infectante para o HD, a partir da ingestão de alimentos contaminados. No HD as metacercárias se desenvolvem em sua forma jovem e posteriormente adulta, no fígado e ductos biliares, liberando novamente ovos nas fezes dando continuidade ao ciclo biológico (MARTINS *et al.*, 2012; MAS-COMA *et al.*, 2014).

2.1 PREVALÊNCIA E REGISTROS DE HOSPEDEIROS DEFINITIVOS DA FASCIOLOSE NAS DIFERENTES REGIÕES DO BRASIL

A fasciolose encontra-se amplamente distribuída em todo território brasileiro devido à sua capacidade de infectar uma variedade de espécies de animais, inclusive os humanos, a caracterizando como zoonose. No entanto, no Brasil, os relatos da presença de *F. hepatica* se concentram nos animais de produção se estendendo a algumas espécies não convencionais (MAS-COMA; VALERO; BARGUES, 2022).

No que tange à ocorrência de fasciolose no Brasil, segundo as análises de dados estatísticos fornecidos pelo Serviço de Inspeção Federal (SIF) do Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA), é possível verificar que a ocorrência de *F. hepatica* é maior em bovinos e a condenação de fígados por conta da fasciolose, tem aumentado gradativamente com o passar dos anos (ALVES *et al*., 2011; QUEIROZ *et al.*, 2002).

Contudo, devido, principalmente, aos fatores ambientais necessários para o acontecimento do ciclo deste trematoda, e a presença obrigatória de um HI, algumas regiões do Brasil sofrem mais com esse parasitismo em relação a outras, apresentadas a seguir.

2.1.1 Região Sudeste

Na região Sudeste do Brasil há relatos confirmados de bovinos como HD desde 1995. Os quatro estados da região Sudeste: Espírito Santo (ES), Rio de Janeiro (RJ), Minas Gerais (MG) e São Paulo (SP) detém, juntamente com outras regiões do Brasil, os maiores registros de fasciolose em bovinos (BERNARDO *et al.*, 2011; CUNHA; MARQUES; MATTOS, 2007).

No ES, em destaque na região sul, os primeiros casos registrados foram em 2005, notificados pelo Instituto de Defesa Agropecuária e Florestal do Espírito Santo (IDAF-ES) em bovinos (BERNARDO *et al.*, 2011), desde então, pesquisadores vêm acompanhando a situação no estado. A prevalência média da condenação de fígados bovinos por fasciolose ao longo dos anos foram: 2006 à 2009 - 24,9% (BERNARDO *et al.*, 2011), 2008 a 2010 - 27.4% (VIEIRA *et al.*, 2011), 2014 a 2017 - 22.20% (THOMAZ *et al.*, 2019), 2017 a 2019 - 5.36% (ALMEIDA *et al.*, 2021) e 9,78% em 2020 (MARTINS *et al.*, 2022). Nota-se que nos últimos anos observou-se uma diminuição na prevalência pelos dados dos Serviços de Inspeção Estadual (SIE), fato este que os autores sugeriram estar atrelado aos programas de controle implementados nessas localidades (ALMEIDA *et al.*, 2021).

Contudo, embora a prevalência aponte para os bovinos, no ES também há registros da ocorrência deste trematoda em caprinos, ovinos, bubalinos (CARNEIRO *et al.*, 2010; CARNEIRO *et al.*, 2013) e em capivaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) (MARTINS *et al.*, 2021). Alves *et al.* (2011) destacam que o sul do estado abrange duas importantes bacias hidrográficas, que apresentam uma relevância epidemiológica significativa para esta doença. E estes rios percorrem os estados do ES, MG e RJ, o que possibilita a disseminação da doença no Sudeste.

Nos estados do RJ e MG, bovinos e búfalos foram registrados como HD (DRACZ; LIMA, 2014; PILE *et al.*, 2001), contudo os relatos de bovinos como hospedeiros também são mais expressivos nesses estados (BENNEMA *et al.*, 2014). No RJ, equinos, ovinos e caprinos que viviam em regime de pastejo consorciado em Itajaí foram diagnosticados positivos pelos pesquisadores da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (SANTOS *et al.*, 2000). Além destes, dois casos em humanos foram relatados em 2004, por Igreja, Barreto e Soares (2004).

Em São Paulo, Tostes *et al.* (2004) apontaram a ocorrência da fasciolose em bovinos de uma propriedade na região de Presidente Prudente, durante o período de 2001 e 2002, onde de 120 mil animais abatidos, 4.155 condenações de fígado ocorreram, pelo SIF, e destes, 88 condenações foram decorrentes do parasitismo por *F. hepatica*, correspondendo a 2,12% do total de lesões hepáticas catalogadas no período. Ainda pelos dados do SIF, Pritsch *et al.* (2019) visualizaram prevalência de 1,42% de fasciolose em búfalos abatidos no período de 2003 a 2017. Contudo, a problemática por este trematoda no estado de SP é desde 1997, quando Santos e Vieira (1997), ao notarem o crescimento de casos animais, despertaram para a possibilidade da ocorrência de casos humanos, na região do Vale do Paraíba, e após poucos meses de investigação diagnosticaram sete casos e destacaram a relação de pessoas da zona rural que faziam ingestão de agrião.

2.1.2 Região Sul

A região Sul do Brasil, composta por três estados: Rio Grande do Sul (RS), Santa Catarina (SC) e Paraná (PR), apresenta alta prevalência para fasciolose, contudo especialmente no sul e sudeste do estado do RS, a fasciolose é considerada endêmica, principalmente em bovinos (SANTOS *et al.*, 2010; TEIXEIRA *et al.*, 2020). Tais números estão relacionados não só a presença de HD positivos, mas à presença de moluscos HI e a topografia que favorece a grande quantidade de pastagens alagadas, mangueiras, lagoas, restevas da orizicultura irrigada, entre outros (ALVES *et al.*, 2011; MATTOS *et al.*, 1997; MULLER, 1999; SILVA *et al.*, 2020).

Neste sentido, o primeiro estudo que relatou a presença de *F. hepatica* em fígados de bovinos inspecionados em matadouros-frigoríficos no Brasil foi em RS com prevalências anuais variando de 1,9% a 21%, durante o período de 1918 a 1925, com média de 11,8% (ALVES *et al.*, 2011; PÊCEGO, 1925). Ao passo que nos anos de 2005 a 2010, Mazzutti, Cereser e Cereser (2011) relataram valores mais baixos com uma prevalência média de 17,04% em 24 matadouros-frigoríficos, contudo difere por ser dados do SIF no RS.

Assim como no Sudeste do Brasil, na região Sul também há registro de fasciolose em outros ruminantes. Em ovinos, no RS, no período de 2000 e 2005, teve prevalência média de 8,87% (CUNHA; MARQUES; MATTOS, 2007); e em bubalinos, prevalência de 20% entre 105 fígados de búfalos infectados, ultrapassando os valores encontrados em bovinos, de 10,34% de 377 fígados infectados (MARQUES; SCROFERNEKER, 2003). Ainda no RS, registrou-se também a ocorrência de *F. hepatica* em suínos, inspecionados pelo SIE, inclusive, das doenças pesquisadas: cisticercose, fasciolose e hidatidose, a fasciolose foi a doença mais encontrada,

com taxas de prevalências em bovinos, bubalinos, ovinos e suínos, respectivamente de 6,5, 6,8, 0,51 e 0,004% (MARMITT *et al.*, 2020). E por se tratar de zoonose, casos em humanos também foram reportados por Coral, Mastalir e Mastalir (2007), visualizados em um procedimento cirúrgico de coledocoscopia.

Santa Catarina não está distante da realidade do RS, pois a infecção deste trematoda em bovinos foi encontrada em 68% (198/293) dos municípios entre os anos de 2004, 2008 e 2010. Os autores ressaltam que a doença apresentou distribuição ao longo de todas as estações dos anos, pois as condições meteorológicas na última década não impuseram nenhuma limitação à disseminação e conclusão do ciclo biológico, tornando a fasciolose uma de importância clínica contínua (ALVES *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2020). A presença de *F. hepatica* foi descrita não apenas em bovinos, mas também em ovinos (MULLER, 1999), caprinos, búfalos (SERRA-FREIRE; NUERNBERG, 1992), equinos (NUERNBERG; SERRA-FREIRE, 1992) e capivaras (BELLATO *et al.*, 2009).

No último estado que compõe a região Sul, PR, bovinos e capivaras foram os HD mais descritos (EL-KOUBA *et al.*, 2008), contudo em 2009, dezesseis nutrias (*Myocastor coypus*) de uma área protegida em Curitiba, foram amostrados para determinar a prevalência de ovos e parasitas intestinais e 9 (56,25%) foram positivas para *F. hepatica* (EL-KOUBA *et al.*, 2009). Casos em humanos também foram descritos, em 1967, um caso autóctone, no município de Cornélio Procópio, foi relatado por Correa e Fleury (1971), mais tarde, em Curitiba, Amaral e Buseti (1979), a partir do diagnóstico de ovos de *Fasciola* em exame de fezes de uma casal do município, fizeram uma busca ativa de casos no município, e das 166 amostras avaliadas, 8 foram positivos.

2.1.3 Região Centro-Oeste

Na região Centro-Oeste, os bovinos também se destacam, tendo registros do parasitismo em Mato Grosso (MT), Mato Grosso do Sul (MS) e Goiás (GO) (ALEIXO *et al.*, 2015), onde tais estados contemplam a maior parte da pecuária brasileira (IBGE, 2009). Não foi encontrado relato restrito ao Distrito Federal (DF) na literatura pesquisada.

Segundo Aquino *et al.* (2018), a frequência da fasciolose bovina no estado de GO é pouco conhecida devido à escassez e natureza esporádica dos dados disponíveis, bem como à falta de comparabilidade das variáveis epidemiológicas. Contudo, foi feito um estudo retrospectivo utilizando informações dos bancos de dados do SIF e foi constatado que entre 2007 e 2014, 23.255.979 carcaças bovinas foram inspecionadas e destes, 609 foram

diagnosticados como positivo para fasciolose bovina, de maneira que as maiores concentrações de animais positivos para *F. hepatica* foram observados no centro, mesorregiões noroeste e sul do estado, entretanto a prevalência encontrada foi de 0,026%, a qual é considerada significativamente menor em comparação com as registradas nas regiões Sudeste e Sul do Brasil (AQUINO *et al.*, 2018).

Considerando os humanos como HD, Rey *et al.* (1958), descreveram o primeiro laudo de fasciolose no Brasil, em Campo Grande, no estado de MS em 1957. Mais tarde, outro estudo, com o objetivo de analisar as parasitoses intestinais em moradores do município de Corumbá, em duas escolas municipais e uma Unidade Básica da Saúde encontrou-se a prevalência de 1,12% de humanos positivos para ovos de *F. hepatica* (SILVA *et al.*, 2019).

2.1.4 Região Norte

A região Norte detém a maior região do Brasil em termos de extensão territorial, sendo composta por sete estados: Amazonas (AM), Tocantins (TO), Acre (AC), Roraima (RR), Rondônia (RO), Amapá (AP) e Pará (PA). Antes considerada uma região do país sem casos de fasciolose, mas foi anunciado em 2005 pela vigilância epidemiológica do Município de Canutama, em AM, um surto de fasciolose humana, sendo testadas 11 pessoas positivas para a doença (OLIVEIRA *et al.*, 2007). Anos depois, na mesma região, Maciel *et al.* (2018) realizaram um inquérito sorológico transversal de fasciolose humana, um total de 434 amostras foram incluídas no estudo, das quais 36 (8,3%) foram reagentes por ELISA e 8 (1,8%) foram reagentes por Western Blot além da visualização de ovos do trematoda em uma amostra.

Em bovinos, foi realizado um estudo por Tessele, Brum e Barros (2013) sobre os principais parasitos encontrados em bovinos abatidos na cidade de Araguaína, em TO, e foram encontrados 21 animais com fasciolose, sendo 18 no fígado e três registrados em pulmão.

2.1.5 Região Nordeste

O parasitismo por *F. hepatica* é pouco descrito na região Nordeste, por não ser uma região endêmica (AMARANTE, 2013). Dos 9 estados que compõem a região: Bahia (BA), Maranhão (MA), Piauí (PI), Ceará (CE), Rio Grande do Norte (RN), Paraíba (PB), Pernambuco (PE), Alagoas (AL) e Sergipe (SE), fasciolose foi descrita em humanos, no município de Ilhéus na Bahia, em 1967 (CORREA; FLEURY, 1971), porém não houve confirmação se o caso era autóctone, ou seja, se a infecção se deu realmente na localidade onde os pacientes habitavam,

pois foi em 1985 que ocorreu o primeiro registro de um limneídeo no nordeste, em Salvador, cerca de dezoito anos após os casos de Ilhéus, sendo a presença desse caramujo um fator primordial para a ocorrência da doença (PARAENSE, 1986).

Outro relato feito em áreas atípicas e não endêmicas foram registrados no MA, em Imperatriz, contudo Serra-Freire (1999) questionou o relato por ser um registro impreciso de fasciolose em bovinos, uma vez que não se sabia a origem dos animais, além de não haver registros de caramujos limneídeos na área (AMARANTE, 2013). Nos demais estados, não foram encontrados relatos na literatura consultada.

De acordo com a literatura pesquisada, pode-se observar na Figura 1 o compilado dos diferentes HD de *F. hepatica* distribuídos pelas regiões do Brasil.

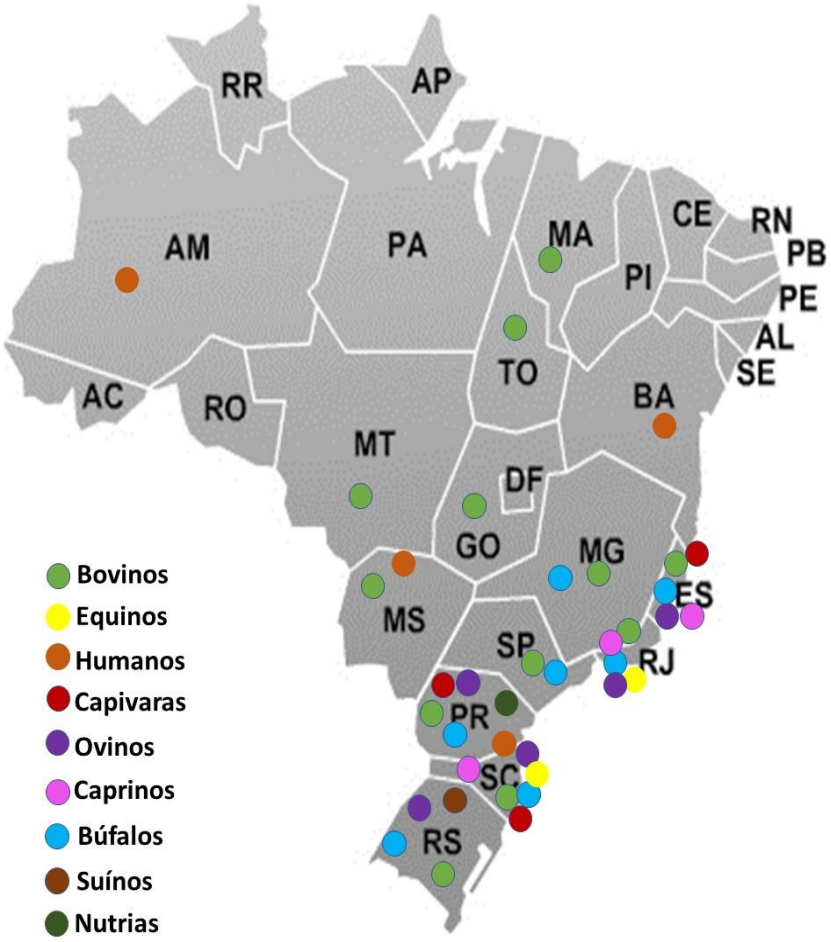


Figura 1 - Distribuição dos hospedeiros definitivos de *Fasciola hepatica* no Brasil.
Fonte: Os autores

2.2 REGISTROS DE HOSPEDEIROS INTERMEDIÁRIOS DA FASCIOLOSE NAS DIFERENTES REGIÕES DO BRASIL

Os HI de *F. hepatica* no Brasil são majoritariamente da família Lymnaeidae, porém há registro de infecção natural em outros HI no mundo, como da família Planorbidae no norte da Tunísia (HAMED *et al.*, 2009).

Brasil (2008) descreveu os caramujos do gênero *Lymnaea*, conhecidos como caracóis de água doce, como um grupo diversificado de moluscos gastrópodes que pertencem à família Lymnaeidae, que estão inseridos na ordem Basommatophora, da classe Gastropoda. São caramujos hermafroditas que possuem uma concha lisa e desprovida de opérculo, aquáticos, com a maioria deles habitando ambientes de água doce. Ao menos 20 espécies da família Lymnaeidae foram relatadas como vetores de *F. hepatica* (CORREA *et al*., 2010), sendo que nem todas as espécies são igualmente suscetíveis à infecção pelo parasito (MENDES; LIMA; MELO, 2008).

A espécie *Pseudosuccinea columella* (SAY, 1817), anteriormente denominado na literatura como *Lymnaea columella* (UETA, 1980) atualmente é considerada o principal HI de *F. hepatica* no Brasil (BANKÍ *et al.*, 2023). Entretanto, são encontrados na literatura relatos de infecção por *F. hepatica* em diferentes espécies dos gêneros *Lymnaea* e *Galba*, ambos os gêneros pertencentes a família Lymnaeidae. Dito isso, é importante destacar que mesmo com a atualização do nome de algumas espécies de moluscos da família Lymnaeidae, optou-se nesta revisão por manter a nomenclatura citada pelos respectivos autores.

2.2.1 Região Sudeste

A região Sudeste quase em sua totalidade caracteriza-se como região tropical, apresentando significativas variações térmicas e pluviométricas. A região possui grande parte do território no Planalto Atlântico, com topografia composta por regiões de altitude que exercem importante papel da distribuição espacial das chuvas, gerando “ilhas’’ úmidas nas vertentes leste e sudeste (SANT'ANNA NETO, 2021). A bacia hidrográfica Atlântico Sudeste permite que os estados do sudeste sejam cortados por vários rios, o que favorece a formação de locais alagadiços e consequentemente a presença de moluscos aquáticos, como os da família Lymnaeidae (CARNEIRO, 2010).

Os moluscos da família Lymnaeidae foram registrados em todos os estados da região sudeste (THIENGO, 2023), culminando com a ampla distribuição da doença (BERNARDO *et*

al., 2011). As espécies *Galba cubensis e Galba truncatula* ocorrem apenas na região sudeste (MEDEIROS *et al*., 2014).

No estado do ES, Martins *et al.* (2012) relatam que as áreas de maior risco no estado foram caracterizadas por temperaturas altas e baixa declividade, precipitação e elevação, que corresponderam às pastagens periodicamente inundadas, ou com solos que promovem a retenção de água. Almeida (2010) mostraram que no ES a espécie de HI mais comum foi *P. columella*, sendo registrada em 14 cidades do estado.

No estado do RJ há registro da distribuição de *P. columella* em 76 municípios (MEDEIROS *et al.*, 2014). Algumas regiões obtiveram registros de outras espécies de HI suscetíveis para o trematoda *F. hepatica*, incluindo *G. truncatula* em Nova Friburgo e Teresópolis, e *G. cubensis* presente nas cidades do Rio de Janeiro, Paraíba do Sul, Petrópolis, Teresópolis e Três Rios (CARDOSO *et al*., 2006). No estado do RJ também houve aparição de indivíduos de *Galba* sp. (THIENGO, 2023).

No estado de SP, um estudo realizado por Tostes *et al*. (2004) avaliaram a ocorrência de casos autóctones de *F. hepatica* na região de Presidente Prudente em lotes de animais advindos de uma mesma propriedade rural, sendo colhidos espécimes de caramujos do local de ingestão de água pelos animais. A avaliação das características morfológicas permitiu a classificação dos moluscos como pertencentes ao gênero *Lymnaea* (TOSTES *et al*., 2004).

Em SP, o Vale do Paraíba é a região com maior incidência de fasciolose (MAURE *et al.*, 1998; SERRA-FREIRE; NUERNBERG, 1992). No estudo realizado por Medeiros *et al.* (2014) a distribuição de *P. columella* foi registrada em 186 municípios do estado, além dos registros de *Lymnaea* sp. em quatro municípios. Segundo Thiengo (2023) também foram catalogados indivíduos *Galba* sp. *e G. truncatula* no estado de SP.

Em MG, o estudo realizado por Medeiros *et al.* (2014) relatou as seguintes espécies: *P. columella*, *Galba viatrix*, e *G. cubensis* na cidade de Belo Horizonte e *P. columella*, *G. viatrix* e *G. truncatula* na cidade de Rio Acima. De modo geral, foi registrada a ocorrência de *P. columella* em 40 municípios do estado e *Lymnaea* sp. foi registrada apenas nas cidades de Careaçu e Ouro Branco. Lima *et al*. (2009) objetivando determinar a ocorrência e dispersão de *F. hepatica* nos municípios do estado de MG, coletaram água das propriedades de um total de 16 municípios que apresentavam bovinos infectados, 13 destes foram registrados com a presença de *L. columella*, o que corrobora com a estreita relação entre a incidência de fasciolose e dispersão de caramujos aquáticos do gênero *Lymnaea*. Thiengo (2023) relatou a presença de indivíduos *Galba* sp. e *Lymnaea* sp. no estado.

2.2.2 Região Sul

A região Sul do Brasil apresenta condições edafoclimáticas que incluem relevo com características principalmente de planalto e clima subtropical (EMBRAPA, [2023a]). As características climáticas apresentam-se favoráveis ao desenvolvimento dos moluscos visto que apresentam temperaturas amenas (entre 10 a 25°C) e alta umidade do solo (PEREIRA *et al.*, 2020), além de áreas costeiras e de baixa elevação, que são propensas a inundações (SERRA-FREIRE *et al*., 1995).

Indivíduos da família Lymnaeidae tiveram registros em todos os estados da região Sul do país (THIENGO, 2023). Segundo Medeiros *et al.* (2014), foram registrados no estado do RS em 29 municípios espécimes de *P. columella*, e moluscos *G. viatrix* presentes em seis municípios do estado (MEDEIROS *et al*., 2014). Thiengo (2023) registrou que no estado também havia presença de *Galba viator* e *Lymnaea* sp.

No PR foi relatado a presença de *P. columella* em 15 municípios, e *Lymnaea* sp. em um município do estado (MEDEIROS *et al*., 2014). O estado de SC apresentou 17 municípios com a presença de *P. columella*, dois municípios com a presença de *G. viatrix*, e somente uma aparição de *Lymnaea* sp. *e Lymnaea rupestris* (MEDEIROS *et al*., 2014). Porém, em pesquisa sobre a família Lymnaeidae no Catálogo Taxonômico da Fauna do Brasil menciona a presença de indivíduos *Galba* sp. e *Lymnaea* sp. no estado de SC (THIENGO, 2023).

2.2.3 Região Centro-Oeste

Na região Centro-Oeste as características climáticas estão relacionadas a presença de um clima tropical, com estações secas e úmidas bem definidas e durante o ano, atrelado a isso apresenta em seu relevo a maior planície inundável do mundo e sendo banhado por importantes bacias hidrográficas como a Amazônica, Tocantins-Araguaia e Platina (EMBRAPA, [2023b]).

Segundo Oliveira e Resende (2017), o registro de *P. columella* ocorreu no noroeste e na região central de GO. A suscetibilidade dessas regiões se manifesta pela proximidade de rios pertencentes à bacia do Araguaia, no período de chuvas há inundação dessas áreas, o que contribui para disseminação da fasciolose.

No levantamento feito por Medeiros *et al.* (2014), é possível observar quais cidades do Centro-Oeste brasileiro há a presença do HI, sendo que GO apresenta uma quantidade maior de municípios com presença *P. columella*, seguido de MS e MT. No estado do MT também

houveram registros de indivíduos *Galba* sp. e no GO, MT e MS de moluscos da família Lymnaeidae (THIENGO, 2023).

2.2.4 Região Norte

A região Norte possui clima equatorial, caracterizado por alta umidade, temperaturas elevadas, com chuvas frequentes ao longo de todo o ano, e áreas que são constantemente inundadas pela água dos rios na região amazônica (IBF, 2020). A região Norte do Brasil não é endêmica para fasciolose, porém os primeiros registros dos limineídeos na região foram feitos em 1983 no estado do Amazonas, nos municípios de Benjamin Constant, Manaus e Tefé (PARAENSE, 1983). Mais recentemente, *P. columella* foi identificada nas cidades de Rio Branco (AC) e em seis cidades do AM: Benjamin Constant, Careiro, Coari, Manaus, Tefé e Iranduba. No PA, há apenas um registro de *Lymnaea* sp. na cidade de Belém (MEDEIROS *et al.*, 2014).

Segundo Thiengo (2023) também foram catalogados moluscos da família Lymnaeidae nos estados do AM, PA, AC, RR, RO, AP e TO, enquanto no estado do AP, observou-se indivíduos *Galba* sp.

2.2.5 Região Nordeste

A região Nordeste do país possui subdivisões climáticas, se caracterizando em meio-norte, com clima úmido, o sertão com poucas chuvas e distribuição irregular, o agreste e a zona da mata onde há clima tropical úmido (EMBRAPA, [2023c]). Dessa forma, há uma grande diferença entre as características climáticas e morfológicas das regiões, o que torna algumas regiões menos favoráveis ao desenvolvimento dos moluscos, visto que necessitam de locais alagados, temperaturas amenas, o que contrasta com a realidade de maioria dos estados do nordeste que apresentam clima mais quente, seco e com poucas chuvas (OLIVEIRA; RESENDE, 2017).

O primeiro registro de *P. columella* no Nordeste ocorreu em Salvador em 1985 (PARAENSE, 1986). Os estados com presença identificada de *P. columella* são BA, PB e CE (MEDEIROS *et al.*, 2014). Segundo Abílio e Watanabe (1998), houve registro desses caramujos no PB entre 1995 e 1996 na margem do açude Bodocongó, na cidade de Campina Grande. Thiengo (2023) além de *P. columella* nos locais mencionados, também relatou a presença de moluscos da família Lymnaeidae nos estados do MA, PI , RN, PE, AL e SE.

De acordo com a literatura pesquisada, pode-se observar na Figura 2 o compilado dos diferentes HI de *F. hepatica* distribuídos pelas regiões do Brasil.

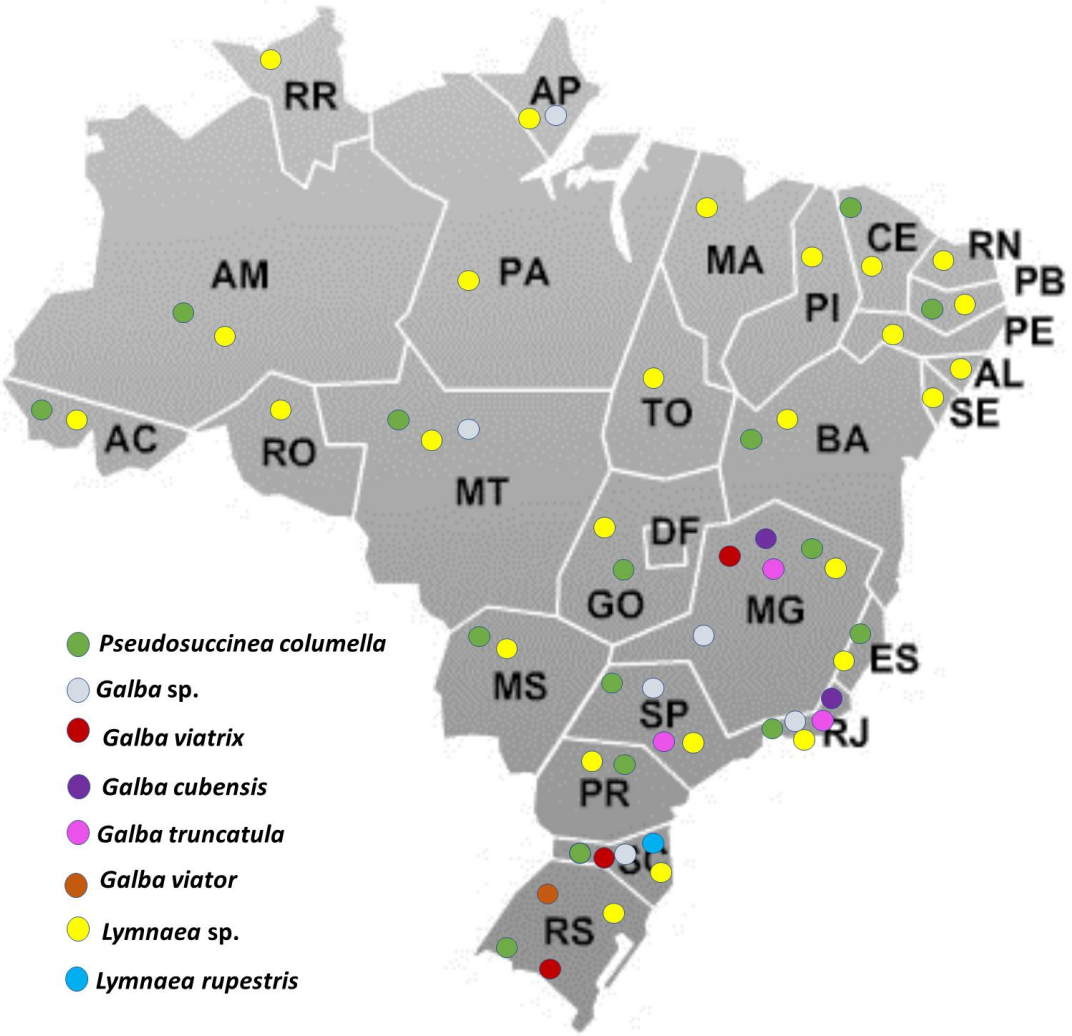


Figura 2 - Distribuição de hospedeiros intermediários de *Fasciola hepatica* no Brasil
Fonte: Os autores.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os caramujos da família Lymnaeidae são os principais hospedeiros intermediários de *Fasciola hepatica* no Brasil e estão amplamente distribuídos em todo o país, com uma variedade maior de espécies sendo encontrada nas regiões Sul e Sudeste e por consequência também se relata uma maior ocorrência de casos em hospedeiros definitivos nessas regiões.

Além disso, a ocorrência em animais não convencionais, como a capivaras e nutrias demonstram o papel importante na manutenção do ciclo da doença no ambiente silvestre, atuando como possíveis reservatórios. Embora haja uma variedade menor de moluscos Lymnaeidae em algumas regiões do país, é importante ressaltar que há registros de casos de

fasciolose em todas as regiões. Mesmo em menor variedade de moluscos, a presença de casos humanos registrados nestes locais pode ser indício de subnotificações da doença em animais. Portanto, a vigilância e o controle da fasciolose devem ser considerados em todo o território nacional, levando em conta tanto as áreas com maior diversidade de hospedeiros quanto às áreas com menor diversidade, a fim de evitar a disseminação da doença e proteger a saúde animal e humana.

4 AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES - Código Financeiro 001) e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

5 REFERÊNCIAS

ABÍLIO, F. F. P.; WATANABE, T. Ocorrência de *Lymnaea columella* (Gastropoda: Lymnaeidae), hospedeiro intermediário da *Fasciola hepatica*, para o Estado da Paraíba, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 32, n. 2, p. 184-185, 1998.

ALEIXO, M. A. *et al. Fasciola hepatica*: epidemiology, perspectives in the diagnostic and the use of geoprocessing systems for prevalence studies. **Periódicos Brasileiros em Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 36, n. 3, p. 1451-1466, 2015.

ALEMU, B. Bovine fasciolosis in Ethiopia - a review. **Journal of Veterinary and Animal Research**, v. 2, n. 2, p. 1-11, 2019.

ALMEIDA, A. M. F. *et al.* Prevalência de fasciolose no Sul do Espírito Santo: 2017-2019. *In:* XXV ENCONTRO LATINO AMERICANO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, XXI ENCONTRO LATINO AMERICANO DE PÓS-GRADUAÇÃO E XI ENCONTRO DE INICIAÇÃO À DOCÊNCIA, 2021, São José dos Campos. **Anais...** São José dos Campos: Universidade do Vale do Paraíba, 2021, p. 1-5.

ALMEIDA, B. R. **Malacologia dos gêneros *Lymnaea* e *Biomphalaria* na Mesorregião Sul Espírito-Santense, e a avaliação de extratos de *Melia azedarach, Azadirachta indica*, e *Cymbopogon winterianus* como agentes moluscicidas.** 2010, 171 f Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Espírito Santo, Alegre, 2010.

ALVES, D. P. *et al.* Distribution and factors associated with *Fasciola hepatica* infection in cattle in the south of Espírito Santo State, Brazil. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 17, n. 3, p. 271–276, 2011.

AMARAL, A. D. F.; BUSETTI, E. T. Human hepatic fascioliasis in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 21, n. 3, p. 141-145, 1979.

AMARANTE, E. E. V. G. **Estudo comparativo da helmintofauna de bovinos e caprinos de criação extensiva no Semiárido Nordestino:** uma análise das relações com a Saúde Pública e a conservação da biodiversidade. 2013, 111 f. Dissertação (Mestrado em Ciência na Área de Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2013.

AQUINO, F. M. *et al.* Prevalence of bovine fascioliasis, areas at risk and ensuing losses in the state of Goiás. **Brazilian Journal of Veterinary Parasitology**, v. 27, n. 2, p. 123-130, 2018.

BANKÍ, O. *et al.* **Lista de verificação do catálogo da vida (Checklist anual 2023).** Catalogue of life. 2023. Disponível em: <https://www.gbif.org/dataset/7ddf754f-d193-4cc9-b351-99906754a03b#citation>. Acesso em: 30 jun. 2023.

BELLATO, V. *et al.* Ocorrência de *Fasciola hepatica* na população de capivaras (*Hydrochaeris hydrochaeris*) e em bovinos (*Bos taurus)* no município de Timbó, SC. **Revista de Ciências Agroveterinárias**, v. 8, n. 1, p. 66-70, 2009.

BENNEMA, S. C. *et al*. *Fasciola hepatica* in bovines in Brazil: data availability and spatial distribuition. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 56, n. 1, p. 35-41, 2014.

BERNARDO, C. C. *et al.* Prevalence of liver condemnation due to bovine fasciolosis. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 20, n. 1, p. 49-53, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Vigilância e controle de moluscos de importância epidemiológica: diretrizes técnicas: Programa de Vigilância e Controle da Esquistossomose (PCE). **Editora do Ministério da Saúde**, v. 2, n. 1, p. 1-178, 2008.

CARDOSO, P. C. M. *et al.* Genetic variability of Brazilian populations of *Lymnaea columella* (Gastropoda: Lymnaeidae), an intermediate host of *Fasciola hepatica* (Trematoda: Digenea). **Acta Tropica**, v. 1, n. 97, p. 339-345, 2006.

CARNEIRO, M. B. **Estudo epidemiológico da *Fasciola hepatica* em ovinos, caprinos e bubalinos em municípios da região sul do Espírito Santo.** 2010, 84f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Espírito Santo, Alegre, 2010.

CARNEIRO, M. B. *et al. Fasciola hepatica* in sheep, goats and buffaloes in southern municipalities of Espírito Santo state. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 80, n. 4, p. 442-446, 2013.

CARNEIRO, M. B. *et al*. *Fasciola hepatica* in water buffalo (*Bubalus bubalis*) in the southern Espírito Santo. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 32, n. 2, p. 89-91, 2010.

CORAL, R. P.; MASTALIR, E. T.; MASTALIR, F. P. Retirada de *Fasciola hepatica* da via biliar principal por coledocoscopia. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 34, n. 1, p. 69-71, 2007.

CORREA, A. C. *et al.* Bridging gaps in the molecular phylogeny of the Lymnaeidae (Gastropoda: Pulmonata), vectors of Fascioliasis. **BMC Evolutionary Biology**, v. 10, n. 381, p. 1-12, 2010.

CORREA, M. O. A.; FLEURY, G. C. Fasciolíase hepatica humana: novo caso autóctone. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 5, n. 5, p. 267- 270, 1971.

CUNHA, F. O. V.; MARQUES, S. M. T.; MATTOS, T. M. J. Prevalence of slaughter and liver condemnation due to *Fasciola hepatica* among sheep in the state of Rio Grande do Sul, Brazil 2000 and 2005. **Parasitologia Latinoamericana**, v. 62, p. 188-191, 2007.

DRACZ, R. M.; LIMA, W. S. Autochthonous infection of buffaloes and cattle by *Fasciola hepatica* in Minas Gerais, Brazil. **Brazilian Journal of Veterinary Parasitology**, v. 23, n. 3, p. 413-416, 2014.

EL-KOUBA, M. M. A. N. *et al.* Aspectos gerais da fasciolose e de endoparasitoses em capivaras (*Hydrochaeris hydrochaeris* Linnaeus, 1766) de três parques no Paraná, Brasil. **Revista Veterinária em Foco**, v. 6, n. 1, p. 4-15, 2008.

EL-KOUBA, M. M. A. N. *et al.* Presence of *Fasciola hepatica* in feral nutria (*Myocastor coypus*) living in a public park in Brazil. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v. 40, n. 1, p. 103-106, 2009.

EMBRAPA (EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA). **Região Centro-Oeste**. Brasília, [2023b]. Disponível em: https://www.embrapa.br/contando-ciencia/regiao-centro-oeste. Acesso em: 22 mai. 2023.

EMBRAPA (EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA). **Região Nordeste**. Brasília, [2023c]. Disponível em: https://www.embrapa.br/contando-ciencia/regiao-nordeste. Acesso em: 24 mai. 2023.

EMBRAPA (EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA). **Região Sul**. Brasília, [2023a]. Disponível em: https://www.embrapa.br/contando-ciencia/regiao-sul Acesso em: 16 de jun. 2023.

ESCALONA, C. *et al.* Fasciolosis aguda: presentación de un caso de Cuba. **Revista Chilena de Infectología**, v. 29, n. 5, p. 543-546, 2012.

FREITAS, D. F. **Análise espacial do risco de fasciolose bovina no estado do Espírito Santo por meio dos sistemas de informações geográficas.** 2013, 107 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Espírito Santo, Alegre, 2013.

HAMED, N. *et al.* Natural infection of *Fasciola hepatica* (Trematoda: Fasciolidae) in *Bulinus truncatus* (Gastropoda: Planorbidae) in northern Tunisia. **Journal of Helminthology**, v. 83, n. 3, p. 271 - 273, 2009.

IBF (INSTITUTO BRASILEIRO DE FLORESTAS). **Bioma Amazônico**. 2020. Disponível em: <https://l1nq.com/biomaamazonico>. Acesso em: 30 jun. 2023.

IBGE (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA). **Censo Agropecuária 2006.** Rio de Janeiro: IBGE; 2009. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/economicas/agricultura-e-pecuaria/9827-censo-agropecuario.html>. Acesso em: 26 jun. 2023.

IGREJA, R. P.; BARRETO, M. G. M.; SOARES, M. D. S. Fasciolíase: relato de dois casos em área rural do Rio de Janeiro. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, n. 5, p. 416-417, 2004.

LIMA, W. S. *et. al.* Occurrence of *Fasciola hepatica* (Linnaeus, 1758) infection in Brazilian cattle of Minas Gerais, Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 18, n. 2, p. 27-30, 2009.

MACIEL, M. G. *et al.* Cross-sectional serological survey of human fascioliasis in Canutama municipality in Western Amazon, Brazil. **Journal of Parasitology Research**, v. 8, p. 1 - 8, 2018.

MARMITT, I. V. P. *et al.* Prevalence of diagnosed parasitic diseases in ruminants and pigs slaughtered in state inspection establishments of Rio Grande do Sul, Brazil. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 8, p. 58589–58600, 2020.

MARQUES, S. M. T.; SCROFERNEKER, M. L. *Fasciola hepatica* infection in cattle and buffaloes in the State of Rio Grande do Sul. **Brazilian Parasitology Latinoamericana**, v. 58, p. 169-172, 2003.

MARTINS, I. V. F. *et al*. Application of a geographical information system approach for risk analysis of fascioliasis in southern Espírito Santo state, Brazil. **Geospatial Health**, v. 6, n. 3, p. 87-93, 2012.

MARTINS, I. V. F. *et al.* Estudo retrospectivo da prevalência da fasciolose bovina na região sul do estado do Espírito Santo, Brasil. *In*: XXI CONGRESSO BRASILEIRO DE PARASITOLOGIA VETERINÁRIA, 2022, Ilhéus. **Anais...** Ilhéus: Colégio Brasileiro de Parasitologia Veterinária, 2022, p.80.

MARTINS I. V. F. *et al*. Molecular confirmation of *Fasciola hepatica* infection in capybaras (*Hydrochoerus hydrochaeri*s) from the state of Espírito Santo, Brazil. **Brazilian Journal of Veterinary Parasitology**, v. 28, n. 30, n. 2, e000221, 2021.

MAS-COMA, S. *et al.* Chapter two: neurological and ocular fascioliasis in humans. **Advances in Parasitology**, v. 84, p. 27-149, 2014.

MAS-COMA, S.; VALERO, M. A.; BARGUES, M. D. Human and animal fascioliasis: origins and worldwide evolving scenario. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 21, n. 35, n. 4, e0008819, 2022.

MATTOS, M. J. *et al*. Ocorrência estacional de *Lymnaea collumela* Say, 1817 (Mollusca, Lymnaeidae) em habitat natural no Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 19, n. 6, p. 248-250, 1997.

MAURE, E. A. P. *et al.* Dinâmica de *Lymnaea columella* (Say, 1817), hospedeiro intermediário de *Fasciola hepatica* (Linnaeus, 1758) em municípios do Estado de São Paulo, Brasil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 35, n. 4, p. 151-155, 1998.

MAZZUTTI, K. C.; CERESER, N. D.; CERESER, R. D. Ocorrência de cisticercose, fasciolose e hidatidose em bovinos abatidos sob serviço de inspeção federal no Rio Grande do Sul, Brasil - 2005 a 2010. *In:* CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA, 2011, Florianópolis. **Anais da Sociedade Brasileira de Medicina Veterinária**, Florianópolis, 2011, p.38.

MEDEIROS, C. *et al.* Spatial distribution of Lymnaeidae (Mollusca, Basommatophora), intermediate host of *Fasciola hepatica* Linnaeus, 1758 (Trematoda, Digenea) in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 56, n. 3, p. 235-252, 2014.

MENDES, E. A.; LIMA, W. S.; MELO, A. L. Development of *Fasciola hepatica* in *Lymnaea columella* infected with miracidia derived from cattle and marmoset infections. **Journal of Helminthology**, v, 82, n. 1, p. 81-84, 2008.

MULLER, G. Fasciolose. *In*: RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. N.; MENDEZ, M. C. **Doenças de Ruminantes e Equinos.** Pelotas: Ed. Universitária/UFPel, 1999, p. 411-423.

NUERNBERG, S.; SERRA-FREIRE, N. M. Registro de fasciolose hepática em equinos de Santa Catarina, Brasil. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 13, n. 1, p. 41-43, 1992.

OLIVEIRA, A. A. *et al.* Estudo da prevalência e fatores associados à fasciolose no Município de Canutama, Estado do Amazonas, Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 16, n. 4, p.251-259, 2007.

OLIVEIRA, D. M. RESENDE, P. O. *Fasciola hepatica*: ecologia e trajetória histórico-geográfica pelo Brasil. **Estação Científica** (UNIFAP), v. 7, n. 2, p. 9-19, 2017.

PARAENSE, W. L. *Lymnaea columella* in northrn Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 78, n. 4, p. 477-482, 1983.

PARAENSE, W. L. *Lymnaea columella*: two new brazilian localities in the states of Amazonas and Bahia. **Fundação Oswaldo Cruz. Instituto Oswaldo Cruz**, v. 81, n. 1, p. 121-123, 1986.

PÊCEGO, O. Fiscalização sanitária de carnes e derivados. Estatística de verificação e apreensões e a sua importância. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 2, n. 8-10, p. 375 -389, 1925.

PEREIRA, S. *et al.* Incidência da fasciolose em bovinos na região da fronteira oeste do Rio Grande do Sul. **Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, v. 10, n. 2, p. 3-4, 2020.

PILE, E. *et al. Fasciola hepatica* in buffaloes (*Bubalus bubalis*) in Maricá, Rio de Janeiro, Brazil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 38, n. 1, p. 42-43, 2001.

PRITSCH, I. C. *et al.* Fascioliasis in buffaloes: a 5-year forecast analysis of the disease based on a 15-year survey in Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 28, n. 3, p. 410–415, 2019.

QUEIROZ, V. S. *et al. Fasciola hepatica* (Trematoda, Fasciolidae): estudo epidemiológico nos municípios de Bocaiúva do Sul e Tunas do Paraná (Brasil). **Acta Biological Parasitology**, v. 31, n. 1-4, p. 99-111, 2002.

RAJAPAKSE, R. *et al.* Molecular characterization of *Fasciola jacksoni* from wild elephants (*Elephas maximus maximus*) of Sri Lanka: a taxonomic evaluation. **Parasitology**, v. 146, n. 10, p. 1247-1255, 2019.

REY, L. *et al.* Primeiro encontro de ovos de *Fasciola hepatica* em inquérito helmintológico de populações brasileiras (Campo Grande, Mato Grosso). **Revista Paulista de medicina**, v. 53, n. 60, p. 473-483, 1958.

SANT'ANNA NETO, J. S. Decálogo da climatologia do sudeste brasileiro. **Revista Brasileira de Climatologia**, v. 1, n. 1, p. 1-18, 2021.

SANTOS, C. S. *et al.* Occurrence of *Fasciola hepatica* in horses (*Equus caballus*), goats (*Capra hircus*) and sheep (*Ovis aries*) in the municipality of Itaguaí, Rio de Janeiro, Brazil.**Revista Brasileira de Ciências Veterinárias**, v. 7, n. 1, p. 63-64, 2000.

SANTOS, D. V. *et al.* Análise das principais lesões encontradas nos abatedouros registrados na CISPOA. **Informativo Técnico,** v. 1, n. 4, 2010. Disponível em: <https://www.agricultura.rs.gov.br/upload/arquivos/201611/25103958-see-artigo-17analise-das-principais-lesoes-encontradas-nos-abatedouros-registrados-na-cispoa.pdf> Acesso em: 10 jun. 2023.

SANTOS, L.; VIEIRA, T. F. Considerações sobre os sete primeiros casos de fasciolose humana encontrados no Vale do Paraíba, Estado de São Paulo. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 25, n. 27, p. 95–110, 1997.

SCHOLS, R. *et al*. Invasive snails, parasite spillback, and potential parasite spillover drive parasitic diseases of *Hippopotamus amphibius* in artificial lakes of Zimbabwe. **BMC Molecular and Cell Biology**, v. 19, n. 1, p. 160, 2021.

SERRA-FREIRE, N. M. *et al*. Reinvestigação sobre a distribuição da *Fasciola hepatica* no Brasil. **Hora Veterinária**, v. 34, n. 1, p. 19-21, 1995.

SERRA-FREIRE, N. M. Fasciolose hepática no Brasil: análise retrospectiva e prospectiva. **Caderno Técnico Científico de Escola de Medicina Veterinária**, v. 1, n. 1, p. 9-44 1999.

SERRA-FREIRE, N. M.; NUERNBERG, S. Geopolitical distribution of the occurrence of *Fasciola hepatica* in Santa Catarina State, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 87, n. 1, p. 263-269, 1992.

SILVA, A. E. P. *et al.* Correlation between climate data and land altitude for *Fasciola hepatica* infection in cattle in Santa Catarina, Brazil. **Brazilian Journal of Veterinary Parasitology**, v. 29, n. 3, e008520, 2020.

SILVA, M. C. A. *et al.* Alterações anatomopatológicas identificadas na inspeção *post mortem* em bovinos no abatedouro frigorífico no município de Uberlândia – MG. **Enciclopédia Biosfera - Centro Científico Conhecer**, v. 9, n. 17, p. 82-89, 2013.

SILVA, R. S. B. *et al.* Estudo de parasitoses intestinais em moradores de Corumbá, Mato Grosso do Sul, Brasil. **Revista Ibero Americana de Ciências Ambientais**, v. 10, n. 2, p. 109-128, 2019.

TEIXEIRA, J. R. *et al.* Economic losses due to fasciolosis in cattle carcasses submitted to the municipal inspection service in Pelotas, RS, Brazil. **Ciência Animal**, v. 30, n. 1, p. 11-22, 2020.

TESSELE, B.; BRUM, S. J.; BARROS, L. S. C. Lesões parasitárias encontradas em bovinos abatidos para consumo humano. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 7, p. 873-889, 2013.

THIENGO, S. C. **Lymnaeidae *In:* catálogo taxonômico da fauna do Brasil.** Programa das Nações Unidas para o desenvolvimento, 2023. Disponível em: <http://fauna.jbrj.gov.br/fauna/faunadobrasil/218427>. Acesso em: 31 mai. 2023.

THOMAZ, T. de P. *et al.* Hepatic fascyle in south of the holy spirit: diagnosis of prevalence and economic losses. **Revista Científica Dimensão Acadêmica**, v. 4, n. 1, p. 6-15, 2019.

TOSTES, R. A. *et al.* Autochthonous cases of *Fasciola hepatica* in Presidente Prudente region, São Paulo State, Brazil. **Ciência Rural**, v. 34, n. 3, p. 961-962, 2004.

UETA, M. T. Estudo morfométrico da concha de *Lymnaea columella* Say, 1817 (mollusca, gastropoda, pulmonata). **Revista Brasileira da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 13, n. 6 p. 119-141, 1980.

VIEIRA, N. P. *et al.* Condenação de fígados bovinos na região sul do estado do Espírito Santo. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 63, n. 6, p. 1605-1608, 2011.

Capítulo 3

Mastite em pequenos ruminantes: aspectos fisiopatológicos e os impactos na cadeia produtiva

Cristhiane Ferreira Mol Mendes [1]
Yasmini da Silva Schunk [2]
Rafael Assis Torres de Almeida [3]
Roberta de Lima Valença [4]
Rodrigo de Nazaré Santos Torres [5]
Marco Tulio Costa Almeida [6]

[1] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: cristhiane.mendes@edu.ufes.br
[2] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: yasmini.schunk@edu.ufes.br
[3] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: rafael.at.almeida@edu.ufes.br
[4] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: roberta.valenca@ufes.br
[5] Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", e-mail: rodrigo.torres@unesp.br
[6] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: marco.t.almeida@ufes.br

1 INTRODUÇÃO

A pecuária leiteira no Brasil representa um grande marco econômico e social, sendo responsável por gerar milhões de empregos e auxiliar no desenvolvimento do país. Nos últimos anos, a indústria leiteira contribuiu com 24% do valor bruto de produção (ROCHA; CARVALHO; RESENDE, 2016). No ano de 2022, o Brasil produziu aproximadamente 34,6 bilhões de litros de leite, sendo derivados de bovinos, caprinos e ovinos (IBGE, 2023). Segundo Morgan e Winck (2016), em relação ao ranking de produção mundial de leite, o Brasil ocupa o quinto lugar, ficando atrás da União Europeia, China, Índia e Estados Unidos.

De acordo com o Censo Agropecuário Brasileiro realizado em 2017, o volume total de leite caprino produzido no Brasil foi de 25,3 milhões de litros, sendo a região nordeste considerada a maior bacia leiteira de caprinos do país, com volume produzido de aproximadamente 17,6 milhões de litros, no qual o produto assume importante papel socioeconômico por ser fonte de renda e segurança alimentar de inúmeras famílias (MAGALHÃES *et al*., 2018). Em relação ao leite ovino, o volume comercializado no país no ano de 2017 foi de aproximadamente 1 milhão de litros, sendo que a região sudeste apresentou o maior volume, representado por 508 mil litros (IBGE, 2017). Esses valores demonstram o potencial de desenvolvimento da produção leiteira de pequenos ruminantes no país e a necessidade de reforços no controle sanitário destes rebanhos a fim de se obter um produto com boa qualidade (MAGALHÃES *et al*., 2018). Dentre as principais doenças do rebanho leiteiro, a mastite tem grande importância e necessita de uma atenção maior (BONACIN, 2021).

A mastite é a inflamação da glândula mamária, sendo considerada a enfermidade que mais afeta a cadeia produtiva leiteira de pequenos ruminantes, provocando quedas na produção e redução da qualidade do leite por alterar as características físico-químicas e microbiológicas. Além disso, gera aumento nos gastos com medicações e atendimento veterinário, com descarte precoce de animais e até mesmo perdas por óbito (SANDOVAL; RIBEIRO, 2021).

A mastite pode-se apresentar na forma clínica, com presença de sinais inflamatórios ou na forma subclínica, sendo necessário testes mais específicos para detectar a doença. A enfermidade acomete todas as espécies de ruminantes, especialmente os ovinos, em que cerca de 46% dos animais apresentam incidência da mastite e acabam sendo descartados, principalmente pela perda da capacidade de produção de leite, levando a prejuízos enormes para os ovinocultores (SCABELLO, 2023). Na ovinocultura, a principal causa de mastite está relacionada com manejo do desmame incorreto em cordeiros, pois com a intensificação do

sistema de produção, o desmame tem sido realizado cada vez mais precoce, quando as matrizes ainda estão produzindo bastante leite (PORTO; MACULAN; ANDRADE, 2022).

Os agentes infecciosos causadores são diversos, sendo os mais comuns os da família *Enterobacteriaceae,* bactérias do gênero *Staphylococcus* spp. e *Streptococcus* spp. O tratamento para os animais acometidos é bem controverso e limitado, principalmente por conta da alta taxa de resistência causada pelo uso indiscriminado de antibióticos em bovinos acarretando efeitos negativos sobre o tratamento nas demais culturas (SCABELLO, 2023).

Neste sentido, objetivou-se realizar uma revisão de literatura avaliando os principais aspectos envolvidos na fisiopatologia da mastite em pequenos ruminantes, elencando os desafios no tratamento, controle e prevenção da doença nesses animais, além dos impactos sob a cadeia produtiva.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1. ANATOMIA E FISIOLOGIA DA GLÂNDULA MAMÁRIA OVINA E CAPRINA

As glândulas mamárias são modificações de glândulas sudoríparas do tipo túbulo alveolar exócrino. A presença dessas glândulas e o processo de lactação são restritos para os mamíferos. Elas são de grande importância para nutrição das crias e transferência de imunidade passiva via colostro (KÖNIG; LIEBICH, 2021).

2.1.1 Localização

O úbere dos ovinos e caprinos é localizado na região inguinal, suspenso por fora da parede abdominal. A glândula mamária desses animais é composta por duas glândulas funcionais ou também chamados complexos mamários, um de cada lado da linha média ventral (GIMENES *et al.,* 2022).

2.1.2 Estrutura das glândulas mamárias de pequenos ruminantes

Cada complexo é composto por uma unidade mamária simples, contendo um corpo da mama. Este corpo é revestido pelo tecido glandular propriamente dito, e este tecido se divide em lóbulos que são ricos em alvéolos, sendo estes os locais de produção do leite. Esses alvéolos apresentam um tecido cuboide simples, são ricos em tecido conectivo com uma alta

complexidade de vasos sanguíneos, e responsáveis pelo aporte de nutrientes para o momento da produção do leite (DYCE; SACK; WENSING, 2010). Essa unidade se finaliza com um sistema de ductos que terminam na extremidade pontiaguda da papila e desembocam em um único ducto no caso dos ovinos (Figura 1). Tanto os alvéolos quanto o sistema de ductos são revestidos por células mioepiteliais contráteis, responsivas à ocitocina (KÖNIG; LIEBICH, 2021). Além dessas células mioepiteliais, na extremidade do teto há um ducto papilar, que se abre no óstio papilar e é circundada por um músculo esfíncter liso (MORAES, 2016).

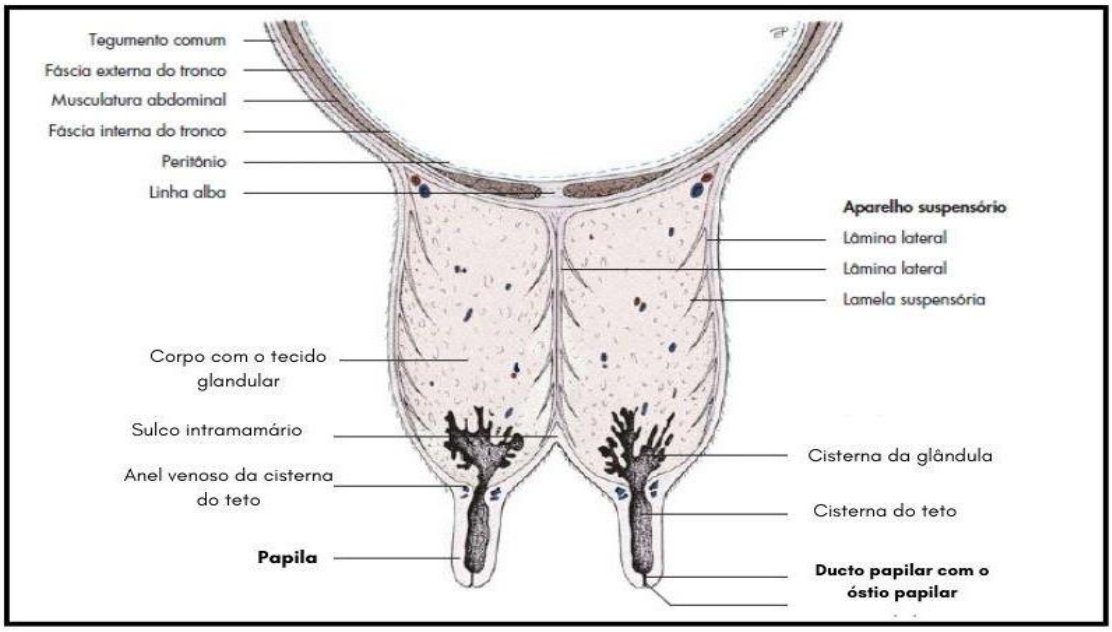


Figura 1- Imagem da anatomia do teto de pequenos ruminantes com as estruturas mais relevantes.
Fonte: Adaptado de König e Liebich, 2021.

A unidade mamária é composta pelo corpo com o tecido glandular (alvéolos) que faz a produção de leite, por meio dos ductos lactíferos há o transporte desse leite para o seio glandular, e por último para os seios lactíferos, estes que apresentam as cisternas, locais de armazenamento do leite e que fazem contato direto com o ducto papilar do teto (KÖNIG; LIEBICH, 2021).

2.1.3 Lactogênese e secreção do leite

A lactogênese é o processo de preparo da glândula mamária para a produção de leite, e ocorre em três etapas: a primeira consiste na diferenciação celular e enzimática; a segunda ocorre secreção de maior quantidade dos componentes do leite, originando o colostro que tem

como característica ser mais concentrado. A terceira é no momento final da gestação que há diminuição da progesterona e a presença de prolactina e glicocorticoides na circulação que estimulam a produção do leite propriamente dita (MORAES, 2016).

A secreção do leite é estimulada principalmente pela prolactina, hormônio que é liberado quando o teto é estimulado, seja pelo movimento de sucção do neonato ou por estímulo da ordenha manual ou mecânica (GAONA, 2001). Este estímulo hormonal ativa as células epiteliais de revestimento dos alvéolos, que vão começar a secretar proteínas, que são sintetizadas no retículo endoplasmático, e a gordura, sendo incorporadas em vesículas e transferidas para a superfície apical das células epiteliais dos alvéolos, se fundindo e liberadas no lúmen (MORAES, 2016). Após, segue ao longo de toda a trajetória anatômica até alcançar a cisterna do teto, ficando armazenado até ter o estímulo para sua liberação, quando há ativação das células mioepiteliais por resposta à ocitocina, levando a contração e liberação do leite (CUNNINGHAM; KLEIN, 2021).

2.1.4 Mecanismo de defesa da glândula mamária

A glândula mamária recebe proteção via dois mecanismos de defesa, o de imunidade inata e a específica, que respondem de acordo com a instauração do patógeno (KATSAFADOU *et al.*, 2019). A imunidade inata é a que responde nas primeiras horas, e é composta pelas barreiras físicas e químicas do teto, como o esfíncter do teto, a queratina e também as citocinas solúveis, além das células como os macrófagos, células dendríticas e as células natural *killer* (NK). Se esses mecanismos não conseguirem realizar a eliminação do patógeno, há o estímulo para a imunidade específica, que corresponde às imunoglobulinas e os linfócitos B e T (ACOSTA *et al*., 2016).

Na glândula mamária saudável há uma variedade de leucócitos, sendo chamados de células somáticas, logo a contagem de células somáticas (CCS) corresponde às células de defesa (KATSAFADOU *et al.*, 2019). A composição normal das CCS no leite varia de acordo com o tipo de secreção e a respectiva espécie. Em ovinos, a concentração de células somáticas normais é de 31% células polimorfonucleares, 57% macrófagos, 8% linfócitos e 2% de células do epitélio glandular. Enquanto em caprinos é de 72,6% células polimorfonucleares, 14,9% macrófagos, 12,4 linfócitos e 0,2% do epitélio glandular, e em bovinos há 3% de células polimorfonucleares, 80% de macrófagos, 16% de linfócitos e 2% de células do epitélio glandular (ACOSTA *et al*., 2016).

Quando há aumento da contagem dessas células é indicativo de processo inflamatório ativo, por isso a contagem da CCS é extremamente necessária para realizar o diagnóstico da mastite subclínica (KATSAFADOU *et al.*, 2019), uma vez que o teste *California Mastitis Test* (CMT, Figura 2), amplamente empregado para diagnóstico de mastite subclínica em bovinos, não é considerado seguro para ovinos e caprinos, visto que essas espécies apresentam maior número de células epiteliais e leucócitos, que juntas causam reações de falso positivo no teste (DOMINGUES *et al.*, 2006).

Figura 2- Imagem da realização do *California Mastitis Test* (CMT) em ovino.
Fonte: Imagem cedida pela Fazenda Experimental CCAE/UFES.

2.2 INFLAMAÇÃO DA GLÂNDULA MAMÁRIA

A principal afecção que atinge a glândula mamária dos ovinos e caprinos é a mastite, que pode ser de origem infecciosa ou não. Ela pode acometer diversas estruturas da glândula mamária, desde a mucosa, tecido secretor, cisternas ou o teto propriamente dito (PINHEIRO *et al.*, 2021).

A afecção de origem infecciosa é a mais comum, e é resultado da introdução do microrganismo no canal do teto (PEIXOTO; MOTA; COSTA, 2010). O curso clínico ou subclínico vai ser resultado da capacidade do microrganismo de colonizar e se multiplicar dentro do teto e também de acordo com a resposta imunológica do hospedeiro (ACOSTA *et al.*, 2016).

A patogênese da mastite é dividida em etapas, sendo:

1º O microrganismo consegue adentrar o teto, seja por diversos fatores, desde higiene precária durante a ordenha, ou por contaminação ambiental (SCABELLO, 2023).

2º Há multiplicação dos microrganismos dentro do teto, os quais utilizam o leite como substrato, alcançando o seio lactífero dos ductos coletores e os alvéolos (ACOSTA *et al.*, 2016).

3º A crescente multiplicação dos microrganismos atrai por quimiotaxia os leucócitos, causando a formação dos sinais da inflamação (calor, rubor, tumor, dor e perda de função), e em alguns casos até mesmo a formação de abscessos (PINHEIRO *et al*., 2021).

4º Mesmo após o tratamento, em alguns casos o tecido glandular pode ser substituído por tecido fibroso, causando graves perdas econômicas por perda de função (ACOSTA *et al.*, 2016).

2.2.1 Etiologia

O território brasileiro apresenta uma grande dimensão territorial com diferentes condições climáticas, e com diversos sistemas de criação. Esses fatores predispõem um maior número de agentes causadores da mastite, sendo agrupados em dois grandes grupos, os contagiosos e os ambientais (ACOSTA *et al.*, 2016).

Os agentes etiológicos contagiosos são os que vivem e se multiplicam na glândula mamária e sua transmissão é de forma direta, ou seja, de animal para animal ou durante a ordenha, logo, é resultado de uma inadequada higiene no momento da ordenha (RIBEIRO *et al.*, 2021). Os principais agentes são *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Manheimia haemolytica* e *Corynebacterium bovis* (COUTINHO *et al.*, 2006).

Os agentes etiológicos de origem ambiental são os que vivem onde os animais são criados, e seu mecanismo de contaminação está associado com o período entre as ordenhas, e estritamente relacionada com a imunidade do animal e a situação higiênica sanitária do próprio ambiente (SANTANA *et al.*, 2016). Os mais frequentes são *Streptococcus uberis*, *Streptococcus bovis*, *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis*, e ainda algumas bactérias Gram negativas podem estar envolvidas como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter aerogenes* (COUTINHO *et al.*, 2006). No Brasil, os principais agentes envolvidos são:

- *Staphylococcus aureus:* que são os patógenos mais comuns causadores de mastite em ovinos, sendo responsáveis por surtos esporádicos em ovelhas em lactação. Nos últimos anos,

a cepa de *S. aureus* foi reconhecida como ameaça emergente para saúde pública por conta da sua resistência a antibióticos. Cepas isoladas de casos de mastite ovina foram resistentes principalmente a estreptomicina e com menores taxas contra penicilina ou ampicilina (GELASAKIS *et al.*, 2015). Segundo Coutinho *et al.* (2006), outro agente muito envolvido são *Staphylococcus* coagulase negativo, que são considerados os microrganismos mais envolvidos diretamente com a mastite subclínica, indicando forte envolvimento do homem, visto que esses agentes são presentes na microbiota residente da pele do ser humano.

- *Streptococcus* spp.: são patógenos esporadicamente envolvidos na mastite ovina, e estão relacionados com condições inadequadas de alojamento e/ou práticas de ordenha. Comumente causam mastite subclínica principalmente com envolvimento do agente *Streptococcus agalactiae* (ACOSTA *et al.*, 2016).

- *Manheimia haemolytica:* estão estritamente relacionados com casos de mastite clínica e pneumonia em ovinos. É um agente geralmente transmitido pela saliva ou secreções respiratórias do cordeiro. São mais comuns em ovelhas de aptidão de corte quando comparadas com as de aptidão leiteira (GELASAKIS *et al.*, 2015).

- *Corynebacterium pseudotuberculosis:* é o agente da linfadenite caseosa, e pode causar mastite clínica com pus no leite e formação de abscessos mamários. Essas infecções em pequenos ruminantes envolvidas com micoplasmas têm uma característica marcante de queda brusca da produção de leite e até mesmo agalaxia (SANTANA *et al.*, 2016).

2.3 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DAS MASTITES CLÍNICAS E SUBCLÍNICAS

Os procedimentos de diagnóstico frequentemente utilizados para o diagnóstico de mastite incluem o exame clínico, testes bacteriológicos, e exame citológico do leite, podendo este ser direto (análise do agente) ou indireto (CCS e CMT), além de exames ultrassonográficos (PEIXOTO; MOTA; COSTA, 2010).

O diagnóstico de mastite clínica é mais simples e conta com os achados clínicos da enfermidade, que podem ser alterações no úbere como o inchaço, endurecimento e aumento de temperatura no local, além de alterações no leite, que incluem a presença de grumos ou até mesmo sangue, e dependendo da gravidade até agalaxia. Em relação ao comportamento do animal, são observadas alterações comportamentais como apatia, redução dos movimentos ruminais e perda de apetite, emagrecimento, e claudicação no lado da glândula afetada (SANTANA *et al.*, 2016). Contudo, por mais que a clínica seja bastante específica, é

recomendável realizar exames para diagnóstico etiológico, para assim realizar um tratamento eficaz (GELASAKIS *et al.*, 2015).

O diagnóstico da mastite subclínica é mais complexo por conta da necessidade da utilização de testes específicos. A utilização de contagem de células somáticas e o isolamento bacteriano do leite continua sendo o padrão ouro para o diagnóstico de mastite subclínica (GELASAKIS *et al.*, 2015). A utilização do CMT em pequenos ruminantes não é tão específica, principalmente em caprinos que apresentam alta taxa de células somáticas no leite. De acordo com Peixoto, Mota e Costa (2010), a correlação entre o CCS e a CMT podem trazer informações bem relevantes sobre a saúde da glândula mamária, entretanto sempre deve ser associado a exames microbiológicos por conta da alta gama de resultados falso-positivos (SILVA *et al.*, 2001).

Além desses parâmetros, a utilização de ultrassonografia vem sendo bastante relatada, principalmente por conta da possibilidade de visualização dos tecidos moles e a mensuração do comprimento e largura do canal do teto, do diâmetro da cisterna do teto e sua respectiva espessura de parede (RIBEIRO *et al.*, 2021). Contudo, há relatos que durante a avaliação ultrassonográfica do úbere com mastite clínica ou subclínica pode ocorrer dificuldade de diferenciação dos alvéolos, redução da ecogenicidade e presença de irregularidade nas cisternas da glândula (MOURYA *et al*., 2020).

2.4 TRATAMENTOS

O tratamento da mastite no geral é bastante controverso, porque não existe um protocolo específico para pequenos ruminantes. Além disso, muitos fármacos não são licenciados para o seu uso em ovinos (GELASAKIS *et al.*, 2015; NOVAIS, 2019).

Para um tratamento eficiente contra a mastite, deve-se diagnosticar e iniciar o tratamento específico contra o agente rapidamente, isso permitirá um melhor prognóstico para o animal (PETRIDIS *et al.*, 2012). Logo, recomenda-se a cultura do agente presente no leite e a realização de antibiograma, pois a maioria dos agentes etiológicos da mastite apresentam um alto quadro de resistência a antibióticos (SCABELLO, 2023). A cura clínica do paciente não quer dizer que há cura bacteriológica, essas bactérias ainda presentes na glândula podem levar à agalaxia e até mesmo formação de abscessos intramamários. Apesar disso, é importante fazer o tratamento a fim de evitar a disseminação para o ambiente, evitando assim a chance de infecção de outros animais do plantel (GELASAKIS *et al.*, 2015).

Como não existem produtos específicos de aplicação intramamária para ovinos e caprinos, tem-se utilizado produtos para bovinos, entretanto, esses produtos apresentam uma cânula muito maior do que o esfíncter do teto, logo se torna necessário realizar adaptações para evitar lesões focais, sendo recomendado o uso de estruturas flexíveis como cateter endovenoso, ou então, a não introdução da cânula dentro do esfíncter do teto (SANTANA *et al.*, 2016).

Além disso, caso seja observado alterações sistêmicas no animal, somente a aplicação de antibióticos locais não serão suficientes. Assim, recomenda-se a utilização de antibióticos sistêmicos associados a anti-inflamatórios não esteroidais (GELASAKIS *et al.*, 2015). Deve-se ainda lembrar de não fornecer o leite com mastite ou em período de tratamento para os cordeiros, pois este pode levar a quadros de enterite, pneumonia e até morte (SANTANA *et al.*, 2016).

Ainda é importante ressaltar a importância da higienização do teto antes da administração do antimicrobiano no esfíncter do teto, e utilizar doses adequadas da medicação para evitar complicações como a falha no tratamento (GELASAKIS *et al.*, 2015).

Um dos fatores predisponentes para o desenvolvimento da mastite é a estase de leite na cisterna da glândula mamária, pela realização de secagem de forma abrupta, isto é, retirada do cordeiro das mães, levando a um acúmulo de leite que pode predispor a multiplicação bacteriana (PETRIDIS *et al.*, 2012). Logo, é recomendado a realização do desmama de forma controlada com diminuição da frequência de ordenhas, para assim diminuir o estímulo de produção láctea desses animais. Alguns autores recomendam ainda utilização de antibióticos intramamários durante o período de secagem para evitar essa proliferação e eliminar as infecções subclínicas pré-existentes (GELASAKIS *et al.*, 2015; SANTANA *et al.*, 2016).

2.5 PREVALÊNCIA E FATORES PREDISPONENTES

A prevalência da mastite em rebanhos caprinos e ovinos é variável entre as regiões brasileiras, contudo sabe-se que a mastite subclínica é predominante nos rebanhos leiteiros de pequenos ruminantes do Brasil, sendo a prevalência variável entre 22% e 75%, enquanto para mastite clínica o percentual é abaixo de 5% (PEIXOTO; MOTA; COSTA, 2010).

Existem diversos fatores de risco que podem elevar a incidência da mastite nos rebanhos e contribuir para a grande prevalência da enfermidade nos pequenos ruminantes, os quais podem ser divididos em fatores intrínsecos ao animal (anatomia, genética, tamanho da ninhada, estágio de lactação e estado de saúde) e fatores extrínsecos ao animal (clima, nutrição, ambiente e

práticas de ordenha), sendo importante conhecer e compreender cada um desses para que medidas de controle adequadas sejam implementadas (VASILEIOU *et al*., 2019).

Dentre os fatores intrínsecos ao animal, se destacam:

- Anatomia do úbere: alterações na conformação do úbere como tetos de tamanho reduzido e/ou posicionados de forma inadequado, podem dificultar a ordenha, principalmente quando esta é feita mecanicamente, uma vez que as teteiras da ordenhadeira não ficam bem ajustadas, fazendo com que a pressão e manipulação durante a ordenha não seja ideal e o esgotamento do úbere não ocorra de forma adequada, propiciando a infecção da glândula mamária. Além disso, tetos com abertura muito larga facilitam a ascensão de bactérias para o interior do úbere, levando a infecção (HUNTLEY *et al*., 2012).

- Genética: algumas características relacionadas a raça como por exemplo, tetos menores ou mais longos, e ter maior ou menor aptidão leiteira, podem ser fatores contribuintes para a incidência de mastite (VASILEIOU *et al*., 2019).

- Número de cordeiros/cabritos por parto: ovelhas que apresentam partos gemelares são mais propícias a ocorrência de mastite devido a maior passagem de bactérias da boca dos cordeiros para o interior da glândula mamária. Ademais, ovelhas com parto gemelar apresentam maior demanda energética no terço final da gestação o que pode predispor à toxemia da prenhez por conta do desequilíbrio metabólico e mastite logo após o parto devido à redução de imunidade periparturiente (BARBAGIANNI *et al*., 2015).

- Estágio de lactação: animais mais velhos e com maior número de lactações podem ter incidência de mastite mais elevada. Isto ocorre porque com o passar do tempo os mecanismos de defesa da glândula mamária vão se tornando menos eficientes, deixando o úbere mais propenso a infecções (VASILEIOU *et al*., 2019).

- Estado de saúde: o parasitismo por nematódeos e trematódeos podem deixar os animais mais propensos a infecção mamária, visto que esses vermes utilizam os nutrientes e reservas energéticas dos animais, que se imunossuprimidos, pode ocorrer prejuízo aos mecanismos de defesa da glândula mamária (KORDALIS *et al*., 2019). Ainda, infecções virais, como papilomavírus na região do úbere, também levam a imunossupressão e falha nos mecanismos de defesa, deixando a glândula mamária suscetível à colonização bacteriana (VASILEIOU *et al*., 2019).

Quanto aos fatores extrínsecos ao animal, têm-se:

- Ambiente: locais pouco ventilados, com excesso de animais por m³, com acúmulo de fezes nas baias, e baixa frequência de limpeza do local, podem colaborar para o aumento de

microrganismos patogênicos e consequentemente desencadear a mastite no rebanho (COOPER *et al*., 2016).

- Nutrição: o funcionamento adequado dos mecanismos de defesa da glândula mamária depende da nutrição balanceada dos animais. A deficiência de vitamina A, por exemplo, afeta a integridade do epitélio mamário, que por sua vez, atua como uma barreira impedindo a entrada e proliferação de patógenos externos. Enquanto, a carência de zinco prejudica a constituição do revestimento de queratina do teto, que funciona como uma camada protetora contra invasão microbiana (VASILEIOU *et al*., 2019).

- Clima: locais onde o clima possui temperaturas mais elevadas podem tornar os animais mais propícios ao estresse térmico, podendo gerar imunossupressão no animal e prejudicar assim os mecanismos de defesa da glândula mamária, tornando-o mais vulnerável a ocorrência de mastite (BARBAGIANNI *et al*., 2015).

- Práticas de ordenha: procedimentos inadequados na ordenha como, limpeza inadequada dos tetos, manejo estressante dos animais até o local da ordenha (interferindo na liberação de ocitocina), higienização inadequada das mãos (no caso de ordenha manual), e não realização de linha de ordenha, podem aumentar o risco de mastite. No caso da ordenha mecânica podem ainda ocorrer fatores relacionados ao equipamento de ordenha como, o vácuo inadequado no sistema, vazamento de ar, teteiras danificadas, água para limpeza da ordenhadeira em temperatura inadequada e uso incorreto dos detergentes de limpeza do equipamento (VASILEIOU *et al*., 2019).

2.6 INTERFERÊNCIAS DA MASTITE SOBRE A CADEIA PRODUTIVA

A mastite impacta diretamente a cadeia produtiva leiteira de caprinos e ovinos no Brasil gerando perdas econômicas consideráveis, uma vez que a presença da doença nos rebanhos causa queda na produção, tendo em vista que agride o parênquima da glândula mamária, diminuindo a via produtiva do leite; e podem ainda alterar a qualidade do leite, interferindo diretamente no processamento tecnológico do produto, acarretando no descarte precoce de animais acometidos pela mastite (PEIXOTO; MOTA; COSTA, 2010).

2.6.1 Impactos na produção de leite

O último Censo Agropecuário realizado no ano 2017 revelou que a produtividade de leite ovino foi em média, aproximadamente 300 litros/cabeça/ano, no qual 1.006.000 litros de leite foram comercializados com valor médio do litro à R$ 2,74, o que pode ter movimentado mais de 2 milhões de reais no ano (NÓBREGA, 2018). Enquanto isso, o leite caprino movimentou aproximadamente 32 milhões de reais no mesmo ano, com a produtividade média cerca de 237 litros/cabeça/ano, sendo o volume de leite caprino comercializado no país correspondente à 14.875.000 litros à R$ 2,15 reais o litro (MAGALHÃES *et al*., 2018).

Esses valores revelam o potencial de desenvolvimento do mercado leiteiro de pequenos ruminantes no Brasil e a relevância que a atividade tem para a região nordeste, no qual muitas famílias têm o produto como principal fonte de renda e de segurança alimentar (SOUZA *et al*., 2014). A região sudeste tem agregado valor ao produto com a elaboração de derivados do leite caprino, como queijos finos, por exemplo, o queijo *Gran* Caprino tipo *Ementhal* e queijo Serrano tipo *Gouda*, o que destaca a relevância do produto como atividade para geração de renda e não apenas como atividade de subsistência (BOMFIM *et al*., 2013).

As perdas ocasionadas pela mastite são um grande desafio na produção leiteira de pequenos ruminantes, desmotivando muitos produtores a continuarem no ramo, além dos prejuízos socioeconômicos gerados, tendo em vista as características da cadeia produtiva desse produto no país. Estima-se que as perdas na produção de leite de cabras com infecção subclínica da glândula mamária podem variar de 55 kg/leite/ano a 132 kg/leite/ano, além disso ocorre aumento dos gastos com medicação e mão de obra, descarte do leite devido a presença de resíduos de antibióticos utilizados no tratamento e em alguns casos mais graves pode ocorrer até mesmo óbito do animal (SOUZA; ARAÚJO, 2023).

2.6.2 Impactos na qualidade do leite

Para o leite ser considerado de boa qualidade ele precisa estar dentro dos padrões exigidos em legislação quanto às características físico-químicas e microbiológicas, não podendo conter microrganismos patogênicos e nem toxinas provenientes de bactérias, e deve possuir baixas contagens de células somáticas e baixas contagens bacterianas, ausência de resíduos medicamentosos e pesticidas, garantindo assim um produto adequado e seguro para o consumidor (SOUZA *et al*., 2014).

O leite caprino é composto normalmente por 11,9% a 14,0% de sólidos totais, no qual 4,1% a 4,5% são lipídios, enquanto o leite ovino possui de 17,4% a 18,9% de sólidos totais, sendo 6,0% a 7,5% correspondente aos lipídios (FERREIRA, 2009). Um estudo feito por Santos *et al*. (2007) demonstrou que a mastite foi capaz de alterar a composição do leite de ovelhas, provocando diminuição de 35% dos lipídios e elevação do pH com valor próximo a neutralidade, isso porque o processo inflamatório interfere na produção de gordura pelas células secretoras do úbere e a maior permeabilidade dos vasos sanguíneos faz com que íons de cloreto de sódio e bicarbonato cheguem até o leite.

A mastite provoca a elevação da CCS, visto que essas células rapidamente chegam até a glândula mamária durante a inflamação na tentativa de conter o processo infeccioso (BERGONIER *et al*., 2003). De acordo com Paape *et al*. (2007) o leite de ovinos e caprinos não deve exceder 1.000.000 células/mL. O aumento da contagem bacteriana total também pode ocorrer nos casos de mastite e de condições precárias de higiene durante a ordenha (SOUZA; ARAÚJO, 2023). Segundo o Regulamento Técnico de Identidade e Qualidade de Leite de Cabra, o leite cru deve conter no máximo 500.000 unidades formadoras de colônia por mililitro de leite (BRASIL, 2000; PÁDUA *et al*., 2019).

2.6.3 Prejuízos no rebanho

Os animais que desenvolvem mastite além de terem a redução da produção de leite durante o curso da doença, podem também em muitos casos não voltarem a produzir o mesmo volume de antes de adquirirem a doença, mesmo após o tratamento, isso porque a virulência de algumas cepas de *Staphylococcus aureus* é muito elevada, no qual as toxinas produzidas pelo agente ocasiona necrose dos alvéolos mamários, afetando a funcionalidade da glândula mamária e podendo ocasionar perda unilateral ou bilateral dos tetos, acarretando no descarte precoce dessas fêmeas, uma vez que o volume de leite produzido por esses animais fica abaixo da média de produção do rebanho (SANTOS *et al*., 2007).

A prevalência de mastite no rebanho gera aumento dos gastos com honorários veterinário, medicação, demanda maior mão de obra e nas propriedades onde o foco comercial não é apenas o leite, como também nas propriedades destinadas ao corte, pode ocorrer menor desempenho dos cordeiros, uma vez que esses precisam receber aleitamento na mamadeira durante certo período, o que pode afetar no ganho de peso das crias, acarretando na desvalorização comercial e venda abaixo do preço de mercado (SANTANA *et al*., 2016).

Ademais, um estudo feito por Veríssimo *et al*. (2010) avaliou 41 ovelhas e 55 cordeiros provenientes dessas ovelhas, com o intuito de investigar a relação da mortalidade de cordeiros com a mastite em ovelhas. Os autores constataram que 20 cordeiros vieram à óbito, no qual 70% (14 animais) tiveram sua morte atrelada de forma direta ou indireta à condição de mastite da ovelha, o que demonstra a interferência da doença sobre o desenvolvimento dos cordeiros. Os autores também verificaram que dessas 41 ovelhas, 20 (48,7%) tinham mastite crônica ou subclínica, 10 (24,5%) tinham mastite clínica e 11 (26,8%) não tinham mastite, e no exame microbiológico do leite dessas ovelhas, das amostras que foram positivas, 85,8% apresentaram crescimento para bactérias do gênero *Staphylococcus*

A morte de cabras e ovelhas por conta da mastite também pode ocorrer, e estima-se que até 40% das ovelhas acometidas pela enfermidade podem desenvolver quadros graves e vir a óbito (SANTANA *et al.*,2016). Em casos de mastite gangrenosa, que é uma forma grave da enfermidade em pequenos ruminantes, geralmente provocada por cepas altamente virulentas de *Staphylococcus aureus*, é capaz de provocar a morte do animal de forma muito rápida devido ao choque séptico e endotóxico (SALGUEIRO JÚNIOR *et al*., 2022).

2.7 CONTROLE E PROFILAXIA

A mastite clínica e subclínica podem ser evitadas por meio de implementação efetiva de medidas de manejo higiênico-sanitário no rebanho, sendo de extrema importância que essas medidas sejam praticadas rotineiramente na propriedade e que todas as pessoas envolvidas no dia a dia da fazenda recebam treinamento adequado para a execução eficiente dessas práticas, colaborando para aumento da eficiência produtiva dos animais e diminuição da incidência de mastite no rebanho (PEIXOTO; MOTA; COSTA, 2010).

Quanto a higiene do aprisco deve-se atentar para evitar a superlotação das baias, a fim de evitar o excesso de dejetos no interior e permitir o arejamento adequado do local, quanto mais úmido for, maior a probabilidade de proliferação de microrganismos e, portanto, maior o desafio do úbere frente aos agentes infecciosos. Assim, recomenda-se realizar a retirada diária das fezes dos animais do interior das baias, evitando que possíveis bactérias presente nas fezes sejam veiculadas para o interior da glândula mamária, reduzindo o número de moscas no ambiente que podem atuar como carreadoras de microrganismos (SANTANA *et al*., 2016).

Quanto ao manejo dos animais é preciso poupá-los de situações de estresse, uma vez que este pode imunossuprimir os animais prejudicando os mecanismos de defesa da glândula mamária, tornando-a mais suscetível à proliferação bacteriana. Assim, se faz necessário

conduzir os animais para o local de ordenha de forma calma e tranquila. Ainda, recomenda-se manter os animais em local com sombreamento e temperatura adequados, e evitar barulhos excessivos durante o manejo, pois isso deixa os animais perturbados e agitados (SOUZA; ARAÚJO, 2023).

Quanto aos hábitos de higiene dos ordenhadores, recomenda-se o uso de roupas limpas e adequadas, galocha limpa e própria para o momento da ordenha, unhas aparadas, cabelo preso, não fumar no local onde é feita a ordenha, e se o ordenhador estiver doente não deverá ordenhar os animais, mãos devidamente higienizadas e secas antes de iniciar a ordenha (SOUZA, 2013).

Quanto às boas práticas na ordenha, deve-se realizar a limpeza dos tetos dos animais antes da ordenha com solução de iodo à 0,5% e efetuar a secagem com papel toalha, para retirar as bactérias ambientais que podem estar no epitélio do teto, além de fazer o teste de caneca do fundo escuro para detecção precoce dos casos de mastite clínica, realizar a limpeza dos tetos após ordenha com solução de iodo à 0,5% contendo glicerina, permitindo a formação de uma proteção, evitando a entrada de bactérias no orifício do teto (SOUZA; ARAÚJO, 2023)

Recomenda-se fornecer alimento aos animais ao término da ordenha para que estes permaneçam em estação, evitando a entrada de microrganismos para o interior da glândula mamária, visto que o esfíncter do teto estará mais dilatado. Por fim, é aconselhado a adoção de uma linha de ordenha, sendo primeiro ordenhadas os animais saudáveis que nunca tiveram mastite, seguido pelos animais saudáveis, mas que tiveram mastite e por último os animais acometidos com mastite (SOUZA *et al*., 2014).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Levando em consideração a importância da cultura de pequenos ruminantes no Brasil, seja ela voltada para a produção de carne ou leite, a adoção de medidas preventivas da mastite é de grande importância levando em consideração todos os prejuízos econômicos associados. Além disso, é importante saber os principais agentes envolvidos e um pouco sobre o mecanismo de ação de cada um, além dos exames que podem ser solicitados para identificação, e subsequente para realização de um tratamento mais efetivo e específico para cada agente, evitando assim a resistência microbiana, que hoje vem sendo um problema no tratamento de mastite em ruminantes.

4 AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES) pelo auxílio financeiro, edital FAPES nº 11/2020 - PROCAP MESTRADO 2021.

5 REFERÊNCIAS

ACOSTA, A. C. *et al*. Mastites em ruminantes no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 36, n. 7, p. 565-573, 2016.

BARBAGIANNI, M. S. *et al*. Pregnancy toxaemia as predisposing factor for development of mastitis in sheep during the immediately post-partum period. **Small Ruminant Research**, v. 130, p. 246–251, 2015.

BERGONIER, D. *et al*. Mastitis of dairy small ruminants. **Veterinary Research**, v. 34, n. 5, p. 689-716, 2003.

BOMFIM, M. A. D. *et al*. Produção e qualidade do leite de cabra no Brasil. *In*: XXIII CONGRESSO BRASILEIRO DE ZOOTECNIA, 23, 2013, Foz do Iguaçu. **Anais Zootecnia do Futuro: Produção Animal Sustentável.** Foz do Iguaçu: Universidade Estadual do Oeste do Paraná, 2013. p. 4711-4718.

BONACIN, Y. S. **Aspectos clínico-laboratoriais e sonográficos no diagnóstico complementar de lesões fibróticas em parênquima mamário de fêmeas ovinas**. 2021. 34 p. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) - Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2021

BRASIL. Instrução Normativa nº 37, de 31 de outubro de 2000. **Diário Oficial [da] República**, Brasília, 31 out. 2000. Seção 1, p. 23.

COOPER, S. *et al*. A cross-sectional study of 329 farms in England to identify risk factors for ovine clinical mastitis. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 125, p. 89-98, 2016.

COUTINHO, D. A. *et al*. Etiologia e sensibilidade antimicrobiana *in vitro* de bactérias isoladas de ovelhas da raça Santa Inês com mastite subclínica. **Revista Brasileira Saúde Produção Animal**, v. 7, n. 2, p. 139-151, 2006.

CUNNINGHAM, J. G.; KLEIN, B. G. **Tratado de fisiologia veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Editora Nacional S.A. 2021. 328p.

DOMINGUES, P. F. *et al*. Etiologia e sensibilidade bacteriana da mastite subclínica em ovelhas da raça santa inês. **Ars Veterinaria**, v. 22, n. 2, p. 146-152, 2006.

DYCE, K. M.; SACK, W. O; WENSING, C. J. G. **Tratado de anatomia veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 856p.

PINHEIRO, A. A. *et al*. **Ovinos de Corte**: mastite ovina. Brasília: Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária, 2021. Disponível em: <https://www.embrapa.br/agencia-de-informacao-tecnologica/criacoes/ovinos-de-corte/producao/sanidade/doencas-bacterianas/mastite-ovina>. Acesso em: 05 jun. 2023.

ROCHA; CARVALHO; RESENDE. **Cadeia produtiva do leite no Brasil**: produção primária. Circular técnica 123. Minas Gerais: Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária, 2016. Disponível em: <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/215880/1/CT-123.pdf>. Acesso em: 05 jun. 2023.

FERREIRA, M. I. C. **Produção e composição do leite de ovelhas santa inês e mestiças lacaune x santa inês e biometria de seus cordeiros.** 2009. 83 p. Tese (Doutorado em Zootecnia) – Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009.

GELASAKIS, A. I. *et al.* Mastitis in sheep – the last 10 years and the future of research. **Veterinary Microbiology**, v. 181, n. 1-2, p. 136-146, 2015.

GIMENES, A. B. B. Q. *et al*. Modelo anatômico de sistema circulatório da glândula mamária de ovinos como ferramenta didática em aulas de ciências no ensino médio da rede pública. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 2, p. 13071-13080, 2022.

GAONA, R. C. **Papel dos hormônios na lactação**: Seminário apresentado na disciplina Bioquímica do Tecido Animal. Rio Grande do Sul: Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2001. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/lacvet/site/wp-content/uploads/2020/11/hormonios_lactacao.pdf>. Acesso em: 05 jun. 2023.

HUNTLEY, S. J. *et al*. A cohort study of the associations between udder conformation, milk somatic cell count, and lamb weight in suckler ewes. **Journal of Dairy Science**, v. 95, n. 9, p. 5001-5010, 2012.

IBGE (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATISTICA). **Censo Agropecuário 2017**. Sistema IBGE de Recuperação Automática – SIDRA, 2017. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/>. Acesso em: 30 mai. 2023.

IBGE (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA). **Painel de Indicadores**. Brasília: IBGE 2023. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/indicadores.html?view=default>. Acesso em: 05 jun. 2023.

KATSAFADOU, A. I. *et al*. Mammary defenses and immunity against mastitis in sheep. **Animals**, v. 9, n. 10, p. 1-17, 2019.

KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H. **Anatomia dos animais domésticos:** texto e atlas colorido. 7. ed, p. 642- 650. Porto Alegre: Artmed, 2021.

KORDALIS, N. G. *et al*. Field evidence for association between increased gastrointestinal nematode burden and subclinical mastitis in dairy sheep. **Veterinary Parasitology**, v. 265, p. 56-62, 2019.

MAGALHÃES, K. A. *et al*. **Panorama da ovinocultura e da caprinocultura a partir do Censo Agropecuário 2017.** Boletim do Centro de Inteligência e Mercado de Caprinos e Ovinos, n. 7, 2018. Disponível em: <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/192532/1/CNPC-2018-Boletim-CI-n7.pdf>. Acesso em: 05 jun. 2023.

MORAES, I. A. de. **Fisiologia da glândula mamária**. Niterói, 2016. Disponível em: < http://fisiovet.uff.br/wp-content/uploads/sites/397/delightful-downloads/2018/07/Glândulas-mamárias.pdf >. Acesso em: 05 jun. 2023.

MORGAN, A.; WINCK, C. A. Rastreabilidade da cadeia produtiva do leite como ferramenta de diferenciação mercadológica. **Revista de Administração de Roraima-RARR**, v. 6, n. 2, p. 430-449, 2016.

MOURYA, A. *et al*. Ultrasonographic alteration in subclinical mastitis in cows. **Journal of Entomology and Zoology Studies**, v. 8, n. 4, p. 2058-2063, 2020.

NÓBREGA, A. **Novo censo agropecuário mostra crescimento de efetivo de caprinos e ovinos no Nordeste**. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária: Embrapa Caprinos e Ovinos, 2018. Disponível em: <https://www.embrapa.br/busca-de-noticias/-/noticia/36365362/novo-censo-agropecuario-mostra-crescimento-de-efetivo-de-caprinos-e-ovinos-no-nordeste>. Acesso em: 01 jun. 2023.

NOVAIS, A .L. C. **Mastite em caprinos: relato de caso**. 2019. p. 1-23. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Centro Universitário Luterano de Palmas, Palmas, 2019

PAAPE, M. J. *et al*. Monitoring goat and sheep milk somatic cell counts. **Small Ruminant Research**, v. 68, n. 1-2, p. 114-125, 2007.

PÁDUA, F. S. *et al*. Qualidade físico-química e microbiológica de leite de cabra produzido no Distrito Federal. **Ciência Animal Brasileira**, v. 20, p. 1-9, 2019.

PEIXOTO, R. M. de.; MOTA, R. A.; COSTA, M. M. da. Mastite em pequenos ruminantes no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 9, p. 754-762, 2010.

PETRIDIS, I. G. *et al*. Effects of drying-off procedure of ewes' udder, with intramammary antibiotic administration, in subsequent mammary infection and development of mastitis. **Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society**, v. 63, n. 4, p. 273-282, 2012.

PORTO, L. G. C. de.; MACULAN, R.; ANDRADE, C. S. de. Influência do manejo de desmame sobre a incidência de mastite em ovelhas da raça santa inês. *In:* 15º JORNADA CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA E 12 º SIMPÓSIO DE PÓS-GRADUAÇÃO DO IFSULDEMINAS, n. 2, 2022, Machado. **Influência do manejo de desmame sobre a incidência de mastite em ovelhas da raça santa inês**, Machado: JOSIF, 2022.

RIBEIRO, E. *et al*. Uso da ultrassonografia na glândula mamária de ruminantes. **Enciclopédia Biosfera**, v. 18, n. 37, p. 1–18, 2021.

SALGUEIRO JÚNIOR, M. *et al*. Mastite gangrenosa em cabra de leite (*Capra aegagrus hircus*) da raça Saanen – relato de caso. **Revista de Medicina Veterinária do Unifeso**, v. 2, n. 1, p. 99-103, 2022.

SANDOVAL, V. L.; RIBEIRO, L. F. Qualidade do leite: sua influência no processamento, requisitos obrigatórios e sua importância para o produto final. **Revista Getec**, v. 10, n. 28, p.1-11, 2021.

SANTANA, R. C. M. *et al*. **Mastite ovina:** desafio para a ovinocultura de corte. Circular técnica 74. São Carlos: Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária, 2016. Disponível em: <http://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/handle/doc/1058248>. Acesso em: 05 jun. 2023.

SANTOS, R. A. *et al*. Aspectos clínicos e características do leite em ovelhas com mastite induzida experimentalmente com *Staphylococcus aureus*. **Pesquisa Veterinária Brasileira,** v. 27, n. 1, p. 6-12, 2007.

SCABELLO, M. A. **Análise do perfil de resistência a antimicrobianos de bactérias envolvidas em casos de mastite ovina**. 2023. p. 1-26.Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Agronômica) – Universidade Federal de São Carlos, Lagoa do Sino, 2023.

SILVA, E. R. *et al*. Associação entre o california mastitis test e a contagem de células somáticas na avaliação da saúde da glândula mamária caprina. **Brazilian Journal Of Veterinary Research And Animal Science**. v. 38, n. 1, p. 46-48, 2001.

SOUZA, V. de; ARAÚJO, A. M. de. **Mastite caprina estratégias de manejo**. Brasília: Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária, Embrapa Caprinos e Ovinos, 2023. Disponível em: <http://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/handle/doc/1148907>. Acesso em: 05 jun. 2023.

SOUZA V. de. *et al*. **Aspectos importantes para a obtenção de leite de cabra com qualidade**: Documentos online 111. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária: Embrapa Caprinos e Ovinos, 2014. Disponível em: <http://www.cnpc.embrapa.br/publicacoes/>. Acesso em: 30 mai. 2023.

SOUZA, V. de. **Mastite caprina informações para prevenção e controle da doença**: folder. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária: Embrapa Caprinos e Ovinos, 2013. Disponível em:<www.embrapa.br/busca-de-publicacoes/-publicacao/1010154/mastite-caprina-informacoes-para-prevencao-e-controle-da-doenca>. Acesso em: 01 jun. 2023

VASILEIOU, N. G. C. *et al*. Predisposing factors for bacterial mastitis in ewes. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 54, n. 10, p. 1424-1431, 2019.

VERÍSSIMO, C. J. *et al*. Prejuízos causados pela mastite em ovelhas Santa Inês. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 77, n. 4, p. 583-591, 2010.

Capítulo 4

Sistema urinário de felinos: principais patologias

Maria Luíza Fiorido Siqueira [1]
Daniely Martins Silva [2]
Thaís Gonçalves Tavares [3]
Márcio Phillip Andrade Correia [4]
Aline Nunes Simões [5]
Leonardo Oliveira Trivilin [6]
Jankerle Neves Boeloni [7]

[1] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: ml.fioridos@gmail.com
[2] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: silva.danielym@gmail.com
[3] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: thastavares@yahoo.com.br
[4] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: phillipandradec@outlook.com
[5] Clínica Veterinária Patinhas Alegres, e-mail: anunesmv@hotmail.com
[6] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: leotrivilin@gmail.com
[7] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: jankerle@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

Em 2021, a população total de animais domésticos no Brasil era de 149,6 milhões, sendo 27,1 milhões de gatos (ABINPET, 2022). Em razão das particularidades comportamentais, anatômicas e fisiológicas, os felinos estão mais predispostos a desenvolverem doenças urinárias (BÍSCARO *et al.*, 2021). Assim, dentre as consultas veterinárias de gatos em 2020, 36% foram devido à doença renal, 15% às doenças urinárias e 4% à cistite (COMAC, 2021).

A doença do trato urinário caudal de felinos (DTUCaF) é habitual na rotina clínica e consiste em um processo inflamatório idiopático que inclui diversos fatores predisponentes, como estresse e alterações nutricionais (BÍSCARO *et al.*, 2021). A DTUCaF engloba enfermidades que acometem a vesícula urinária e a uretra, e geram inflamação, dor e resistência ao esvaziamento uretral (PORTELA, 2016). A obstrução uretral é uma das consequências da DTUCaF, com potencial de levar a óbito rapidamente em virtude dos efeitos do bloqueio de fluxo urinário e, portanto, considerada uma emergência (SILVA *et al.*, 2018).

Este capítulo objetiva realizar ampla revisão de literatura acerca das principais patologias do trato urinário de felinos domésticos, a fim de trazer uma abordagem atualizada sobre as doenças desse sistema, com ênfase maior nas obstruções.

2 MORFOLOGIA E FUNÇÃO DO TRATO URINÁRIO DE FELINOS

O trato urinário é dividido em trato cranial, composto por dois rins (direito e esquerdo) e dois ureteres (direito e esquerdo); e trato caudal, composto pela vesícula urinária e uretra (MAZZOTTI, 2016). A urina produzida pelos rins é conduzida pelos ureteres até a vesícula urinária, onde é armazenada temporariamente e direcionada pela uretra até o exterior do organismo para eliminação (KÖNIG; LIEBICH, 2016).

Além da produção de urina, os rins participam da homeostasia corporal, excreção de resíduos metabólicos, regulação da composição e volume do líquido extracelular, e produção de hormônios (REECE, 2017). Dentre outras funções estão: biotransformação final da forma inativa da vitamina D e síntese de prostaglandinas (SERAKIDES; SILVA, 2016).

Macroscopicamente, os rins dos felinos são órgãos bilaterais em formato de “feijão”, de coloração avermelhada ou pardo-avermelhada, mais curtos e espessos em comparação aos cães (DYCE, 2010). Além disso, localizam-se no espaço retroperitoneal, em posição ventrolateral e adjacente às vértebras lombares, sendo o rim direito mais cranial em relação ao esquerdo

(KÖNIG; LIEBICH, 2016). Nesta espécie, a fixação à parede abdominal é mais frouxa, o que confere maior mobilidade e possibilidade de palpação renal (CARVALHO, 2014).

Os néfrons são as unidades funcionais dos rins, responsáveis pela produção da urina e constituídos pelo corpúsculo renal (formado pelo glomérulo e cápsula de Bowman), túbulo contorcido proximal, alça de Henle e túbulo contorcido distal (KÖNIG; LIEBICH, 2016). Comparativamente, Reece (2017) relata que o número de néfrons em cada rim é menor nos felinos (190 mil unidades) do que em cães (415 mil unidades), o que predispõe a problemas renais, especialmente insuficiência renal.

Os ureteres são túbulos compostos por musculatura lisa e adentram a vesícula urinária obliquamente, de modo a evitar que haja refluxo de urina durante a repleção vesical (KÖNIG; LIEBICH, 2016). A vesícula urinária é um órgão oco, composto pelo músculo detrusor, que é capaz de variar seu tamanho conforme o volume de urina (REECE, 2017). Em gatos, a vesícula urinária está inteiramente na cavidade abdominal, portanto a uretra é mais extensa (DYCE, 2010). A uretra é a continuação caudal do colo da vesícula urinária responsável pelo controle de saída da urina (REECE, 2017). Comparativamente, os machos possuem uretra com maior comprimento e menor diâmetro em relação às fêmeas, fator predisponente de quadros obstrutivos (SILVA *et al.*, 2018). A uretra dos machos ainda sofre um estreitamento progressivo, onde se inicia na junção vesicouretral com diâmetro de 2,4 mm e termina na uretra peniana com diâmetro em torno de 0,7 mm (COSTA *et al.*, 2022).

3 DOENÇAS DO TRATO URINÁRIO CRANIAL

3.1 ALTERAÇÕES CONGÊNITAS

Malformações ou alterações congênitas são pouco relatadas no Brasil, estudos estimam que cerca de 2% dos gatos nasçam com anomalias deste tipo (TOGNI *et al.*, 2018).

As alterações congênitas mais observadas são os cistos renais, que são classificados em dois tipos: solitários, ocorrem frequentemente de forma única na cortical e são raros em gatos; e múltiplos (rim policístico), ocorrem na cortical e medular e são mais comuns em gatos (SERAKIDES; SILVA, 2016).

A doença renal policística (DRP) é um distúrbio hereditário progressivo, representado pela presença de cistos múltiplos (GUERRA *et al.*, 2021). Acomete principalmente felinos da raça Persa ou com algum grau de parentesco, como Maine Coon e Sphynx, além de manifestar maiores números de cistos em animais senis (PARANHOS *et al.*, 2021). Em um estudo sobre

as causas de morte e eutanásia em gatos de 1963 a 2014, cerca de 6,6% dos animais com doenças degenerativas foram diagnosticados com DRP (TOGNI *et al.*, 2018).

Os cistos são estruturas arredondadas, irregulares, com tamanho variável e potencial para evoluir de dimensão ao longo da vida do animal (SCHERK; LITTLE, 2015). São capazes de afetar ambos os rins, de forma a induzir hipertrofia, perda de função renal e, consequentemente, insuficiência renal (FERNANDES *et al.*, 2016). Os rins podem ter focos de mineralização, junções corticomedulares indefinidas e aumento de volume moderado a intenso (PARANHOS *et al.*, 2021; SCHERK; LITTLE, 2015).

Os felinos com DRP têm sinais clínicos semelhantes aos da insuficiência renal crônica, com sintomas lentamente progressivos (PARANHOS *et al.*, 2021). Os animais jovens também podem apresentar um quadro clínico importante, com renomegalia acentuada (SCHERK; LITTLE, 2015). O diagnóstico é dado pela associação dos sinais clínicos com exames complementares, exames de imagem e biópsia renal (FERNANDES *et al.*, 2016). O exame ultrassonográfico é recomendado na avaliação precoce de cistos, antes das manifestações clínicas, sendo indicado a partir de 13 semanas de vida (SCHERK; LITTLE, 2015).

Recentemente, Minuzzo *et al.* (2021) relataram um quadro de hipoplasia renal bilateral em um felino, condição congênita rara nessa espécie e que ocasiona quadros de insuficiência renal grave. A hipoplasia consiste na formação incompleta do rim, que se desenvolve com número de néfrons reduzidos, sendo possível estar presente uni ou bilateralmente (BRESHEARS; CONFER, 2018).

A agenesia renal unilateral é a ausência da formação de um dos rins, com potencial de acarretar quadros de insuficiência renal crônica (FERREIRA *et al.*, 2022). Em machos, essa enfermidade pode estar acompanhada da ausência testicular no lado correspondente à agenesia e em fêmeas ocorre a ausência total ou parcial do corno uterino de mesmo lado (SCHERK; LITTLE, 2015). Ferreira *et al.* (2022) descreveram o atendimento de uma gata de dois meses de idade com agenesia renal unilateral, o diagnóstico foi confirmado pelo exame ultrassonográfico, que apontou alterações sugestivas de renomegalia e displasia renal esquerda, não sendo identificado o rim direito na paciente. O relato corrobora com os apontamentos de Scherk e Little (2015) acerca de ser mais comum observar a ausência do rim e ureter direitos em casos de agenesia.

Em relação ao ureter, alterações congênitas como agenesia e hipoplasia ureteral e ureter ectópico podem ser observadas, entretanto, são incomuns na rotina clínica de felinos (SAPIN, 2016). A agenesia ureteral bilateral é incompatível com a vida, uma vez que não ocorre a passagem do fluxo do rim para a vesícula urinária; em casos de ureter ectópico, o animal

apresenta maior predisposição a infecções e obstruções urinárias, além de incontinência, com gotejamento de urina (BRESHEARS; CONFER, 2018).

3.2 ALTERAÇÕES CIRCULATÓRIAS

A hiperemia é observada em quadros renais inflamatórios, tais como nefrites e glomerulonefrites, enquanto a hiperemia passiva (congestão) é observada, por exemplo, em compressões ou trombose das veias renais (SERAKIDES; SILVA, 2016). Os rins hiperêmicos apresentam coloração vermelha uniforme, edemaciação e extravasamento sanguíneo ao corte (BRESHEARS; CONFER, 2018).

Hemorragias renais extensas podem ser oriundas de traumas, deficiências de fatores de coagulação ou coleta de biópsia, ao passo que hemorragias subcapsulares e corticais estão associadas a doenças como vasculite, necrose vascular, tromboembolismo e coagulação intravascular disseminada (BRESHEARS; CONFER, 2018). Quando severas, podem causar choque hipovolêmico, que evolui rapidamente para falência múltipla de órgãos e morte do animal (TORRES *et al.*, 2022).

Os infartos renais são descritos como áreas de necrose coagulativa, resultado de isquemia local por oclusão (BRESHEARS; CONFER, 2018). Dentre as afecções com o potencial de causar tromboêmbolos e, consequentemente, infartos renais estão: doença periodontal grave, endocardite valvar e trombose das veias renais (SERAKIDES; SILVA, 2016). Os infartos recentes são observados macroscopicamente como lesões vermelho-escuras, em formato de cunha e que se aprofundam ao corte no córtex renal; quando antigos, é observada substituição da área infartada por tecido conjuntivo fibroso (BRESHEARS; CONFER, 2018; DUTRA *et al.*, 2019).

3.3 ALTERAÇÕES DEGENERATIVAS

A hidronefrose é a dilatação da pelve e cálices renais em decorrência da obstrução uni ou bilateral do fluxo urinário (LIMA *et al*., 2019). Pode ser observada em qualquer idade, não possui predisposição racial e tem potencial de reversão dependendo da causa e tratamento instituído (SCHERK; LITTLE, 2015). Cerca de 2 a 3% dos cálculos em gatos são oriundos do trato urinário cranial e podem causar hidronefrose por ureterolitíase; outras causas são: coágulos sanguíneos, estenoses uretrais, tampões de tecidos moles e neoplasias (PEREIRA; POPP; CÉSAR, 2020). Após a obstrução, a dilatação da pelve comprime o parênquima renal e causa

isquemia, atrofia tubular, necrose tubular e fibrose intersticial, sendo o glomérulo a última estrutura a sofrer a fibrose (LIMA *et al.*, 2019).

O exame ultrassonográfico é um método de diagnóstico da hidronefrose, onde é visualizada a dilatação da pelve renal, presença de líquido anecoico, redução da região corticomedular e áreas hiperecogênicas na cortical (PEREIRA; POPP; CÉSAR, 2020; SCHERK; LITTLE, 2015). O exame histopatológico evidencia infiltrado inflamatório, fibrose multifocal a coalescente do parênquima renal, degeneração tubular e atrofia glomerular (LIMA *et al.*, 2019). Macroscopicamente, é vista dilatação da pelve e cálices renais, aliada ao formato arredondado dos rins e redução da espessura da medular e, em quadros avançados de hidronefrose, presença de paredes delgadas e repletas de fluido (SERAKIDES; SILVA, 2016).

A amiloidose renal é uma alteração em que há a deposição de proteínas insolúveis (amiloides) no espaço extracelular, especialmente no glomérulo renal (SERAKIDES; SILVA, 2016). As proteínas que compõem o amiloide são divididas em duas: amiloide de cadeia leve (AL) e proteína associada ao amiloide (AA) (SCHERK; LITTLE, 2015). A amiloidose AA é uma condição sistêmica secundária a processos inflamatórios crônicos resultantes de quadros infecciosos (TEI *et al.*, 2018). Quando há deposição de grande quantidade de amiloide, a doença pode evoluir rapidamente e gerar insuficiência renal em até um ano (SCHERK; LITTLE, 2015).

A amiloidose renal ocorre principalmente em gatos da raça Abissínio e pode se desenvolver de forma espontânea em animais jovens (GÉNOVA *et al.*, 2021). A predisposição racial é relacionada a fatores hereditários e, além dos Abissínios, gatos da raça Siamês também são comumente acometidos (TEI *et al.*, 2018).

Macroscopicamente, na amiloidose, os rins apresentam coloração pálida, aumento de volume, consistência firme, córtex granular e os amiloides são identificados como pontos acobreados no córtex a superfície de corte (SERAKIDES; SILVA, 2016). Na histopatologia é visto material eosinofílico no interstício e/ou glomérulos, cápsula de Bowman espessada, atrofia ou perda de néfrons, fibrose glomerular, nefrite túbulo-intersticial e infiltrado linfo-plasmocitário (SCHERK; LITTLE, 2015; TEI *et al.*, 2018). A coloração histológica com Vermelho Congo com fixação em formalina é utilizada como padrão-ouro no diagnóstico de amiloide renal (GÉNOVA *et al.*, 2021).

A nefrose ou necrose tubular aguda é uma das principais causas de insuficiência renal aguda, sendo resultado de isquemia ou lesão nefrotóxica do túbulo renal (BRESHEARS; CONFER, 2018). Essa alteração pode levar ao desenvolvimento de uremia, comumente acompanhada de edemas pulmonares e derrames cavitários (SANTOS; FLORES, 2021).

A nefrose de causa isquêmica induz a hipóxia e desencadeia uma resposta inflamatória renal, que por sua vez gera descamação celular e obstrução tubular e, consequentemente, reduz a taxa de filtração glomerular (XAVIER JÚNIOR *et al.*, 2019b). Insultos hipotensivos, como anestesias gerais, e insultos hipovolêmicos, como desidratação, choque hipovolêmico, hemorragias extensas e insuficiência cardíaca congestiva, ocasionam a nefrose isquêmica (XAVIER JÚNIOR *et al.*, 2019b).

Em um estudo retrospectivo, Togni *et al.* (2018) destacaram que as intoxicações e toxi-infecções foram responsáveis por 5,3% das causas de morte ou eutanásia de gatos, sendo que 46,7% dessas intoxicações foram por nefrose tóxica aguda. A nefrose tóxica pode ser endógena, do tipo hemoglobinúrica, mioglobinúrica, colêmica e por hemossiderina; ou exógena, causada por fármacos, como antibióticos e antifúngicos, e por tóxicos, como plantas, metais pesados e oxalatos (SERAKIDES; SILVA, 2016). O diagnóstico pode ser difícil pela ampla gama de agentes potencialmente tóxicos e dos tutores, em grande parte, não terem informações exatas sobre o contato do gato com agentes passíveis de toxicidade (SANTOS; FLORES, 2021).

Morfologicamente, a nefrose é descrita como a destruição das células epiteliais tubulares, o que gera sinais clínicos como oligúria ou anúria, com redução da taxa de filtração glomerular e, como efeito, azotemia ou uremia (SERAKIDES; SILVA, 2016). Na macroscopia, é visto córtex renal edemaciado, coloração pálida, superfície capsular espessada e estriações reduzidas ou acentuadas como linhas brancas (a depender da fase da necrose), além de região medular pálida ou difusamente congesta (BRESHEARS; CONFER, 2018).

3.4 ALTERAÇÕES INFLAMATÓRIAS

A peritonite infecciosa felina (PIF) é uma doença polissistêmica viral progressiva e sua forma não efusiva (seca) inclui lesões nos rins, fígado, sistema nervoso central, linfonodos mesentéricos e olhos (SCHERK; LITTLE, 2015). Em um estudo retrospectivo, Oliveira, Di Santis e Headley (2017) notaram que as alterações renais associadas à PIF são mais frequentes e severas em comparação às lesões nos demais órgãos, sendo a nefrite piogranulomatosa com vasculite e a necrose renal coagulativa as alterações mais vistas. Além disso, a PIF também predispõe glomerulonefrites por deposição de imunocomplexos (VILELA *et al.*, 2022).

A nefrite granulomatosa é um distúrbio túbulo intersticial, caracterizado pela formação de granulomas múltiplos, principalmente no córtex renal (SERAKIDES; SILVA, 2016). Felinos com PIF podem apresentar renomegalia assimétrica bilateral, com granulomas que normalmente se limitam ao córtex e ocasionam aumento de volume e superfície renal irregular

(SCHERK; LITTLE, 2015). Infiltrado inflamatório multifocal acentuado associado à necrose e exsudato do tipo fibrinoso são outros achados desse distúrbio (MATTA, 2018).

As glomerulonefrites acometem gatos jovens a adultos, sobretudo machos, e apresentam causas distintas, como: idiopática, infecciosa, inflamatória, neoplásica, hereditária (raça Abissínio) e intoxicações (SCHERK; LITTLE, 2015).

A glomerulonefrite imunomediada (GNI) resulta da deposição de imunocomplexos frente a infecções persistentes no organismo (VILELA *et al.*, 2022). Infecções virais crônicas, como PIF, vírus da leucemia felina (FeLV) e vírus da imunodeficiência felina (FIV) podem favorecer o desenvolvimento de GNI (BRESHEARS; CONFER, 2018). Os imunocomplexos se depositam na membrana basal dos capilares glomerulares e estimulam a fixação de complemento, de forma que as lesões progridem conforme há infiltração glomerular de monócitos em estágios avançados da inflamação (MATTA, 2018).

Macroscopicamente, as alterações da GNI dependem do estágio da doença (aguda ou crônica) e da extensão e gravidade das lesões. Inicialmente, o rim pode não apresentar alterações significativas, passando para alterações como palidez e, na fase crônica, redução de volume, superfície irregular, córtex delgado ao corte e glomérulos vistos como pontos acinzentados e pálidos (SERAKIDES; SILVA, 2016).

Outra alteração comum na clínica de felinos é a pielonefrite, uma inflamação da pelve e parênquima renal que ocorre por infecções bacterianas, especialmente de microrganismos piogênicos (LIMA *et al.*, 2019). A infecção renal pode ocorrer por via hematógena ou ascendente do trato urinário caudal (SCHERK; LITTLE, 2015). Devido a uretra mais curta, as fêmeas estão predispostas a infecções urinárias e pielonefrite, bem como os animais que sofrem obstruções urinárias também estão mais predispostos (SERAKIDES; SILVA, 2016).

Normalmente, a pielonefrite é bilateral, sendo que na pelve e ureteres podem ser notados dilatação e exsudato purulento; na crista medular, ulceração e necrose; e na medula, presença de estrias radiais irregulares, vermelhas ou cinzas, que se estendem pela superfície renal e formam áreas irregulares de inflamação (BRESHEARS; CONFER, 2018). Na forma crônica, os rins apresentam cicatrizes evidentes e aspecto contraído, além de infiltrado inflamatório e pontos de necrose e fibrose irregular em medula e córtex (LIMA *et al.*, 2019).

Ultrassonografia, urografia excretora e cultura bacteriana da urina são utilizados como métodos diagnósticos da pielonefrite. No exame ultrassonográfico, é observado dilatação da pelve renal, mesentério edematoso hiperecoico e achados compatíveis com peritonite, sendo o último ausente em casos de hidronefrose (SCHERK; LITTLE, 2015).

Como cicatrização de uma lesão pré-existente, o rim desenvolve fibrose, que reduz progressivamente a função renal e leva à insuficiência (MORAIS, 2017). A fibrose pode ser uni ou bilateral; focal, multifocal ou difusa; e resulta na perda da função tubular ou perda física dos glomérulos pela substituição do parênquima renal por tecido conjuntivo fibroso (BRESHEARS; CONFER, 2018). Macroscopicamente, os rins se apresentam pálidos, firmes, com superfície irregular, tamanho reduzido e aderência da cápsula ao córtex externo, além de ser possível observar cistos de retenção; e, na microscopia, nota-se fibrose intersticial, atrofia dos túbulos renais e infiltrados inflamatórios (SERAKIDES; SILVA, 2016).

3.5 ALTERAÇÕES NEOPLÁSICAS

As neoplasias renais primárias correspondem a aproximadamente 2,5% das neoplasias felinas e estes animais são 4,5 vezes mais acometidos em comparação aos cães (SAPIN, 2016). Neoplasias hematopoiéticas têm maior frequência, sendo o linfoma a mais comum e responsável por 30 e 50% das neoplasias malignas em gatos (MUNIZ; ANDRADE; VOIGT, 2017). O linfoma pode envolver somente o rim ou fazer parte de uma síndrome, com apresentação multicêntrica (BRESHEARS; CONFER, 2018).

Em um estudo sobre causas de morte e eutanásia em gatos, o linfoma foi o tumor mais observado e essa prevalência provavelmente está associada à alta taxa de infecção dos felinos por FeLV, vírus que predispõe a essa neoplasia (TOGNI *et al.*, 2018). A FeLV afeta diretamente o tecido hematopoiético e linfoide e aumenta em até 62 vezes a chance do desenvolvimento de linfoma (ALMEIDA *et al.*, 2019).

O linfoma renal é originado de células linfoides, apresenta caráter maligno e normalmente é bilateral (ALMEIDA *et al.*, 2019). Os animais acometidos têm em média 7,5 anos e apresentam manifestações como: azotemia, insuficiência renal, poliúria, polidipsia, perda de peso, anorexia e apatia (MUNIZ; ANDRADE; VOIGT, 2017). A macroscopia envolve aumento de volume e superfície renal irregular, também são observadas massas homogêneas múltiplas na superfície capsular, com tamanho variado e coloração branca a castanha e, eventualmente, é visto infiltrado cortical difuso (BRESHEARS; CONFER, 2018; MUNIZ; ANDRADE; VOIGT, 2017).

Como auxílio no diagnóstico do linfoma renal são utilizadas ultrassonografia e radiografia, que evidenciam aumento e espessamento subcapsular ou atrofia renal (MUNIZ; ANDRADE; VOIGT, 2017). O diagnóstico definitivo é dado pela biópsia renal ou técnica de aspiração por agulha fina (SCHERK; LITTLE, 2015).

Apesar de incomuns, os carcinomas renais são as neoplasias primárias mais diagnosticadas, sendo originados de células do epitélio tubular renal (SERAKIDES; SILVA, 2016). Os sinais clínicos incluem policitemia, distúrbios hemorrágicos, tromboses e sinais neurológicos, como convulsões (CARVALHO *et al.*, 2016). As causas não são bem elucidadas, porém estudos demonstram que agentes químicos carcinogênicos (como nitrosaminas) e fatores hereditários influenciam no desenvolvimento da neoplasia (BRESHEARS; CONFER, 2018). As massas normalmente são unilaterais, com crescimento expansivo, localizadas no córtex do pólo renal, são firmes e de coloração amarelo-pálida com áreas necróticas e hemorrágicas (SERAKIDES; SILVA, 2016). Frequentemente ocorrem metástases para pulmão, linfonodo, fígado e glândula adrenal (CARVALHO *et al.*, 2016).

Outras alterações que ocorrem em menor constância são: adenomas, adenocarcinomas, fibrossarcomas e hemangiossarcomas (CARVALHO *et al.*, 2016).

4 DOENÇAS DO TRATO URINÁRIO CAUDAL

4.1 ALTERAÇÕES CONGÊNITAS

O úraco persistente é a malformação mais observada na vesícula urinária, onde não há o correto fechamento do úraco fetal e se forma uma ligação direta entre o umbigo e o ápice da vesícula e, consequentemente, há o gotejamento de urina através do umbigo (BRESHEARS; CONFER, 2018).

4.2 ALTERAÇÕES CIRCULATÓRIAS

A hemorragia é a alteração mais significativa no trato urinário caudal, sendo a hemorragia uretral diretamente associada a obstrução por cálculos (SAPIN, 2016). Quando na vesícula urinária, podem ser oriundas de cistites agudas, neoplasias e ruptura vesical, sendo caracterizadas por petéquias ou equimoses na mucosa (SERAKIDES; SILVA, 2016).

4.3 ALTERAÇÕES DEGENERATIVAS

A principal alteração degenerativa do trato urinário caudal de felinos é a urolitíase, que é a presença de urólitos formados desde a pelve renal até a uretra (BRESHEARS; CONFER, 2018). As urolitíases serão abordadas detalhadamente na seção de obstrução urinária.

4.4 ALTERAÇÕES INFLAMATÓRIAS

A cistite intersticial ou cistite idiopática felina (CIF) é um processo inflamatório agudo ou crônico, de caráter obstrutivo ou não, presente em até 73% dos casos de DTUCaF (XAVIER JÚNIOR *et al*., 2019a). A CIF não possui etiologia bem definida, dentre os fatores predisponentes estão: idade entre 2 a 6 anos, obesidade, baixa imunidade, alterações do trato urinário caudal sem causa estabelecida e, principalmente, estresse (SCHERK; LITTLE, 2015). Também pode ter causa parasitária, como por *Capillaria* spp., um nematoide que se aloja na vesícula urinária e gera inflamação, edema de submucosa, incontinência urinária e disúria (FONSECA, 2019).

A manifestação clínica mais observada na CIF é a obstrução urinária, especialmente causada por uretrite e espasmo muscular uretral (SERAKIDES; SILVA, 2016). Na ausência de obstrução, o animal pode apresentar dor à palpação em consequência de edema de mucosa e ulcerações, além de hemorragias durante a citoscopia (BÍSCARO *et al.*, 2021). Outros sinais clínicos são: disúria, hematúria, polaquiúria, estrangúria e lambedura excessiva da região perineal e inguinal (XAVIER JÚNIOR *et al*., 2019a). Microscopicamente, a vesícula urinária apresenta edema, vasodilatação e infiltrado inflamatório em submucosa, representado majoritariamente por mastócitos (SERAKIDES; SILVA, 2016).

Além da CIF, quadros de cistite aguda com origem bacteriana (*Escherichia coli*, *Proteus* sp., *Streptococcus* sp. e *Staphylococcus* sp.) também são comuns (SAPIN, 2016). As características urinárias dos gatos, como pH ácido, altas densidade e concentração de ureia, dificultam o crescimento bacteriano, de forma que alterações nesses aspectos favorecem o desenvolvimento de microrganismos (BÍSCARO *et al.*, 2021). Retenção urinária, traumatismos vesicais, micção incompleta e uretra curta são fatores predisponentes para o desenvolvimento de colônias bacterianas no trato urinário caudal (SERAKIDES; SILVA, 2016). Outros fatores de risco incluem: imunossupressão, presença de urólitos, cateterismo por tempo prolongado, uretrostomias, cistostomias, diabetes mellitus, neoplasia, hiperadrenocorticismo, anomalias congênitas ou adquiridas e insuficiência renal crônica (NIKOUSEFAT *et al.*, 2018).

A cistite aguda tem apresentação hemorrágica, catarral, fibrinopurulenta, necrotizante ou ulcerativa. Microscopicamente são vistos espessamento da parede vesical, hemorragias focais ou difusas, edema e infiltrado inflamatório (BRESHEARS; CONFER, 2018). O diagnóstico é dado pela urinálise e cultura bacteriana; complementarmente são realizados ultrassonografia, hemograma e perfil bioquímico renal sérico (NIKOUSEFAT *et al.*, 2018).

Alterações inflamatórias como uretrites e ureterites frequentemente estão associados à cistite e suas ocorrências de forma isolada são raras (SAPIN, 2016).

4.5 ALTERAÇÕES NEOPLÁSICAS

As neoplasias de trato urinário caudal são incomuns e a vesícula urinária é o local com maior incidência, sendo normalmente acometida por carcinomas de células de transição (SCHERK; LITTLE, 2015). Essa neoplasia tem caráter maligno, com crescimento expansivo que normalmente se inicia no trígono e se estende pelo corpo vesical, podendo gerar obstrução urinária (CARVALHO *et al.*, 2016). Mesmo com tratamento, o tempo de sobrevida é de cerca de 8 meses, e as manifestações clínicas incluem: hematúria, disúria, estrangúria e polaquiúria, além de anorexia, letargia e perda de peso (SCHERK; LITTLE, 2015).

Retenção de urina e exposição prolongada a agentes carcinogênicos, como metabólitos de triptofano e hidrocarbonetos aromáticos, são fatores com potencial de aumentar a incidência de alterações neoplásicas vesicais (BRESHEARS; CONFER, 2018). Neoplasias vesicais secundárias são incomuns e estão associadas à extensão de tumores uretrais ou prostáticos (CARVALHO *et al.*, 2016).

A ultrassonografia e a cistografia contrastada são indicadas para o diagnóstico precoce de neoplasias vesicais, e a radiografia auxilia na verificação de massas e metástases (CARVALHO *et al.*, 2016; SCHERK; LITTLE, 2015). Como diagnóstico definitivo, é preconizada a realização de biópsia, entretanto outros métodos como a citologia de lavado vesical e a histopatologia de fragmentos obtidos por cistoscopia podem ser empregados como auxiliares (CARVALHO *et al.*, 2016). Quando utilizada, a coleta de biópsia por aspiração com agulha fina guiada por ultrassonografia deve abrir ressalvas para a possibilidade da implantação tumoral no trajeto da agulha (CARVALHO *et al.*, 2016).

Outras neoplasias são raras e incluem: carcinoma espinocelular, adenocarcinoma, leiomiossarcoma, hemangiossarcoma e linfoma (SCHERK; LITTLE, 2015).

5 OBSTRUÇÃO URINÁRIA

A obstrução uretral (OU) é considerada um quadro emergencial presente em até 22% dos felinos com DTUCaF (SAMPAIO *et al.*, 2020). Quando não tratadas em até 48 horas após as primeiras manifestações, podem levar a alterações sistêmicas como azotemia e hipercalemia pós-renal, que evoluem rapidamente e implicam no óbito do animal (SILVA *et al.*, 2018).

Outrossim, as OU provocam acidose metabólica, arritmias cardíacas, comprometimento cardiovascular, uremia e lesão renal aguda (SEITZ; BURKITT-CREEDON; DROBATZ, 2018).

Os fatores de risco não são bem elucidados, todavia estudos evidenciam que a OU acomete felinos entre 1 e 10 anos, que consomem exclusivamente ração seca, são obesos e sedentários (SAMPAIO *et al.*, 2020; SCHERK; LITTLE, 2015). Outro fator importante é o estresse, que pode gerar quadros de CIF e urolitíases (SAMPAIO *et al.*, 2020).

Urólitos e tampões no lúmen uretral, anomalias anatômicas, edemas, fibroses, traumas e infecções podem gerar a obstrução do fluxo urinário (SAMPAIO *et al.*, 2020). A OU por urólito ocasiona necrose e hemorragia ao longo da uretra e a retenção urinária é capaz de originar quadros de hidronefrose, hidroureter e ruptura vesical (SERAKIDES; SILVA, 2016).

As manifestações clínicas dependem do tempo de obstrução e se ela é completa ou incompleta (GEORGE; GRAUER; 2016). São observadas: disúria, hematúria, estrangúria, polaciúria, periúria, vocalização ao tentar urinar e lambedura excessiva do pênis e prepúcio (GEORGE; GRAUER; 2016; SAMPAIO *et al.*, 2020; SCHERK; LITTLE, 2015). Anorexia, vômitos, desidratação, fraqueza e depressão são outras manifestações (SILVA *et al.*, 2018). Na palpação abdominal, pode ser notada a vesícula urinária firme (SAMPAIO *et al.*, 2020).

Além da OU, os felinos também podem sofrer obstruções ureterais, comumente secundárias a urólitos, sendo do tipo: uni ou bilateral, parcial ou completa, estática ou dinâmica (FAVARETO *et al.*, 2022). As obstruções ureterais se originam de ureterólitos, neoplasias, traumas, inflamações, fibroses, coágulos ou estenoses (PAZ *et al.*, 2021). Nesses casos, a obstrução do fluxo urinário repercute com crise urêmica, alterações estruturais de rim e ureter e perda da função renal, com variados graus de lesões renais agudas (FAVARETO *et al.*, 2022).

5.1 URÓLITOS

Os urólitos possuem tamanho, forma e coloração variados com base em sua composição e localização (SERAKIDES; SILVA, 2016). O Quadro 1 contém os principais tipos de cálculos urinários em gatos, bem como características macroscópicas e fatores predisponentes.

Quadro 1 – Principais tipos de cálculos urinários em gatos, fatores predisponentes e características macroscópicas.

Tipo	Estruvita	Oxalato de cálcio	Urato de amônio
Predisponentes	Concentração e pH da urina. Dieta com alto teor de magnésio	Idade (média: 7 anos). Raça (Persa, Ragdoll e Himalaio). Sexo (machos). Dietas com baixo teor de sódio ou potássio e acidificante	Alta excreção de ácido úrico pela urina
Macroscopia	Arredondado, elipsoide ou tetraédrico. Únicos ou múltiplos	Superfície regular ou irregular. Rígidos. Coloração branca. Únicos ou múltiplos	Oval ou arredondados. Pequenos. Coloração verde amarronzada. Múltiplos

Fonte: Carneiro *et al.* (2021); Scherk e Little (2015).

Dentre os fatores gerais que favorecem o desenvolvimento dos urólitos estão a ingestão inadequada de água e a falta de atividade física, que contribuem para a geração de uma urina supersaturada, com potencial para formar cristais pela união com minerais e proteínas ingeridas em altas quantidades (CARNEIRO *et al.*, 2021).

Nos machos, os urólitos tendem a se alojarem ao longo da uretra devido à anatomia desta região, onde é observada uma maior extensão e menor diâmetro em comparação à uretra das fêmeas, que é mais curta e de maior diâmetro (SERAKIDES; SILVA, 2016). Quando presentes na vesícula urinária, os urólitos causam atrito na parede e geram hematúria, polaquiúria, estrangúria e disúria (CARNEIRO *et al.*, 2021).

5.2 TAMPÕES URETRAIS

Os tampões uretrais, ou *plugs*, normalmente ocorrem secundariamente a processos infecciosos ou inflamatórios da vesícula urinária (SAMPAIO *et al.*, 2020). São formados majoritariamente por mucoproteínas e fragmentos inflamatórios unidos a uma matriz mineral, usualmente composta por cristais de estruvita ou oxalato de cálcio (CARNEIRO *et al.*, 2021). Ademais, podem ter fragmentos teciduais e sangue em sua composição e tem predisposição a se alojar na ponta do pênis (FONSECA, 2019; SCHERK; LITTLE, 2015).

5.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das OU é dado pelo histórico, anamnese e palpação abdominal, onde se encontra uma vesícula urinária repleta e firme e demonstração de dor pelo animal (SCHERK; LITTLE, 2015). Exames ultrassonográfico e radiográfico são importantes para verificar a existência, localização e quantidade de cálculos, e a bioquímica sérica é utilizada na avaliação da função renal (SAMPAIO *et al.*, 2020; SILVA *et al*., 2018). Além disso, a urinálise e a cultura urinária são fundamentais na diferenciação do tipo de cálculo e confirmação da presença de infecções do trato urinário (CARNEIRO *et al.*, 2021).

6 INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA E CRÔNICA

A insuficiência renal é classificada como pré-renal, renal ou pós-renal. Causa azotemia: descrita como a elevação da ureia e creatinina séricas, sem manifestações clínicas e lesões sistêmicas; e uremia: representada por distúrbios bioquímicos, com manifestações clínicas e lesões sistêmicas (SERAKIDES; SILVA, 2016).

Quadros de insuficiência renal aguda (IRA) ou crônica (IRC) são desenvolvidos quando existe comprometimento ou alteração das funções renais, da qual a taxa de prevalência da IRC é de até 20% em gatos adultos e 80% em gatos acima de 15 anos (CHEN *et al.*, 2020). A IRA ocorre quando há redução súbita da função renal, com potencial de reversão, enquanto a IRC exibe perda progressiva da função sendo irreversível (SERAKIDES; SILVA, 2016). Para caracterizar a cronicidade, a lesão renal deve persistir por mais de três meses, de modo a haver ou não redução na taxa de filtração glomerular em mais de 50% (IRIS, 2019).

A IRA pode ser causada por necrose tubular de origem infecciosa, nefropatias obstrutivas, neoplasias, traumas e glomerulonefrites (BRESHEARS; CONFER, 2018). Via de regra, as manifestações extrarrenais são ausentes ou discretas (SERAKIDES; SILVA, 2016). Por sua vez, a IRC tem causas distintas, desde a progressão de uma lesão renal a um dano agudo que resulta em fibrose (BRESHEARS; CONFER, 2018).

A IRC pode causar lesões que ocasionam a doença renal crônica (DRC), entretanto, a IRC é passível de ocorrer sem a presença de DRC e vice-versa (SERAKIDES; SILVA, 2016). Quando a DRC está presente, o rim é visto diminuído, com delineamento irregular, ecogenicidade cortical e medular normal ou aumentada, menor distinção córtico-medular e também pode haver áreas de infarto e fibrose (DUTRA *et al.*, 2019).

As manifestações clínicas mais constantes da IRC são: anorexia, letargia, perda de peso, vômito, disúria, dispneia e ataxia (CHEN *et al.*, 2020). Manifestações extrarrenais e sistêmicas são semelhantes e frequentes, sendo resultado principalmente da uremia estabelecida (SERAKIDES; SILVA, 2016). As manifestações extrarrenais e sistêmicas mais observadas nos casos de IRC estão descritas no Quadro 2.

Quadro 2 – Manifestações extrarrenais frequentes em decorrência de insuficiência renal crônica (IRC).

Sistema	Alteração	Macroscopia
Digestório	Estomatite, glossite, esofagite ulcerativas ou necrosantes	Material mucoide castanho aderido à mucosa ou ulcerado
	Gastrite ulcerativa ou hemorrágica	Áreas edemaciadas, ulceradas e hemorrágicas na mucosa
	Pancreatite hemorrágica	Edema do pâncreas, áreas branco-acinzentadas de necrose de coagulação e áreas vermelho escuras de hemorragia
Respiratório	Edema pulmonar	Acúmulo de líquido nos alvéolos pulmonares
	Mineralização pleural	Espessamento granular horizontal, brancacento no espaço intercostal
	Pneumopatia urêmica	Pulmões firmes, com superfície rugosa, coloração esbranquiçada e rangentes ao corte
Cardiovascular	Endocardite atrial ulcerativa	Placas branco amareladas granulares e rugosas no endocárdio
	Mucoarterite	Placas branco amareladas granulares na aorta e tronco pulmonar
Hematopoiético	Anemia arregenerativa	Sem achados macroscópicos
Locomotor e endócrino	Osteodistrofia fibrosa	Substituição de tecido ósseo por tecido conjuntivo fibroso, ossos com maior mobilidade
	Hipertrofia das paratireoides	Aumento de tamanho das glândulas
Nervoso	Encefalopatia urêmica	Sem achados macroscópicos

Fonte: Serakides e Silva (2016).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os felinos são acometidos por uma diversidade de distúrbios urinários, sendo destaque os do trato caudal, como a CIF e as lesões obstrutivas. Patologias no trato urinário caudal podem levar a alterações do trato urinário cranial, causar danos renais e, consequentemente, insuficiências com repercussões sistêmicas e potencial para o óbito. Além disso, as obstruções urinárias representam uma importante parcela de quadros emergenciais, especialmente devido aos hábitos próprios desta espécie, sua conformação anatômica e sua fisiologia.

Desse modo, com base na predisposição dos gatos ao desenvolvimento de afecções urinárias e na ampla gama de alterações passíveis de serem observadas, o conhecimento sobre esses distúrbios se torna indispensável ao médico veterinário.

8 AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES) EDITAL FAPES Nº 11/2021 - Programa de Capacitação de Recursos Humanos na Pós-Graduação - Mestrado (PROCAP 2022 – Mestrado) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), código de financiamento 001.

9 REFERÊNCIAS

ABINPET (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS PARA ANIMAIS DE ESTIMAÇÃO). **Mercado Pet Brasil 2022**. São Paulo: Abinpet, 2022. Disponível em: <https://abinpet.org.br/wp-content/uploads/2022/11/abinpet_folder_dados_mercado_2022_draft4_web.pdf>. Acesso em: 09 jan. 2023.

ALMEIDA, T. M. *et al.* Linfoma leucemizado em felino coinfectado com os vírus da imunodeficiência felina e da leucemia felina: relato de caso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 71, n. 1, p. 219-224, 2019.

BÍSCARO, I. S. *et al.* Doença do trato urinário inferior dos felinos: aspectos etiológicos e abordagens terapêuticas. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 11, p. 108078-108108, 2021.

BRESHEARS, M. A.; CONFER, A. W. O sistema urinário. *In:* ZACHARY, J. F. **Bases da patologia em veterinária**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018. p. 2382-2619.

CARNEIRO, N. F. *et al.* Aspectos clínicos de cálculos urinários em felinos - revisão de literatura. **Atualidades na Saúde e Bem-Estar Animal**, v. 2, n. 1, p. 6-16, 2021.

CARVALHO, M. B. *et al.* Neoplasias do sistema urinário. *In:* DALECK, C. R.; NARDI, A. B. de. **Oncologia em cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2016. p. 675-697.

CARVALHO, M. B. Semiologia do sistema urinário. *In:* FEITOSA, F. L. F. **Semiologia veterinária**: a arte do diagnóstico. São Paulo: Roca, 2014. p. 779-809.

CHEN, H. *et al.* Acute on chronic kidney disease in cats: etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and outcome. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 34, n. 4, p. 1496-1506, 2020.

COMAC (COMISSÃO ANIMAIS DE COMPANHIA). **Radar pet 2021: mercado pet na pandemia**. São Paulo: Sindan, 2021. Disponível em: <https://www.sindan.org.br/wp-content/uploads/2021/07/Apresentacao-Radar-2021-Coletiva-de-Imprensa-1.pdf>. Acesso em: 23 abr. 2022.

COSTA, J. P. *et al*. Relação da orquiectomia com o desenvolvimento de afecções urinárias em felinos domésticos. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, v. 5, n. 4, p. 3583-3592, 2022.

DUTRA, M. S. *et al.* Diagnóstico precoce da doença renal crônica. **Ciência Animal**, v. 29, n. 1, p. 121-128, 2019.

DYCE, K. M. O aparelho urogenital. *In:* DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. **Tratado de anatomia veterinária**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 336-433.

FAVARETO, I. R. *et al.* Uso do bypass ureteral subcutâneo no manejo das obstruções ureterais em gatos - revisão de literatura. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 20, n. 1, p. 1-9, 2022.

FERNANDES, C. G. *et al.* Doença renal policística em felino: relato de caso. **Almanaque de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 2, n. 1, p. 20-26, 2016.

FERREIRA, H. M. *et al.* Unilateral renal genesis in kitten. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 50, n. 1, p. 1-5, 2022.

FONSECA, A. P. B. **Doença do trato urinário inferior dos felinos:** estudo clínico e laboratorial. 2019. 50 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Universidade Federal do Piauí Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2019.

GÉNOVA, F. *et al.* Multi-omic analyses in Abyssinian cats with primary renal amyloid deposits. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1-14, 2021.

GEORGE, C. M.; GRAUER, G. F. Feline urethral obstruction: diagnosis e management. **Today's Veterinary Practice**, v. 6, n. 4, p. 36-46, 2016.

GUERRA, J. M. *et al.* Prevalência da doença renal policística autossômica dominante em gatos Persas e raças relacionadas no Brasil. **Brazilian Journal of Biology**, v. 81, n. 2, p. 392-397, 2021.

IRIS (INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY). **CKD risk factors**: risk factors in dogs and cats for development of chronic kidney disease. 2019. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/education/education/risk_factors.html>. Acesso em: 10 jan. 2023.

KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H. G. Sistema urinário. *In:* KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H. G. **Anatomia dos animais domésticos**: texto e atlas colorido. Porto Alegre: Artmed, 2016. p. 399-412.

LIMA, J. C. S. J. *et al.* Hidronefrose unilateral por urólito em pelve renal de felino: relato de caso. **Revista Campo Digital**, v. 14, n. 1, p. 62-65, 2019.

MATTA, E. C. **Diagnóstico e caracterização anatomopatológica da peritonite infecciosa felina em gatos**. 2018. 60 f. Dissertação (Mestrado em Patologia Integrada e Translacional) - Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental e Ambiental, Universidade Paulista, São Paulo, 2018.

MAZZOTTI, G. A. Doenças do trato urinário caudal dos felinos - DTUCaF. *In:* MAZZOTTI, G. A.; ROZA, M. R. **Medicina felina essencial**: guia prático. Curitiba: Equalis, 2016, p. 203-206.

MINUZZO, T. *et al.* Hipoplasia renal bilateral em felino. **Ciência Animal**, v. 31, n. 3, p. 172-180, 2021.

MORAIS, G. B. **Caracterização morfológica e ultraestrutural de lesões fibróticas em rins de gatos com doença renal crônica**. 2017. 102 f. Tese (Doutorado em Reprodução e Sanidade Animal) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Estadual do Ceará, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2017.

MUNIZ, I. M.; ANDRADE, E. R.; VOIGT, P. R. Primary renal lymphoma in domestic cat (*Felis catus*): case report. **Veterinária e Zootecnia**, v. 24, n. 1, p. 120-124, 2017.

NIKOUSEFAT, Z. *et al.* Obstructive bacterial cystitis following cystotomy in a Persian cat. **Veterinary Research Forum**, v. 9, n. 2, p. 199-203, 2018.

OLIVEIRA, T. E. S.; DI SANTIS, G. W.; HEADLEY, S. A. Epidemiological data and a score-based study of renal, hepatic and cerebral lesions in feline infectious peritonitis. **Semina Ciências Agrárias**, v. 38, n. 5, p. 3133-3143, 2017.

PARANHOS, L. C. A. *et al.* Apresentação atípica e aspectos ultrassonográficos da doença renal policística felina em gato senil - relato de caso. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, v. 4, n. 3, p. 3593-3606, 2021.

PAZ, J. E. G. *et al.* Bilateral ureterolithiasis in a 7-month-old cat. **Ciência Rural**, v. 51, n. 7, p. 1-4, 2021.

PEREIRA, M. L.; POPP, P.; CÉSAR, J. R. F. Ureterolitíase bilateral associada a doença renal crônica em felino: relato de caso. **Science and Animal Health**, v. 7, n. 3, p. 180-188, 2020.

PORTELA, M. E. P. **Doença do trato urinário inferior de felinos**: revisão de literatura. 2016. 30 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina Veterinária), Centro Universitário de Formigas, Formigas, 2016.

REECE, W. O. Sistema renal: estruturas e funções. *In:* REECE, W. O. **Dukes**: fisiologia dos animais domésticos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p. 361-380.

SAMPAIO, K. O. *et al.* Obstrução uretral em gatos. **Veterinária e Zootecnia**, v. 27, n. 1, p. 1–12, 2020.

SANTOS, A.; FLORES, M. M. Renal toxic disease in a cat. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 14, n. 2, p. 142-144, 2021.

SAPIN, C. F. **Patologias do sistema urinário de cães e gatos**. 2016. 71 f. Dissertação (Mestrado em Sanidade Animal) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária da Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2016.

SCHERK, M.; LITTLE, S. E. Distúrbios do trato urinário. *In:* LITTLE, S. E. **O gato**: medicina interna. Rio de Janeiro: Roca, 2015. p. 1342-1451.

SEITZ, M. A.; BURKITT-CREEDON, J. M.; DROBATZ, K. J. Evaluation for association between indwelling urethral catheter placement and risk of recurrent urethral obstruction in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 252, n. 12, p. 1509-1520, 2018.

SERAKIDES, R.; SILVA, J. F. Sistema urinário. *In:* SANTOS, R. L; ALESSI, A. C. **Patologia veterinária**. Rio de Janeiro: Roca, 2016. p. 460-532.

SILVA, A. S. da *et al.* Obstrução uretral em gata. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 46, n. 1, p. 286-290, 2018.

TEI, M. *et al.* Variation of amino acid sequences of serum amyloid a (SAA) and immunohistochemical analysis of amyloid a (AA) in Japanese domestic cats. **The Journal of Veterinary Medicinal Science**, v. 80, n. 1, p. 164-172, 2018.

TOGNI, M. *et al.* Causas de morte e razões para eutanásia em gatos na Região Central do Rio Grande do Sul (1964-2013). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n. 4, p. 741-750, 2018.

TORRES, S. S. Choque hipovolêmico por ruptura espontânea de átrio esquerdo em um felino: relato de caso. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 7, p. 1-6, 2022.

VILELA, L. S. *et al.* Implicação da glomerulonefrite na fisiologia renal de cães e gatos: uma revisão de literatura. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 20, n. 1, p. 1-7, 2022.

XAVIER JÚNIOR, F. A. F. *et al.* A cistite idiopática felina: o que devemos saber. **Ciência Animal**, v. 1, n. 29, p. 63-82, 2019a.

XAVIER JÚNIOR, F. A. F. *et al*. Doença renal aguda em gatos: conquistas e desafios. **Medicina Veterinária (UFRPE)**, v. 13, n. 3, p. 352-361, 2019b.

Capítulo 5

Neoplasias mamárias em cadelas: uma abordagem dos principais tipos, diagnósticos e tratamentos na medicina veterinária

Daniely Martins Silva [1]
Maria Luíza Fiorido Siqueira [2]
Jankerle Neves Boeloni [3]
Leonardo Oliveira Trivilin [4]
Márcio Phillip Andrade Correia [5]
Thaís Gonçalves Tavares [6]

[1] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: silva.danielym@gmail.com
[2] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: ml.fioridos@gmail.com
[3] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: jankerle@gmail.com
[4] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: leotrivilin@gmail.com
[5] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: phillipandradec@outlook.com
[6] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: thastavares@yahoo.com.br

1 INTRODUÇÃO

Os tumores mamários são o segundo tipo tumoral mais comum em cães e o tipo de neoplasia mais frequente em cadelas, configurando cerca de 50 a 70% de todas as neoplasias que acometem essa espécie, sendo sua incidência três vezes maior que em mulheres (GREGHI *et al*., 2021; NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016). Estima-se que pelo menos metade das neoplasias mamárias caninas são malignas e metástases ocorrem em cerca de 25 a 50% dos casos (KASPER, 2015).

A escolha pelo tratamento dos tumores mamários depende do estágio de desenvolvimento do tumor, do tipo histológico e do estadiamento clínico. As terapias mais utilizadas são: excisão cirúrgica, quimioterapia, radioterapia, imunoterapia ou a combinação de uma ou mais dessas terapias (SOARES, 2015). Mesmo com a variedade de tratamentos, a terapia mais efetiva para controle da doença localizada é a exérese do tumor com margem cirúrgica, sendo essa a melhor maneira de alcançar a cura, com exceção do carcinoma inflamatório (ESTRALIOTO; CONTI, 2019).

Sendo assim, o presente capítulo tem como objetivo ressaltar a importância do diagnóstico e tratamento precoce das neoplasias mamárias, bem como destacar a relevância do estadiamento e tratamento assertivo dos neoplasmas mamários.

2 NEOPLASIAS MAMÁRIAS

2.1 DEFINIÇÃO

As neoplasias mamárias são definidas como proliferações progressivas, não funcionais e compostas por células que não respondem adequadamente a mecanismos que controlam o crescimento celular (PEREIRA *et al*., 2019). De acordo com Kasper (2015), as neoplasias mamárias, também chamadas de neoplasmas mamários, possuem parênquima e estroma, sendo seu parênquima composto por células neoplásicas e seu estroma constituído por tecido conjuntivo, vasos sanguíneos e linfáticos.

Segundo Nardi, Ferreira e Assunção (2016), são as fêmeas de meia idade a idosas as mais acometidas pela neoplasia mamária, normalmente entre 7 e 12 anos. Porém, a idade de ocorrência da doença pode variar com o tempo de vida das raças caninas, sendo que cães de grande porte podem cursar a doença com idades mais jovens do que cães de pequeno porte. Em machos o risco de desenvolvimento de neoplasia mamária é bem inferior, sendo cerca de 1%.

Geralmente, no momento do diagnóstico, as cadelas com tumores mamários estão clinicamente saudáveis e os tumores são facilmente identificados por um profissional durante o exame físico (ESTRALIOTO; CONTI, 2019). Cadelas não castradas e idosas, por apresentarem maior risco de desenvolvimento de neoplasia mamária, devem ser examinadas com uma atenção maior (NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016).

Segundo Estralioto e Conti (2019), os tumores podem se apresentar, no exame físico, como nódulos circunscritos e bem delimitados, podendo variar de pequenos a grandes nódulos, podem apresentar formas irregulares, serem ulcerados e com diferentes graus de mobilidade e aderência. Clinicamente, os tumores benignos normalmente são pequenos, sendo menores que 3 cm, tem crescimento lento, são firmes à palpação e bem circunscritos, enquanto tumores malignos tendem a ser maiores, podem ser irregulares, apresentarem ulcerações cutâneas e aderência a planos musculares profundos, além de apresentarem rápido crescimento, podendo ser invasivos e afetar outros órgãos (NARDI, 2016, 2017). Alguns tumores, principalmente os de crescimento rápido, podem apresentar ulcerações, onde pode ocorrer contaminação bacteriana secundária e evoluir para áreas de necrose (ESTRALIOTO; CONTI, 2019).

As mamas abdominais caudais e inguinais, por possuírem maior quantidade de parênquima mamário sofrem mais alterações proliferativas em resposta aos hormônios ovarianos, desse modo são as glândulas mais acometidas pelos tumores mamários. A evolução clínica do paciente é determinada pelos tumores com piores prognósticos (NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016).

Clinicamente, o paciente pode apresentar à palpação dor intensa, endurecimento e espessamento da região, além disso, uma inflamação local e edema podem ser observados, tais características podem acometer as mamas uni ou bilateralmente. No momento na avaliação física, se faz importante a palpação de todas as mamas de maneira criteriosa, uma vez que tumores pequenos, com menos de 0,5 cm, são de difícil detecção, principalmente nas mamas abdominais caudais e inguinais (ESTRALIOTO; CONTI, 2019).

Normalmente, em cães saudáveis, um a três vasos linfáticos principais drenam cada glândula mamária para o linfonodo superficial mais próximo. Porém, essa drenagem pode ser alterada quando ocorre a neoplasia mamária nas glândulas (Tabela 1). Cães com carcinomas mamários podem ter conexões anormais das glândulas caudais neoplásicas, além do risco de ocorrer metástase para o linfonodo poplíteo (GOLDSCHMIDT; PEÑA; ZAPPULLI, 2017).

Tabela 1 – Drenagem normal e neoplásica de tumores de mama em cadelas.

Glândula mamária	Drenagem linfática normal	Drenagem linfática neoplásica
M1 (torácica cranial)	Linfonodo axilar	Linfonodo axilar e esternal
M2 (torácica caudal)	Linfonodo axilar	Linfonodo axilar e esternal
M3 (abdominal cranial)	Linfonodo axilar e inguinal superficial	Linfonodo axilar, inguinal superficial e ilíaco medial.
M4 (abdominal caudal)	Linfonodo inguinal superficial	Linfonodo inguinal superficial e axilar
M5 (inguinal)	Linfonodo inguinal superficial	Linfonodo inguinal superficial, poplíteo, linfáticos mediais da coxa

Fonte: Adaptado de Camargo (2021).

Múltiplos fatores estão envolvidos na etiologia das neoplasias mamárias, tais como a ação genética, hormonal, nutricional e ambiental sobre o animal durante toda sua vida. Sendo que os fatores mais comumente envolvidos na origem dos neoplasmas mamários são a ação hormonal e a senilidade, sendo considerada uma neoplasia hormônio-dependente (DAMASCENO, 2012; SILVA *et al*., 2021).

De acordo com Kasper (2015), alguns fatores, que podem variar conforme o tipo de neoplasma, estão relacionados ao processo de aparecimento e crescimento tumoral. Dentre eles pode-se citar o grau de diferenciação celular, a taxa de crescimento, o tipo de invasão local e a capacidade de originar metástases. Conforme suas características histológicas, as neoplasias mamárias são classificadas em malignas e benignas.

O processo de carcinogênese geralmente é causado por mutação ou ativação anormal dos genes que controlam o crescimento celular, que resulta em modificações gradativas nas células (ANDRADE, 2017). Tais mutações podem ser herdadas ou adquiridas decorrentes de processos endógenos ou de exposição a fatores ambientais como radiações ionizantes, determinadas substâncias químicas e vírus oncogênicos (MALATESTA, 2015).

O processo de carcinogênese ocorre em algumas etapas, sendo elas: iniciação, promoção e progressão. No estágio de iniciação ocorre o efeito dos agentes carcinogênicos, o que promove a mutação, porém essa mutação não é suficiente para formar o tumor, assim, as células continuam sofrendo alterações, ocorrendo então o segundo estágio, a promoção. No estágio de promoção, as células geneticamente modificadas sofrem efeito dos agentes cancerígenos, os quais oferecem malignidade às células de forma lenta e gradual. Na fase de progressão, as células modificadas apresentam autonomia para proliferar e reforçam o potencial de

malignidade celular, causando invasão, destruição de tecidos e metástase, levando a doença clínica (MALATESTA, 2015; SOARES, 2015).

Segundo Andrade (2017), tanto hormônios endógenos quanto exógenos tem capacidade de estimular a proliferação celular, desencadeando alterações genéticas e consequentemente carcinogênese. Os principais hormônios envolvidos no desenvolvimento das neoplasias mamárias em cadelas são o estrógeno, a progesterona, a prolactina e o hormônio de crescimento (SOARES, 2015).

A administração exógena de progesterona em cães gera uma estimulação da síntese de hormônio do crescimento na glândula mamária e proliferação lóbulo-alveolar desencadeando uma hiperplasia de elementos mioepiteliais e secretórios, levando a formação de nódulos benignos em animais jovens. Se o tecido mamário for exposto constantemente à progesterona exógena pode sofrer metaplasia maligna (SOARES, 2015).

A pseudociese, causada pela persistência de um corpo lúteo metaéstrico, pode desencadear sinais clínicos em algumas cadelas, como produção excessiva de leite e mudanças comportamentais. Esses animais geralmente apresentam crescimento de alvéolos glandulares mamários e proliferação de células mioepiteliais (MALATESTA, 2015). Em pseudocieses recorrentes ou que ocorrem após a lactação, os níveis de prolactina estão elevados, o que causa retenção láctea e predispõe as cadelas a formação de neoplasias mamárias (SOARES, 2015).

As neoplasias mamárias são classificadas de acordo com suas características histológicas em malignas e benignas, sendo que as neoplasias benignas são bem delimitadas e crescimento lento, enquanto as malignas têm crescimento rápido e são infiltrativas (PEREIRA *et al*., 2019).

2.2 BENIGNAS

As neoplasias benignas apresentam células semelhantes às que as de sua origem, crescimento lento e expansivo, limites bem definidos, pois possuem pseudocápsula, e não dão origem a metástases. São classificados em tumores mistos, adenomas ou tumores mesenquimatosos (KASPER, 2015).

Os tumores mistos são as neoplasias benignas mais frequentes da glândula mamária de cadelas. Esses tumores apresentam um padrão histológico complexo, sendo composto por elementos epiteliais, mioepiteliais e mesenquimais, como cartilagem, osso e gordura, em combinação com tecido conjuntivo fibroso. Em média, esses tumores acometem cadelas com

oito anos de idade, variando entre três e 14 anos. Os tumores mistos benignos podem sofrer transformação maligna epitelial, originando principalmente carcinomas em tumores mistos (CASSALI *et al*., 2017; DAMASCENO, 2012).

Os adenomas podem ser divididos em simples, complexos e basaloides. Em geral, macroscopicamente, os adenomas são lesões circunscritas e sólidas, mas podem conter cistos disseminados (ALVES, 2016).

Os adenomas simples são originados das glândulas, sendo formados pela proliferação benigna de um dos componentes epiteliais (epitelial luminal ou mioepitelial) das glândulas mamárias e ocorrem raramente nos cães. Macroscopicamente são lesões nodulares não infiltrativas e bem delimitadas (ANDRADE, 2017).

Os adenomas complexos, ou adenomioepiteliomas, ocorrem com frequência em cães. Ambos os elementos epiteliais constituem esse neoplasma e são tumores formados por células fusiformes, normalmente dispostas em padrão sólido e feixes curtos. As células apresentam uma pequena quantidade de citoplasma, núcleo hipocromático de formato arredondado e bordas pouco demarcadas (ANDRADE, 2017). O diagnóstico histopatológico para este tumor tem como base a presença de cápsula, ausência de necrose e atipia, além de baixa atividade mitótica (CASSALI *et al*., 2011).

O adenoma basaloide é uma massa neoplásica constituída por cordões e aglomerados de células epiteliais basaloides monomórficas. Nesse tumor ocorre a formação de duas fileiras celulares distintas, uma luminal e outra basal. Esse tipo de tumor é geralmente pequeno, bem circunscrito e não desenvolve metástase (ANDRADE, 2017).

Quanto aos demais tumores benignos podem-se citar o fibroadenoma e o papiloma ductal. O fibroadenoma é relativamente comum em cadelas e é caracterizado pela proliferação de células epiteliais e estromais fibroblásticas, podendo haver também células mioepiteliais. A presença de células mioepiteliais pode dificultar o diagnóstico diferencial com adenomas complexos (ANDRADE, 2017). No padrão histológico de proliferação celular podem apresentar baixa ou alta celularidade (CASSALI *et al*., 2011). Quanto ao papiloma ductal, este consiste em uma massa ramificada ou lobulada onde células do componente epitelial proliferam de forma organizada no interior de ductos distendidos em um eixo fibrovascular. Tem padrão de crescimento arborescente ou papilar e também pode ser chamado de adenoma papilar intraductal. Possui atipia celular e taxas mitóticas mínimas (ANDRADE, 2017; CASSALI *et. al.*, 2011).

2.3 MALIGNAS

As neoplasias malignas são pouco diferenciadas ou indiferenciadas, apresentam crescimento rápido e infiltrativo e originam metástases. Neoplasmas com crescimento rápido do parênquima sem desenvolvimento do estroma podem ter processos como degeneração, necrose e hemorragia (KASPER, 2015). Aproximadamente 70% das neoplasias mamárias caninas são malignas e o tipo histológico mais comum é o carcinoma em suas diferentes manifestações (ESTRALIOTO; CONTI, 2019).

De acordo com a classificação dos tumores mamários de Cassali *et al.* (2020), os tumores malignos são divididos basicamente em carcinomas, neoplasias mioepiteliais e sarcomas, sendo todos eles subdivididos. Os carcinomas mamários são as neoplasias mais comuns em cadelas e frequentemente desenvolvem metástases (SILVA, 2018). As neoplasias mamárias podem ser classificadas quanto a formação de metástases, sendo elas: regional, nos linfonodos regionais, ou à distância, ocorrendo por via linfática ou sanguínea. A metástase à distância pode ocorrer primeiro no pulmão, seguidamente em linfonodos cervicais superficiais, esternais ou inguinais profundos e/ou em tecido hepático, renal e, menos frequentemente, em tecido ósseo, cardíaco ou tegumentar (ALVES, 2016).

Os carcinomas *in situ*, também denominado carcinoma não invasivo, se apresentam macroscopicamente como um ou mais nódulos bem delimitados e microscopicamente por células tumorais que não se infiltram através da membrana basal subepitelial e não envolvem o tecido mamário adjacente. Geralmente crescem em túbulos ou lóbulos pré-existentes, em cistos ou ductos dilatados (ANDRADE, 2017).

Um tumor relativamente comum na cadela é o carcinoma complexo, o qual é caracterizado por crescimento expansivo e lobulado, e rara invasão linfática. Esse tumor é composto por um componente mioepitelial benigno e componente epitelial maligno, os quais são suportados por um estroma fibrovascular (ANDRADE, 2017). O diagnóstico diferencial entre o carcinoma complexo altamente diferenciado e o adenoma complexo é normalmente difícil, porém baseia-se em indicativos de malignidade como ausência de cápsula, alta celularidade, crescimento infiltrativo, focos de necrose, alto índice mitótico e pleomorfismo do componente epitelial (ANDRADE, 2017; CASSALI *et al*., 2011).

Os carcinomas simples são formados por um único tipo celular, sendo semelhantes às células epiteliais luminais ou às células mioepiteliais do tecido mamário. Possuem alta tendência de se propagar pelas vias linfática e hematógena, além de ter probabilidade superior

a 50% de infiltração nos tecidos adjacentes. Devido a fatores como arquitetura de crescimento das células neoplásicas, grau de diferenciação e comportamento biológico, o carcinoma simples pode ser classificado em: carcinoma tubular, carcinoma túbulo-papilar, carcinoma cisto-papilar, carcinoma sólido, comedocarcinoma, carcinoma cribiforme e carcinoma anaplásico (ANDRADE, 2017).

Uma neoplasia mamária muito frequente em cadelas é o carcinoma em tumor misto, o qual exibe um padrão histológico complexo, que abrange componentes de origem epitelial e mesenquimal. Sendo o componente epitelial maligno e o componente mesenquimal, que pode ser formado por tecido cartilaginoso, ósseo ou adiposo, benigno. As células epiteliais malignas exibem crescimento infiltrativo com frequência, que pode ser identificado pela perda de continuidade da camada mioepitelial, associada a aglomerados celulares invadindo o estroma. Esse tipo de neoplasia pode ser resultante de uma evolução maligna de lesões benignas pré-existentes, sendo que no exame histopatológico é possível observar a existência de tecido não-neoplásico sendo invadido pela proliferação carcinomatosa (ANDRADE, 2017; CASSALI *et al*., 2011).

Segundo a classificação de Cassali *et al.* (2020), os tipos especiais de carcinomas são divididos em: carcinoma micropapilar, carcinoma lobular pleomórfico, carcinoma secretório, carcinoma mucinoso, carcinoma rico em lipídeos, carcinoma rico em glicogênio, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células fusiformes e carcinoma com diferenciação sebácea.

Os sarcomas são tumores malignos de tecidos mesenquimais e correspondem a cerca de 10 a 15% das neoplasias mamárias em cães. Macroscopicamente, são tumores bem definidos e firmes à palpação. O prognóstico geralmente é desfavorável, uma vez que os sarcomas têm alta tendência a recidivar e a formar metástases para linfonodos regionais e pulmões (ANDRADE, 2017). Os tipos histológicos classificados por Cassali *et al.* (2020) são: fibrossarcoma, osteossarcoma, carcinossarcoma, sarcoma em tumor misto, condrossarcoma, lipossarcoma, hemangiossarcoma e sarcoma filoide. Sendo que os sarcomas mais comuns são o fibrossarcoma e o osteossarcoma e a ocorrência de condrossarcomas e lipossarcomas é rara (ANDRADE, 2017).

Um outro subtipo de neoplasia maligna existente é o carcinoma inflamatório mamário, o qual é assim nomeado, pois a aparência clínica inicial da lesão se assemelha a um processo inflamatório da pele ou da glândula mamária. É um tumor incomum, porém quando ocorre é agressivo, tornando seu prognóstico desfavorável (CASSALI *et al*., 2011).

Esse tumor pode ser oriundo de qualquer tipo de carcinoma mamário, o qual estará associado a uma intensa reação inflamatória e à presença de êmbolos tumorais em vasos

linfáticos na derme (NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016). Frequentemente observa-se sinais de dor aguda, edema das glândulas mamárias, eritema, endurecimento e espessamento da região acometida, podendo afetar uma ou ambas as cadeias mamárias. Inicialmente os sinais desse tumor se assemelham a mastite, abscesso mamário ou à dermatite, sendo importante a realização do diagnóstico diferencial (CASSALI *et al*., 2011; NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016). Pode ocorrer linfedema em um ou em ambos os membros pélvicos devido a obstrução dos vasos linfáticos. O diagnóstico dessa neoplasia baseia-se nos achados do exame clínico e histopatológico (NARDI, 2016). A sobrevida média dos animais diagnosticados com esse tumor é de 60 dias após o diagnóstico (SOARES, 2015).

Essa neoplasia apresenta rápida evolução e frequentemente observa-se metástase, as quais ocorrem principalmente em linfonodos inguinais e ilíacos, pulmão, fígado, rim e nos ossos, sendo esse último com menor frequência (NARDI, 2016).

O tratamento cirúrgico não é indicado para esse tipo de neoplasia, uma vez que é muito difícil a retirada de todos os tecidos afetados e podem ocorrer recidivas em poucas semanas ou meses. Além disso, os animais podem desenvolver síndromes paraneoplásicas, sendo que a mais comum é a coagulação intravascular disseminada (CID) (SÁ; REPETTI, 2011). Sendo assim, o tratamento de tal neoplasia consiste no controle da dor e quimioterapia antineoplásica com protocolos que combinam doxorrubicina e ciclosfosfamida ou que empregam cisplatina como agente único. Outra opção terapêutica consiste no uso de inibidores de COX-2, uma vez que a alta expressão dessa enzima foi verificada, através de estudos, em carcinomas inflamatórios. Experimentos relataram que pacientes tratados com Piroxicam obtiveram melhora clínica, com aumento da qualidade de vida e do tempo de sobrevida quando comparados a animais tratados apenas com protocolo quimioterápico tradiconal (CASSALI *et al.*, 2011; NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016; SÁ; REPETTI, 2011).

2.4 FATORES PREDISPONENTES

De acordo com Silva *et al.* (2021), fatores exógenos e endógenos influenciam a capacidade de resposta do sistema imune do animal contra a produção de células neoplásicas. Vários fatores estão envolvidos na origem de neoplasmas mamários, como ação genética, hormonal, nutricional e ambiental sobre os animais ao longo da vida, sendo que os mais frequentes são a ação hormonal e a idade avançada.

Quanto à idade, cadelas de meia idade a idosas apresentam uma maior incidência de desenvolvimento de neoplasias mamárias malignas, principalmente animais com idades entre 7 e 12 anos (ESTRALIOTO; CONTI, 2019), enquanto em cadelas mais jovens a taxa de ocorrência é muito menor e em muitos casos trata-se de tumores benignos (CARVALHO, 2019; SILVA *et al*., 2021). Segundo Carvalho (2019), estudos demonstram que o diagnóstico de neoplasias malignas é mais frequente na média de idade de 9,5 anos, entretanto, na média de 8,5 anos o diagnóstico de neoplasias benignas é mais frequente.

Apesar de não haver predisposição racial, algumas raças são apontadas na literatura como raças mais acometidas, apesar de não haver um esclarecimento quanto aos componentes genéticos associados ao desenvolvimento do câncer nesses casos. Dentre as raças mais acometidas por essa neoplasia destacam-se: Poodle, Shih Tzu, Dachshund, Yorkshire Terrier, Maltês, Cocker Spaniel, Pastor Alemão, Boxer, Pointer, Fox Terrier, além de cães sem raça definida (NARDI, 2017). Além disso, algumas raças apresentam maior predisposição em desenvolver neoplasmas em idade precoce, por exemplo o Springer Spaniel que apresenta média de idade de 6,9 anos (CARVALHO, 2019). A presença frequente dos tumores mamários em determinadas raças pode indicar fator hereditário e susceptibilidade genética da neoplasia, sendo fator de risco importante (NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016).

Quanto ao fator alimentação, a obesidade foi apontada como um possível promotor da carcinogênese em cães, sendo que cadelas obesas entre os nove e onze meses de idade possuem risco maior de desenvolver tumores de mama na idade adulta que cadelas não obesas. Além disso, foi observado anteriormente que 91,3% dos animais com tumores de mama eram cadelas que foram alimentadas com comida caseira, todavia entre aquelas que não apresentavam tumor mamário apenas 10% foram alimentadas com comida caseira (ALVES, 2016).

A administração de progestágenos injetáveis para prevenção do estro em cadelas é considerado um fator de risco, uma vez que pode aumentar a incidência de tumores benignos e a incidência tardia de tumores malignos, além de levar o acometimento de neoplasias mamárias em cadelas mais jovens (NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016). Essa aplicação regular de progestágenos pode superestimular a proliferação de células da glândula mamária, levando assim a quadros de hiperplasia e desencadeando a formação de nódulos neoplásicos (SILVA *et al*., 2021).

Além dos fatores de risco mencionados, pode-se citar também as características morfológicas da lesão, as quais são associadas à evolução da lesão para malignidade. Dentre tais características tem-se o tamanho do tumor, estadiamento clínico, comportamento tumoral, tipo histopatológico e grau histomorfológico (CARVALHO, 2019).

O estadiamento clínico, ou sistema TNM (tumor, linfonodo e metástase), tem por objetivo estabelecer um prognóstico e determinar a abordagem terapêutica adequada para o paciente com neoplasia mamária. Com a utilização desse sistema são analisadas características como infiltração, extensão e disseminação da neoplasia (CAMARGO, 2021).

O sistema TNM (Quadro 1) foi estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para tumores mamários caninos e é norteado por três elementos de avaliação: tamanho (ou extensão) do tumor primário (T), envolvimento dos linfonodos regionais (N) e presença ou ausência de metástases à distância (M) (ANDRADE, 2017). Esse sistema possui cinco estádios, sendo que os estádios um, dois e três correspondem ao tamanho tumoral, o estádio quatro corresponde ao comprometimento dos linfonodos regionais e o estádio cinco refere-se às metástases à distância, independentemente do tamanho tumoral e da condição do linfonodo regional (NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016).

Quadro 1 – Classificação TNM para neoplasias mamárias de cadelas.

T – Tumor primário	
T_1	< 3 cm (diâmetro máximo)
T_2	3 a 5 cm (diâmetro máximo)
T_3	> 5 cm (diâmetro máximo)
N – Envolvimento de linfonodo regional	
N_0	Sem metástase (histologia ou citologia)
N_1	Metástase presente (histologia ou citologia)
M – Metástase à distância	
M_0	Nenhuma metástase à distância detectada
M_1	Metástase à distância detectada
Estádios	
I	T_1 N_0 M_0
II	T_2 N_0 M_0
III	T_3 N_0 M_0
IV	Qualquer T N_1 M_0
V	Qualquer T qualquer N M_1

Fonte: Adaptado de Cassali *et al.* (2020).

2.5 GRADUAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DAS NEOPLASIAS MAMÁRIAS

A graduação histopatológica das neoplasias mamárias é um método de avaliação do grau de diferenciação tumoral, essa avaliação baseia-se nas características morfológicas do tumor, sendo eles o índice de formação tubular, pleomorfismo nuclear e contagem mitótica (CARVALHO, 2019). Os graus histológicos encontram-se em ordem crescente de anaplasia e são considerados importantes fatores prognósticos independentes no câncer primário de mama (MALATESTA, 2015). Esses graus são obtidos a partir da soma de escores dos parâmetros morfológicos avaliados e são divididos em grau I, grau II ou grau III. O grau de malignidade sempre deve ser avaliado pela somatória das características, pois apresenta um significativo valor prognóstico nos pacientes, uma vez que se avaliados individualmente não são indicativos de prognóstico (CARVALHO, 2019).

2.6 DIAGNÓSTICO

O tratamento das neoplasias mamárias começa no diagnóstico e o primeiro passo para diagnosticar tais neoplasmas consiste no exame minucioso das mamas de ambas as cadeias mamárias, o qual também avalia recidivas ou aparecimento de novos tumores (NARDI, 2016). Além disso, o histórico clínico detalhado e características macroscópicas como tamanho, tempo de crescimento e evolução, ulceração, aderência à pele e tecidos subjacentes, são critérios que podem auxiliar na definição de malignidade da neoplasia (SOARES, 2015).

O exame citológico é considerado um método auxiliar de diagnóstico e deve ser realizado em tumores e linfonodos regionais para investigação de metástases, bem como para exclusão de diagnósticos diferenciais como mastite, lipoma, mastocitoma e outras neoplasias cutâneas (NARDI, 2016; SOARES, 2015). Entretanto, se houver inflamação no esfregaço, a citologia se mostra como um fator negativo para o diagnóstico, uma vez que a inflamação pode mascarar a verdadeira etiologia neoplásica da massa, sobretudo no diagnóstico diferencial com o carcinoma inflamatório (SOARES, 2015).

O diagnóstico definitivo é feito pela avaliação histopatológica, uma vez que possibilita a caracterização microscópica do tumor, além de permitir que o patologista avalie se há infiltração de células neoplásicas em tecidos adjacentes à lesão, obtenha detalhes histomorfológicos como a presença ou ausência de pleomorfismo e grau de diferenciação celular, índice mitótico e a presença ou ausência de necrose. Desse modo, as características

histopatológicas da lesão revelam diferentes tipos de comportamento biológico, incluindo o tipo histológico como um dos fatores prognósticos (CARVALHO, 2019).

A classificação histológica mais utilizada por patologistas veterinários para classificação dos tumores em animais domésticos foi publicada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) no ano de 1999, sendo a edição mais recente publicada em 2002 (CARVALHO, 2019). Porém, existem diferentes e mais recentes propostas de classificação histológica de tumores mamários caninos, como por exemplo as publicadas por Goldschmidt, Peña e Zappulli, 2017; Cassali *et al.* em 2011, 2014 e 2018.

O exame radiográfico em três projeções (lateral direita e esquerda e ventrodorsal) bem como a ultrassonografia abdominal são importantes para detecção de metástases à distância em pulmão, linfonodos torácicos e órgãos abdominais, além de determinar o estadiamento clínico (NARDI, 2016, 2017). Além disso, sempre que possível, pode ser realizada a tomografia computadorizada para o diagnóstico precoce de nódulos pulmonares menores que 6 mm, visto que o exame radiográfico normalmente não os detecta (NARDI, 2016).

Vale lembrar que o diagnóstico precoce das neoplasias mamárias tem grande relevância para um melhor manejo do tumor e geralmente tem prognóstico favorável (SOARES, 2015).

2.7 TRATAMENTO DAS NEOPLASIAS MAMÁRIAS

O tipo de tratamento utilizado depende do estágio de desenvolvimento da neoplasia, do tipo histológico e do estadiamento clínico, sendo que esse tratamento pode ser clínico e/ou cirúrgico. Os tratamentos mais utilizados incluem a excisão cirúrgica, quimioterapia, radioterapia, imunoterapia ou uma combinação dessas terapias (SOARES, 2015).

A remoção cirúrgica é o tratamento de eleição das neoplasias mamárias, sendo o método que apresenta melhor controle local da doença, com exceção do carcinoma inflamatório (ESTRALIOTO; CONTI, 2019), como citado anteriormente. A escolha da técnica cirúrgica a ser utilizada deve ser realizada de maneira individual para cada paciente e deve ser baseada no estadiamento do paciente, drenagem linfática e localização tumoral, além da presença ou não de aderência e fixação a tecidos adjacentes, número total de lesões e probabilidade de atingir controle local do tumor. A extirpação completa das massas tumorais com margens livres de tecido neoplásico utilizando uma técnica mais simples deve ser levada em consideração como principal objetivo da cirurgia oncológica (ESTRALIOTO; CONTI, 2019; NARDI, 2016). As abordagens cirúrgicas são divididas em: lumpectomia (ou nodulectomia), mastectomia simples,

mastectomia unilateral (remoção completa de uma cadeia mamária), mastectomia regional (remoção parcial de uma cadeia mamária) e mastectomia bilateral (remoção completa de ambas as cadeias mamárias) (NARDI, 2016, 2017).

A escolha da técnica cirúrgica mais adequada em cadelas é discutível, uma vez que se houver a excisão completa do tecido neoplásico o objetivo da cirurgia será alcançado, independentemente do tipo de técnica escolhido. Porém, a mastectomia radical (uni ou bilateral) pode ser adotada como uma medida preventiva, visando diminuir a ocorrência de novos tumores mamários, uma vez que é frequente a ocorrência de múltiplos tumores em cadelas (NARDI, 2017).

O sistema linfático é o principal meio para que ocorram metástases dos tumores malignos das glândulas mamárias, então, no ato cirúrgico é importante a excisão dos linfonodos regionais para controle de possíveis metástases e para definição do prognóstico pela análise histopatológica (SILVA, 2018). Para facilitar o mapeamento da drenagem linfática e a remoção do linfonodo sentinela, algumas técnicas podem ser utilizadas, como o uso de corantes. Em cães, o azul de metileno a 1% é frequentemente utilizado e deve ser aplicado na região peritumoral, por via intradérmica, em torno de 30 minutos antes da remoção do linfonodo (NARDI, 2016).

O tratamento quimioterápico adjuvante é recomendado na prevenção e retardo de recidivas e metástases e também em tipos histológicos mais agressivos, mesmo com ausência de metástase como o carcinoma sólido, anaplásico e micropapilar, carcinossarcoma e sarcomas mamários (osteossarcoma, condrossarcoma, fibrossarcoma e hemangiossarcoma), ou seja, tumores que estão relacionados a um prognóstico ruim a reservado (NARDI, 2016; SILVA, 2018). Entretanto, a real eficácia da quimioterapia como modalidade terapêutica ainda é desconhecida, devido a poucos estudos nesse assunto, falta de resultados satisfatórios, elevado custo associado a heterogeneidade de tumores (SOARES, 2015). Os protocolos quimioterápicos propostos na literatura consistem na administração de 5-fluoracil e ciclofosfamida, doxorrubicina como agente único, doxorrubicina associada a ciclofosfamida ou a carboplatina, carboplatina como agente único e gencitabina associada a carboplatina (NARDI, 2016).

O tratamento com agentes quimioterápicos únicos tem menor eficácia quando comparados a tratamentos com múltiplos agentes e terapias que promovam as defesas antitumorais do hospedeiro (CASSALI *et al*., 2017). A associação entre doxorrubicina e ciclofosfamida é a mais descrita na literatura e associada a maior sobrevida dos pacientes, porém mais estudos são necessários (SILVA, 2018).

Os protocolos de quimioterapia metronômica se baseiam no emprego de drogas antineoplásicas, as quais são tradicionalmente usadas na quimioterapia convencional, administradas oralmente, em baixas doses, em intervalos curtos e regulares. O baixo custo, facilidade de administração, permanência hospitalar mais curta e efeitos colaterais reduzidos são importantes vantagens deste protocolo terapêutico (CASSALI *et al*., 2017).

Alguns estudos demonstram o aumento da enzima COX-2 em tumores mamários caninos e associam sua expressão com tumores mais agressivos e de pior prognóstico (NARDI, 2016). A expressão da enzima COX-2 nos processos neoplásicos está relacionada a progressão tumoral, uma vez que essa enzima e seus produtos inibem a apoptose, diminuem a adesão celular, destroem a membrana basal, induzem proliferação celular, favorecem a angiogênese e mantém a resposta inflamatória que contribui para a carcinogênese (SILVA, 2018). Sendo assim, acredita-se que cadelas podem ser tratadas com inibidores de COX-2, sendo esse tratamento associado ou não à quimioterapia (NARDI, 2016). Neste sentido, foi descrito que o tratamento com inibidores de COX-2 em carcinomas inflamatórios gera melhora nos sinais clínicos e na sobrevida dos pacientes (NARDI, 2017).

A imunoterapia, assim como a radioterapia e o uso de inibidores de tirosina quinase, como tratamento das neoplasias mamárias caninas são ramos que necessitam de mais estudos (NARDI, 2017; SOARES, 2015).

O tratamento da dor oncológica em pacientes é de extrema importância, uma vez que a dor produz efeitos sistêmicos negativos sobre a homeostase e podem causar alterações nos sistemas cardiovascular, imunológico, respiratório e gastrointestinal. Essas alterações causam impacto negativo no tempo de sobrevida e na resposta ao tratamento, além de diminuir a qualidade de vida dos pacientes (NARDI, 2017).

Devido à complexidade no desenvolvimento do processo tumoral, as condutas terapêuticas disponíveis devem ser constantes alvos de estudos e atualizações para melhor recomendação de tratamento (SOARES, 2015). Exames complementares como imunohistoquímica são importantes para melhorar a orientação em relação aos tratamentos complementares. Cães castrados com tumores positivos para receptores hormonais, por exemplo, podem ser submetidos a tratamento com tamoxifeno (0,8 mg/kg). Além disso, na imunohistoquímica é possível avaliar a expressão de COX-2 no tumor, para assim, quando aumentada (escore > 6) utilizar inibidores como o firocoxib. Há ainda, outros marcadores que podem ser aplicados para tumor de mama a fim de predizer de forma mais fidedigna o prognóstico do caso (CASSALI *et al.*, 2011).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As neoplasias mamárias caninas têm grande importância na área da medicina veterinária, uma vez que são o segundo tipo tumoral mais comum em cães, sendo o tipo neoplásico que mais acomete fêmeas caninas. Assim, seu diagnóstico precoce é indispensável para um prognóstico favorável.

A retirada cirúrgica dos tumores mamários ainda é o tratamento mais eficaz nesse tipo de neoplasia. De acordo com os dados levantados para o presente trabalho, os tumores mais comuns são os múltiplos e o subtipo carcinoma, sendo esses com indicação de excisão cirúrgica.

Vale ressaltar a importância da orientação, feita pelo médico veterinário, aos proprietários acerca da não administração de hormônios a fim de evitar prenhez indesejada, bem como a busca da castração em tempo adequado para evitar a formação de possíveis tumores mamários, os quais podem levar ao sofrimento animal e possível óbito.

4 AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES) EDITAL FAPES Nº 11/2021 - Programa de Capacitação de Recursos Humanos na Pós-Graduação - Mestrado (PROCAP 2022 – Mestrado) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), código de financiamento 001.

5 REFERÊNCIAS

ALVES, S. M. **Análise dos fatores predisponentes ao surgimento de tumor de mama em cadelas atendidas no HUV/UEMA.** 2016. 33 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina Veterinária) – Departamento das Clínicas Veterinárias, Centro de Ciências Agrárias, Universidade Estadual do Maranhão, São Luís, 2016.

ANDRADE, M. B. **Neoplasias mamárias em cadelas: estudo epidemiológico e expressão de HER-2 em carcinomas**. 2017. 99 f. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias) – Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinárias, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2017.

CAMARGO, J. F. **Linfonodo axilar acessório em cadelas, presença e posição anatômica utilizando ultrassom e o azul de metileno.** 2021. 30 f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia e Anestesiologia Veterinária) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2021.

CARVALHO, M. T. **Caracterização epidemiológica e histomorfológica de alterações mamárias caninas no município de Goiânia-GO.** 2019. 51 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2019.

CASSALI, G. D. *et. al*. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 4, n. 2, p. 153-180, 2011.

CASSALI, G. D. *et. al*. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 7, n. 2, p. 38-69, 2014.

CASSALI, G. D. *et. al*; Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 55, n. 2, p. 1-17, p. 129-136, 2018.

CASSALI, G. D. *et. al.* Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine and feline mammary tumors - 2019. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 13, n. 3, p. 555-574, 2020.

CASSALI, G. D. *et. al.* Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors: benign mixed tumors, carcinomas in mixed tumors and carcinosarcomas. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 10, n. 3, p.87- 99, 2017.

DAMASCENO, K. A. **Carcinomas em tumores mistos mamários caninos: expressão de versican e sua relação com invasão do estroma e com grau de diferenciação mioepitelial.** 2012. 113 f. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Programa de Pós-Graduação em Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012.

ESTRALIOTO, B. L. C. T.; CONTI, J. B. Câncer de mama em cadelas – atualidades do diagnóstico e prognóstico ao tratamento cirúrgico. **Enciclopédia Biosfera**, Centro Científico Conhecer. v. 16, n. 29, p. 444-463, 2019.

GOLDSCHMIDT, M. H.; PEÑA, L.; ZAPPULLI, V. Tumors of the mammary gland. *In:* MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animals**. 5. Ed., Raleigh: Wiley Blackwell, 2017. p. 723-765.

GREGHI, J. R. *et. al*. Thermographic evaluation of piroxicam's effect as an adjuvant treatment in canine mammary tumors. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 2, p. 1-7, 2021.

KASPER, P. N. **Aspectos evolutivos de neoplasmas mamários em cadelas nos diferentes tratamentos cirúrgicos: estudo retrospectivo**. 2015. 43 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2015.

MALATESTA, F. D. S. **Perfil da neoplasia mamária canina e sua relação com a poluição atmosférica.** 2015. 150 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Programa de Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

NARDI, A. B. **Atualidades sobre as neoplasias mamárias em cadelas e gatas**. Agener União, Saúde Animal, Boletim Pet, Jaboticabal, 2016. Disponível em: <https://s3-sa-east-1.amazonaws.com/vetsmart-contents/Documents/DC/AgenerUniao/Boletim_Pet_052016_Atualidades_NeoplasiaN_Mamarias_Cadelas_Gatas.pdf>. Acesso em: 04 Jul. 2022.

NARDI, A. B.; FERREIRA, T. M. M. R.; ASSUNÇÃO, K. A. 2016. Neoplasias mamárias. *In:* DALECK, C. R.; NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2. ed., Rio de Janeiro: Editora Roca, 2016. p. 726-756.

NARDI, A. B. **Tumores mamários em cadelas e gatas: Novas perspectivas e desafios.** Agener União, Saúde Animal, Boletim Pet, Jaboticabal, 2017. Disponível em: <https://s3-sa-east-1.amazonaws.com/vetsmart-contents/Documents/DC/AgenerUniao/Boletim_Pet_042017_Tumores_Mamarios_CCadela_Gatas.pdf>. Acesso em: 04 Jul. 2022.

PEREIRA, M. *et al*. Neoplasias mamárias em cães – revisão de literatura. **Revista Científica de Medicina Veterinária**, v. 1, n. 33, [s/p], 2019.

SÁ, S. S.; REPETTI, C. S. F. Carcinoma inflamatório mamário canino – revisão de literatura. **Acta Veterinária Brasílica**, v. 5, n. 1, p. 8-14, 2011.

SILVA, A. L. *et. al*. Prevalência de neoplasias mamárias em cadelas e gatas no hospital veterinário da Univasf em Petrolina. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, v. 4, n. 1, p. 258-266, 2021.

SILVA, T. C. **Análise dos tipos histológicos do câncer de mama em cadelas e sua correlação com o perfil de expressão de proteínas associadas ao prognóstico.** 2018. 120 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Programa de Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

SOARES, N. P. **Estudo de neoplasias mamárias de cadelas em Uberlândia e imunomarcação para ciclooxigenase 2**. 2015. 63 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2015.

Capítulo 6

Biomarcadores em neoplasia mamária canina

Tamires de Almeida Angelos [1]
Paula da Rocha Oliveira [2]
Jacyelli Sgranci Angelos [3]
Lívia Santos de Paula Freitas [4]
Ériko dos Santos Moreira de Oliveira [5]
Carolline Fernandes Silva Nascimento [6]
Anderson Barros Archanjo [7]
Leonardo Oliveira Trivilin [8]

[1] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: tamiressangelos@gmail.com
[2] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: paula.ro94@hotmail.com
[3] Instituto Federal do Espírito Santo, e-mail: jacysgranci@gmail.com
[4] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: liviasantosfreitas08@gmail.com
[5] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: erikosmoliveira@hotmail.com
[6] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: carollinefernandes00@gmail.com
[7] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: andersonarchanjo@gmail.com
[8] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: leotrivilin@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

Dentre as doenças que acometem cadelas, a neoplasia mamária canina apresenta alta prevalência, sendo preferencialmente diagnosticada em cadelas não castradas (VILHENA *et al*., 2019).

Mutações genéticas espontâneas e agentes patogênicos podem induzir o desenvolvimento da doença. Agentes carcinogênicos podem promover alterações no ciclo celular, acarretando assim, proliferação excessiva e falha no processo de morte celular (TEDARDI *et al*., 2016).

Alguns fatores presentes nos tumores mamários caninos (TMCs) quando comparados com o câncer humano revelaram semelhanças, como as características genômicas (KIM *et al*., 2020; LIU *et al*., 2014) e semelhanças clínicas (QUEIROGA *et al*., 2011), além dos tumores mamários malignos serem os mais encontrados em ambas as espécies (SALAS *et al*., 2015). Devido à alta casuística, a oncologia comparativa tem ganhado destaque a fim de difundir melhorias terapêuticas que abrangem tanto humanos como cães (SCHIFFMAN; BREEN, 2015).

Estudos apontam o maior desenvolvimento da doença em cadelas não castradas (VILHENA *et al*., 2019), com idades avançadas a partir de sete anos (BURRAI *et al*., 2020), além do papel de alguns hormônios que incluem o estrogênio (CANADAS-SOUZA *et al*., 2019; SORENMO *et al.*, 2019), estradiol, progesterona e prolactina (BENAVENTE; BIANCHI; ABA, 2016). Ainda, outros fatores de risco para a doença estão envolvidos, como os fatores nutricionais, raça (BURRAI *et al*., 2020; SORENMO *et al*., 2010) e ovariohisterectomia (OH) não realizada ou tardia (BURRAI *et al.*, 2020; SCHNEIDER; DORN; TAYLOR, 1969).

A cirurgia para a retirada do tumor é o método mais eficaz no controle da doença, e a quimioterapia atua como terapia coadjuvante a fim de garantir a sobrevida maior ao animal, assim como, a não ressurgência da doença (OU *et al*., 2021). A presença de biomarcadores permite a avaliação para obtenção de diagnósticos clínicos, prognóstico e até mesmo opções de tratamentos (KASZAK *et al*., 2018).

Um bom biomarcador é notado de forma fácil no sangue e em grandes quantidades em tumores malignos, além disso, deve apresentar prognósticos confiáveis (KASZAK *et al.*, 2018). Pode-se citar como principais biomarcadores em cadelas, ou seja, antígenos associados ao tumor, a proteína Ki-67 (Ki-67), o receptor do fator de crescimento endotelial (VEGF), o receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2), o receptor de estrogênio (RE),

o receptor de progesterona (RP), e a cicloxigenase 2 (COX-2) (KASZAK *et al*., 2018). Além desses biomarcadores, miRNAs, células-tronco cancerígenas e células tumorais circulantes, e mutações do gene do câncer de mama 1 (BRCA1) e do gene do câncer de mama 2 (BRCA2) surgem como potenciais biomarcadores dos tumores mamários caninos (KASZAK *et al*., 2018)

Devido à alta prevalência dos tumores mamários caninos, assim como sua alta mortalidade e acometimento em cadelas, objetiva-se com este capítulo apresentar os principais e mais confiáveis marcadores biológicos nos TMCs, a fim de acrescentar na literatura informações que contribuam na busca de melhorias terapêuticas na oncologia comparativa.

2 CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DOS TUMORES MAMÁRIOS CANINOS

A casuística de tumores malignos e benignos é semelhante na medicina veterinária (SALAS *et al.*, 2015). Um grande desafio para patologistas é a necessidade de uma boa interpretação dos casos neoplásicos devido seus diversos subtipos histológicos, além da heterogeneidade morfológica intrínseca tumoral que apresenta populações celulares distintas (KUMAR *et al*., 2020).

Em 1999, surgiu uma classificação histológica dos tumores de mama baseada na Classificação Histológica Internacional de Tumores de Animais Domésticos da Organização Mundial de Saúde, e da classificação utilizada por Meuten; e essa classificação foi utilizada por muitos anos (MISDORP *et al.*, 2002) porém era pouco abrangente, uma vez que incluía apenas seis categorias de tumores benignos e 14 subtipos malignos (KUMAR *et al*., 2020).

Anos depois, Goldschmidt *et al.* (2011) classificaram as neoplasias mamárias caninas enfatizando os arranjos arquitetônicos das células neoplásicas e o envolvimento das células mioepiteliais no processo neoplásico, classificação esta, que é utilizada até os dias de hoje.

Abaixo são apresentadas duas tabelas que resumem a classificação histológica dos tumores de mama canino benignos (Tabela 1) e malignos (Tabela 2).

Tabela 1 - Classificação histológica de tumores mamários caninos com foco em neoplasias benignas.

Neoplasias benignas	Hiperplasia/displasia	Neoplasias do mamilo
Adenoma papilar intraductal	Ectasia ductal	Adenoma
Adenoma simples	Hiperplasia lobular- Adenose	Carcinoma
Adenoma ductal	Epiteliose	Carcinoma com infiltração epidérmica
Fibroadenoma	Papilomatose	
Mioepitelioma	Variação fibroadenomatosa	Hiperplasia/displasia do mamilo
Adenoma complexo	Ginecomastia	Melanose da pele do mamilo
Tumor misto benigno		

Fonte: Goldschmidt *et al.* (2011).

Tabela 2 - Classificação histológica de tumores mamários caninos com foco em neoplasias malignas.

Neoplasias epiteliais malignas	Neoplasias epiteliais malignas – tipos especiais	Neoplasias malignas mesenquimais – sarcomas
Carcinoma *in situ*	Carcinoma de células escamosas	Osteossarcoma
Carcinoma simples	Carcinoma adenoescamoso	Condrossarcoma
Carcinoma tubular	Carcinoma mucinoso	Fibrossarcoma
Carcinoma Túbulo-papilífero	Carcinoma rico em lipídios	Hemangiossarcoma
Carcinoma quístico-papilar	Carcinoma de células fusiformes	Outros sarcomas
Carcinoma micropapilar invasivo	Mioepitelioma maligno	
Carcinoma sólido	Carcinoma de células escamosas – variante de células fusiformes	Carcinossarcoma
Comedocarcinoma	Carcinoma de células fusiformes	
Carcinoma anaplásico	Carcinoma inflamatório	
Carcinoma em adenoma complexo/Tumor misto		
Carcinoma tipo complexo		
Carcinoma tipo misto		
Carcinoma ductal		

Fonte: Goldschmidt *et al.* (2011).

3 PRINCIPAIS BIOMARCADORES DE TUMORES MAMÁRIOS CANINOS

Biomarcadores são proteínas expressas por células tumorais, também conhecidas como antígenos que acompanham o tumor. Eles são detectados em soro, urina e até mesmo nos tecidos, podendo ser utilizados na medicina humana com finalidade diagnóstica (KASZAK *et al.*, 2018). A alta expressão de fatores de crescimento, assim como a ausência de proteínas supressoras de tumor, são fatores de disposição ao desenvolvimento e crescimento neoplásico (GAO; LEONE; WANG, 2020).

Nos tumores mamários caninos os principais biomarcadores descritos até o momento englobam aqueles de proliferação celular de células cancerígenas, biomarcadores de apoptose, biomarcadores de potencial metastáticos do tumor, biomarcadores de angiogênese, biomarcadores de inflamação além de receptores hormonais (KASZAK *et al.*, 2018) (Tabela 3).

Tabela 3 - Alguns biomarcadores de neoplasias mamárias e seu desenvolvimento no processo tumoral.

Biomarcadores	Atuação	Referências
Ki-67, PCNA	Proliferação celular e progressão do câncer	Carvalho *et al.* (2016b) e Davey *et al*. (2021)
HER-2	Proliferação celular, superexpressão da proteína e prognóstico ruim	Clavijo-Maldonado *et al.* (2020) e Seung *et al*. (2020)
PD-1	Imunossupressão e progressão tumoral	Maekawa *et al.* (2016) e Song, Ro e Park (2021)
P-53	Supressão tumoral e grau histológico	Pan *et al*. (2017)
E-caderina	Adesão celular, grau histológico, tipo histológico e marcador prognóstico.	Li *et al.* (2017); Rocha, Carvalheira e Gärtner (2020) e Spoerri *et al.* (2015)
CEA, CA 15-3	Fatores prognósticos	Gioia *et al.* (2016) e Senhorello *et al.* (2019)
RE, RP	Receptores hormonais- prognóstico	Hilton, Clarke e Graham (2018)
COX-2, VEGF	Marcadores inflamatórios - desenvolvimento tumoral e indução da angiogênese	Carvalho *et al*. (2016a)

Legenda: Ki-67: antígeno Kiel 67; PCNA: antígeno nuclear de proliferação celular; HER-2: receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2; PD-1: proteína de morte celular programada 1; P-53: proteína p53; CEA: antígeno carcinoembrionário; CA 15-3: antígeno de câncer 15-3; RE: receptor de estrógeno; RP: receptor de progesterona; COX-2: cicloxigenase 2; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular.

Fonte: os autores

A utilização de alguns desses marcadores tem sido o meio adequado para o diagnóstico precoce de neoplasias, avaliação da resposta ao tratamento, bem como a presença de progressão tumoral ou prognóstico. Ademais, os aspectos moleculares dos tumores são cruciais para a compreensão adequada da tumorigênese e a aplicação de opções de tratamento individuais (KASZAK *et al*., 2022).

3.1 RECEPTORES HORMONAIS COMO MARCADORES BIOLÓGICOS

Um dos fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama e o desenvolvimento tumoral são os hormônios, como a progesterona e o estrogênio, que expressam seus receptores em tumores malignos (CACERES *et al*., 2016) e benignos (MAINENTI *et al.*, 2014).

Apesar de atuarem positivamente no crescimento tecidual, esses hormônios também participam da carcinogênese, visto que em sua maioria, os tumores mamários caninos (TMCs) expressam receptor de estrogênio (RE) e/ou receptor de progesterona (RP) sendo assim, a superexpressão desses hormônios denota influência no crescimento do tumor (KASZAK *et al*., 2018; SPOERRI *et al*., 2015).

Para além, um estudo realizado em TMCs apontou que tumores RE- e RP+ estiveram associados a mau prognóstico, e RE- e RP- estiveram associados a piores indicadores de prognóstico comparados a RE+ e RP + e RE- e RP+ (KIM, N. H *et al.*, 2014). Outros hormônios como a prolactina e os hormônios de crescimento também estão envolvidos no processo de crescimento tumoral (SPOERRI *et al.*, 2015).

Sabe-se que a avaliação, tanto de receptores de estrogênio, quanto de progesterona, permite a predição e prognóstico da doença, visto que suas expressões são menos comuns em tecidos saudáveis e em tecidos neoplásicos (MAINENTI *et al*., 2014; MILLANTA *et al*., 2005).

Dessa forma, o aumento da expressão de RE e/ou RP e suas enzimas metabolizadoras, bem como proteínas envolvidas na proliferação celular, evasão da apoptose, invasão e angiogênese podem atuar no processo de crescimento seletivo para tumores mamários caninos; ainda, vale ressaltar que a capacidade desses receptores hormonais como marcadores biológicos acrescenta credibilidade à visão de que o cão é um modelo crucial para estudos de câncer de mama em humanos (VINOTHINI; BALACHANDRAN; NAGINI, 2009).

Outro biomarcador encontrado em tumores mamários caninos é o componente 1 do receptor de progesterona de membrana (PGRMC1), o qual é expresso em uma variedade de

tumores, promovendo a proliferação celular, além de possuir papel importante na marcação prognóstica de risco de câncer de mama (TERZAGHI *et al*., 2020).

3.2 MARCADORES DE PROLIFERAÇÃO CELULAR

A proliferação celular é um processo importante, pois garante a construção dos tecidos, além de disponibilizar células com morfologia e funções distintas através da especialização das mesmas. Em tecidos onde há falhas de proliferação ou diferenciação, pode-se despertar doenças, dentre elas o câncer (RUIJTENBERG; HEUVEL, 2015).

O antígeno nuclear celular (PNCA) é uma proteína auxiliadora da DNA polimerase δ que atua como biomarcador de proliferação celular (JURÍKOVÁ *et al*., 2016). Atualmente, é o indicador mais utilizado na detecção de proliferação celular tumoral (CARDANO; TRIBIOLI; PROSPERI, 2020). Ela atua em diversos processos celulares, como remodelação da cromatina, reparo de danos ao DNA e apoptose (PAN; ZHANG, 2021). Sua alta expressão indica um prognóstico ruim, além da diminuição da sobrevida em casos de TMCs (CARVALHO *et al*., 2016a; JURÍKOVÁ, *et al*., 2016).

Ainda, a superexpressão de PCNA e Ki-67 em tumores mamários malignos está associada à tamanho tumoral (tumores grandes), metástase linfonodal e graus histológicos tipos I e II, e vem sendo utilizada como preditor de prognóstico em câncer de mama (CARVALHO *et al*., 2016b; RODRIGUES *et al.*; 2016).

Ki-67, proteína nuclear não histona, só pode ser detectada na interfase e durante o processo de mitose. Durante a fase G1 do ciclo celular, a Ki-67 começa a ser detectada, porém com baixos níveis de expressão, que irão aumentar significativamente na fase S e G2. Na fase M, atinge o seu maior pico de expressão, ocorrendo a rápida diminuição após a mitose até se tornar indetectável na fase G0 (KASZAK *et al.*, 2018).

Devido a proteína Ki-67 estar presente em todos os vertebrados, e por se apresentar apenas em células em mitose, ou seja, ausentes em células em repouso ou G0, ela possui papel como marcador para diagnóstico de câncer de mama (UXA *et al*., 2021). Para além, tanto Ki-67 quanto PCNA foram associados a características clínico-patológicas de agressividade tumoral e menor sobrevida global em glândulas mamárias não tumorais adjacentes em cadelas (CARVALHO *et al*., 2016b). Tais informações possuem importância para prever o prognóstico da doença e na contribuição para a melhoria do tratamento, como na predição da resposta à quimioterapia neoadjuvante (KIM, K. I. *et al*., 2014).

Valores altos de Ki-67 em tumores de glândulas mamárias caninas estão associados a tumores malignos, assim como valores mais baixos se associam a neoplasias benignas (RODRIGUES *et al*., 2016; URRUTICOECHEA; SMITH; DOWSETT 2005), demonstrando sua importância na proliferação celular.

3.3 MARCADORES DE METÁSTASE

A metástase é um processo em que células cancerosas conseguem se desprender do tumor de origem e migrar, principalmente via vasos linfáticos, realizando disseminações em outros órgãos, que resultam em tumores crescendo em diferentes partes do corpo (SLEEMAN; NAZARENKO; THIELE, 2011; STEEG, 2016).

As caderinas, glicoproteínas presentes transmembranalmente, são responsáveis pela adesão celular. No entanto, quando há falha na adesão e a estrutura fisiológica do tecido não é mantida, podem indicar potenciais metástases. A E-caderina, uma das proteínas da família caderinas, se liga a um grupo de proteínas chamadas de cateninas, como a β-catenina que interage com o domínio citoplasmático da E-caderina e permite o agrupamento em estruturas juncionais atuantes na adesão celular epitelial (KASZAK *et al*., 2018).

A β-catenina por ser uma proteína citoplasmática, é degradada no processo neoplásico, resultando em acúmulo no citoplasma e no núcleo das células tumorais. Sendo assim, sua expressão está associada à progressão tumoral, metástases e pior prognóstico para o paciente. Regularmente, os níveis de expressão de β-catenina no sangue são determinados juntamente com a E-caderina (KANDEFER-GOLA *et al*., 2016). Quando encontradas em níveis baixos possibilita a migração de células tumorais devido a destruição da junção celular, possibilitando a invasão celular e progressão tumoral (DAULAGALA; BRIDGES; KOURTIDIS, 2019; KASZAK *et al*., 2018).

Estudos voltados ao câncer de mama humano apontam a desregulação da E-caderina propiciando prognósticos ruins e menor sobrevida global. Quando há perda da expressão de E-caderina promove o sinal de transição epitelial-mesenquimal (EMT) que está ligada à migração e invasão celular (CORSO *et al*., 2020; LI *et al*., 2017). Nos tumores mamários caninos, a regulação negativa da proteína está relacionada ainda ao aumento do crescimento do tumor e disseminação da doença, malignidade do tumor, agressividade das metástases, grau histológico assim como, menor sobrevida global (GAMA *et al*., 2008; MATOS *et al*., 2006).

Um estudo apontou que a expressão das principais cateninas (α, β e P-120) e a E-caderina se mantiveram inalteradas em mais de 80% das neoplasias benignas, enquanto em

tumores malignos, 20% dos casos estudados apresentaram expressão reduzidas correlacionando-se à histologia tumoral (ROCHA; CARVALHEIRA; GÄRTNER, 2020).

Outra glicoproteína importante para a adesão intracelular conhecida como CEA ou antígeno carcinoembrionário, apresentou bom valor diagnóstico, principalmente para tumores mais agressivos em cadelas e ainda se correlacionou com fatores prognósticos como tamanho do tumor, metástase nodal e grau histológico quando utilizadas para concentrações séricas. Observou-se a evolução de tumores mamários em cadelas, pois os valores de CEA aumentaram em tumor de glândula mamária e diminuíram após mastectomia (SENHORELLO *et al*., 2019).

Assim, a análise de expressões alteradas nos níveis de CEA e o antígeno carboidrato (CA 15-3) é um fator poderoso de diagnóstico no pré-operatório, servindo como parâmetro na associação do tamanho tumoral e metástase com as taxas de sobrevida em humanos (LEE *et al*., 2013).

Foi comprovado uma alta correlação de CA 15-3 e o grau de proliferação e diferenciação tumoral indicando ser um marcador sérico que aumenta à medida que o estágio do tumor progride em tumores mamários caninos. Ademais, a CA 15-3 apontou ação antiaderente durante o processo de carcinogênese, por isso, a alta expressão desta proteína contribui para a metástase, pois permite que células tumorais se desprendam e migrem para outros tecidos (MANUALI *et al.*, 2012).

3.4 miRNA

Conhecidas como pequenas moléculas não codificantes, os miRNAs atuam fazendo uma regulação negativa pós-transcricional da expressão gênica, essas pequenas moléculas são encontradas em diferentes tipos de câncer, e ainda, podem atuar como oncogenes ou genes supressores de tumor. Além disso, em TMCs pode-se notar que os miRNAs podem ser utilizados como biomarcadores de metástase em cães devido sua expressão se diferenciar em tumores com metástase e sem metástase (BULKOWSKA *et al.*, 2017).

Há dois tipos de miRNAs: miRNA oncogênico (oncomiR) responsável por inibir o gene supressor do tumor o e miRNA supressor de tumor que inibe a expressão do gene oncogênico ambos atuam como biomarcadores (FU; CHEN; MAN, 2011). Como também são capazes de regular a diferenciação celular, proliferação e processos de apoptose que são condições estimuladoras no câncer, logo, quando há uma diferença na expressão do miRNA isto possibilita a utilização como diagnóstico e prognóstico não invasivos durante a evolução neoplásica (JAIN *et al*., 2021).

Diferentes formas de miRNA podem ser usadas como potenciais biomarcadores para a realização do diagnóstico, tratamento e prognóstico de tumores caninos. O miRNA-21 está presente em vários tipos de células mamárias e está associado à carcinogênese, onde atua na inibição da apoptose (PETROUŠKOVÁ *et al*., 2022). O miRNA-141 por sua vez, relaciona seus altos níveis de expressão com carcinomas mamários caninos mais agressivos com uma pior sobrevida (PETROUŠKOVÁ *et al*., 2022), além da regulação positiva de miR-141 demonstrar promover habilidades migratórias e invasivas de uma linhagem celular agressiva de câncer de mama triplo-negativo (CHOI *et al*., 2016).

Estudos com o miRNA-210, demonstrou prevalência de superexpressão nos tecidos neoplásicos estudados quando comparados as glândulas mamárias normais (VON DEETZEN *et al*., 2014). Sendo assim, essas pequenas moléculas conseguem atuar como marcadores séricos e teciduais. A descoberta dessas pequenas moléculas e o estudo aprofundado da mesma pode propiciar bons prognósticos e diagnósticos na oncologia comparativa (KASZAK *et al*., 2018). Pelo fato de neoplasias mamárias em caninos apresentarem morfologia heterogênea, a escolha do biomarcador mais adequado em cadelas se torna um grande desafio (JAIN *et al*., 2021).

3.5 MARCADORES DE ANGIOGÊNESE

Para que o tumor consiga crescer e se nutrir, são desenvolvidos vasos a partir de vasos pré existentes que contribuem para o desenvolvimento do tumor, processo esse conhecido como angiogênese. Dessa forma, marcadores de angiogênese também podem ser detectados no processo de progressão tumoral, como no caso do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e o fator VIII de von Willebrand ou CD31 (KANDEFER-GOLA *et al*., 2016).

Ao ocorrer o crescimento do tumor, o processo angiogênico é potencialmente avançado, assim, vários marcadores podem ser cruciais para a determinação do processo tumoral ou da presença de metástases (KASZAK *et al*., 2018). Foi evidenciado que os TMCs malignos têm significativamente mais formação de vasos sanguíneos do que os tumores benignos. (SLEECKX *et al*., 2014).

O VEGF pode estimular a migração celular, aumentar a permeabilidade microvascular (MILLANTA *et al*., 2010) e inibir a apoptose, fato este que beneficia a metástase; e dessa forma, ele atua como marcador importante na progressão do tumor, além de ser utilizado como

potencial marcador de prognóstico na clínica e ser útil na previsão da progressão tumoral nos TMCs (MOSCHETTA *et al*., 2015).

Outrossim, o VEGF é um potente e seletivo fator mitogênico para o endotélio e aumenta a permeabilidade capilar. Sendo ele responsável por estímulos necessários para proliferação das células do endotélio vascular, também pelas migrações destas para formação de tubos capilares que darão origem aos vasos de maior calibre de acordo com a necessidade de estímulos. O início da angiogênese se dá por meio da ligação do VEGF a alguns receptores específicos de atividade tirosina quinase, que estão presentes na superfície das células endoteliais e em células derivadas da medula óssea, esses receptores são denominados: VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 (NOCITI *et al*., 2015).

Devido a formação de vasos sanguíneos e vasos linfáticos para que assim, o tumor possa se nutrir corretamente e auxiliar na invasão e metástase (SLEECKX *et al*., 2014), fica viável o uso do CD 31, considerado o marcador mais adequado para vasos sanguíneos (SLEECKX *et al*., 2013), auxiliando na análise de vasos sanguíneos em tumores mamários caninos.

O receptor de tirosina quinase transmembrana (HER 1) pertencente à família dos receptores do fator de crescimento epidérmico humano (HER), pode beneficiar a migração e invasão cancerígena (MASUDA *et al.*, 2012), além de um estudo apontar a superexpressão das vias do EGFR (da qual o HER faz parte) beneficiando o desenvolvimento de tumores malignos em cadelas através da evasão da resposta imune específica do tumor, assim como o aumento da angiogênese (CARVALHO *et al*., 2013; CARVALHO *et al*., 2015).

O HER-2, uma glicoproteína também da família HER, exerce um papel na regulação do crescimento, sobrevivência e diferenciação das células, atuando como um proto-oncogene. Por não possuir um ligante específico para o seu sítio extracelular, pode sofrer heterodimerização por outros membros da família e formar homodímeros como o HER2:2, uma glicoproteína ativa e capaz de transduzir sinais intracelulares que podem afetar o crescimento celular e desencadear eventos pré-neoplásicos como angiogênese, inibição da apoptose e migração e invasividade celular (ANDRADE, 2017).

3.6 MARCADORES DE APOPTOSE

Para que um tecido seja considerado saudável, é necessário, dentre muitos aspectos, que a apoptose ocorra; porém quando inibida permite o desenvolvimento progressivo de células cancerosas. A apoptose, também conhecida como morte celular programada é um mecanismo natural de homeostase que busca garantir a manutenção dos tecidos, por meio da remoção de

células lesionadas ou até mesmo após o encerramento das atividades celulares naturais, dando espaço a novas células funcionais (KERR; WYLLIE; CURRIE, 1972), ela pode ser iniciada por meio de vias intrínsecas e extrínsecas (WONG, 2011).

Sendo uma boa proteína supressora de tumor quando ativada, a P53 uma das responsáveis pelo controle da apoptose e do ciclo celular, atua como biomarcador de transformações neoplásicas podendo atuar como oncogenes e ainda indicar prognósticos ruins nos casos de TMCs e sobrevida global ruim (KASZAK *et al*., 2018).

Além disso, um estudo feito por Brunetti *et al*. (2021), mostrou que a proteína em TMCs é expressa em maiores atividades proliferativas e maiores graus histológicos. Acredita-se que mutações no gene p53 sejam alterações genéticas mais comuns no câncer de mama humano, assim como nos tumores mamários caninos (KASZAK *et al*., 2018).

A alta expressão de p53 correlaciona-se positivamente com pior prognóstico, além de uma menor sobrevida e sua alta expressão estar correlacionada ao grau histológico no câncer de mama humano (PAN *et al*., 2017) e maior atividade proliferativa e maior grau histológico nos TMCs (BRUNETTI *et al*., 2021).

A proteína-1 de morte celular programada (PD-1) possui capacidade de inibir os linfócitos no segundo sinal de reconhecimento, processo esse necessário para efetivação dos linfócitos. Dessa forma, a PD-1 consegue inibir a proliferação de células T, trabalhando juntamente dos seus ligantes PDL-1 e PDL-2, e foi evidenciada alta expressão de PDL-1 em grande parte dos TMCs (MAEKAWA *et al*., 2016).

Outro exemplo de proteína relacionada à apoptose é a Bcl-2 (anti-apoptótica), diretamente associada ao início de TMCs, e que geralmente é expressa em tumores benignos, podendo ser capaz de permitir que as células sobrevivam após mutação. No entanto, a progressão maligna da neoplasia está relacionada a expressão de proteínas como a P53, Bax (pró-apoptótica) e CC3; sendo a P53 a que apresenta maior expressão ligada a parâmetros clinicopatológicos (DOLKA; KRÓL; SAPIERZYNSKI, 2016).

3.7 MARCADORES INFLAMATÓRIOS

Durante um processo neoplásico, inicia-se a inflamação local onde células tumorais expressam citocinas e quimiocinas pró inflamatórias possibilitando a progressão do tumor (CARVALHO *et al*., 2016a). Sendo assim, existem biomarcadores inflamatórios que podem ser encontrados durante o desenvolvimento inflamatório como a enzima cicloxigenase 2 (KASZAK *et al*., 2018).

O aumento dos níveis de mRNAr da COX-2 correlaciona-se com o grau histológico de malignidade nos TMCs e também, contribui para a malignidade tumoral e supressão do sistema imunológico (ZMIGRODZKA *et al*., 2018). Existem duas isoformas da enzima, a COX-1 e COX-2, porém apenas a isoforma COX-2 é expressa em reações inflamatórias, tumores mamários, além de alguns tecidos mamários normais (KASZAK *et al.*, 2018). Porém, estudos apontam a presença dessas proteínas tanto em tumores malignos, sendo mais prevalentes, quanto em tumores benignos nos TMCs (BENAVENTE; BIANCHI; ABA, 2016).

Ao que se sabe, a expressão dessa proteína está ligada a alguns fatores, dentre eles o desenvolvimento tumoral, indução da angiogênese devido a ação reguladora da COX-2 sobre fatores pró-angiogênicos como VEGF e fator de crescimento de fibroblastos, proliferação celular, metástase, além da inflamação associada ao tumor (CARVALHO *et al*., 2016a).

Ademais, pode-se pontuar a ação das células inflamatórias do sistema imune, que são capazes de intervir na sobrevivência celular, migração e invasão do câncer de mama. Os macrófagos infiltrantes tumorais (TIMs) são as células com maior expressão no local do tumor, na qual os aspectos mais agressivos nos TMCs foram associados à presença dessas células (KASZAK *et al*., 2022).

A infiltração dos linfócitos está relacionada à previsão de resultados clínicos, visto que, a presença elevada de células CD3+ e CD4+ nos tumores mamários caninos estão ligadas a um menor tempo de sobrevida. Relatou-se que o número de células Foxp3+ e CCR4+ associados às CD25+ estão em altos números no TMCs (CARVALHO *et al*., 2016a). Esta descoberta recomenda que o recrutamento de linfócitos T reguladores (Tregs) pode ser influenciado pelo eixo CCL17/CCR4, assim, uma possível terapia antitumoral seria seu bloqueio, visando diminuir a presença elevada de Tregs (KASZAK *et al*., 2022).

4 CONCLUSÃO

Estudos acerca de marcadores biológicos caninos vêm sendo desenvolvidos em busca de melhores prognósticos, aumento da taxa de sobrevida global e ainda terapias menos invasivas. Dentre algumas contribuições, os marcadores biológicos podem representar desenvolvimento de metástases, prognósticos e sobrevida global ruim, progressão tumoral, supressão imunológica, indução da angiogênese e ainda proliferação celular desregulada ou inibida. Ademais, diversos marcadores biológicos vêm sendo estudados e prometem bons resultados relacionados a terapias direcionadas para erradicação de tumores mamários caninos.

5 AGRADECIMENTOS

A Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES) edital nº 04/2022 Programa de Apoio aos Programas de Pós-Graduação Capixaba Emergentes (PROAPEM) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio, código de financiamento 001.

6 REFERÊNCIAS

ANDRADE, M. B. **Neoplasias mamárias em cadelas:** estudo epidemiológico e expressão de HER-2 em carcinomas. 2017. 99 f. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2017.

BENAVENTE, M. A.; BIANCHI, C. P.; ABA, M. A. Canine mammary tumors: risk factors, prognosis and treatments. **Journal of Animal and Veterinary Advances**, v. 6, n. 8, p. 1291–1300, 2016.

BRUNETTI, B. *et al*. p53, ER, and Ki67 expression in canine mammary carcinomas and correlation with pathological variables and prognosis. **Veterinary Pathology**, v. 58, n. 2, p. 325–331, 2021.

BULKOWSKA, M. *et al.* MicroRNA expression patterns in canine mammary cancer show significant differences between metastatic and non-metastatic tumors. **BMC Cancer**, v. 17, n. 1, p. 1-17, 2017.

BURRAI, G. P. *et al.* A statistical analysis of risk factors and biological behavior in canine mammary tumors: a multicenter study. **Animals**, v. 10, n. 9, p. 1-12, 2020.

CACERES, S. *et al.* Steroid tumor environment in male and female mice model of canine and human inflammatory breast cancer. **BioMed Research International**, v. 2016, p. 1–7, 2016.

CANADAS-SOUSA, A. *et al*. Estrogen receptors genotypes and canine mammary neoplasia. **BMC Veterinary Research**, v. 15, n. 1, p. 1-12, 2019.

CARDANO, M.; TRIBIOLI, C.; PROSPERI, E. Targeting proliferating cell nuclear antigen (PCNA) as an effective strategy to inhibit tumor cell proliferation. **Current Cancer Drug Targets**, v. 20, n. 4, p. 240-252, 2020.

CARVALHO, M. I. *et al*. A comparative approach of tumor-associated inflammation in mammary cancer between humans and dogs. **BioMed Research International**, v. 2016, p. 1–12, 2016a.

CARVALHO, M. I. *et al*. EGFR and microvessel density in canine malignant mammary tumours. **Research in Veterinary Science**, v. 95, n. 3, p. 1094–1099, 2013.

CARVALHO, M. I. *et al.* Ki-67 and PCNA expression in canine mammary tumors and adjacent nonneoplastic mammary glands: prognostic impact by a multivariate survival analysis. **Veterinary Pathology**, v. 53, n. 6, p. 1138–1146, 2016b.

CARVALHO, M. I. *et al*. Positive Interplay Between CD3+ T-lymphocytes and Concurrent COX-2/EGFR Expression in Canine Malignant Mammary Tumors. **Anticancer Research**, v. 35, n. 5, p. 2915–2920, 2015.

CHOI, S. K. *et al*. Overexpression of the miR-141/200c cluster promotes the migratory and invasive ability of triple-negative breast cancer cells through the activation of the FAK and PI3K/AKT signaling pathways by secreting VEGF-A. **BMC Cancer**, v. 16, n. 1, p. 1-14, 2016.

CLAVIJO-MALDONADO, A. *et al*. Canine mammary cancer: clinical implications with specific focus on the HER-2 gene. **Veterinarska Stanica**, v. 51, n. 4, p. 425–439, 2020.

CORSO, G. *et al.* E-cadherin deregulation in breast cancer. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 24, n. 11, p. 5930–5936, 2020.

DAULAGALA, A. C.; BRIDGES, M. C.; KOURTIDIS, A. E-cadherin beyond structure: a signaling hub in colon homeostasis and disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 11, p. 1-17, 2019.

DAVEY, M. G. *et al*. Ki-67 as a prognostic biomarker in invasive breast cancer. **Cancers**, v. 13, n. 17, p. 1-19, 2021.

DOLKA, I.; KRÓL, M.; SAPIERZYŃSKI, R. Evaluation of apoptosis-associated protein (Bcl-2, Bax, cleaved caspase-3 and p53) expression in canine mammary tumors: an immunohistochemical and prognostic study. **Research in Veterinary Science**, v. 105, p. 124–133, 2016.

FU, S. W.; CHEN, L.; MAN, Y. miRNA biomarkers in breast cancer detection and management. **Journal of Cancer**, v. 2, p. 116–122, 2011.

GAMA, A. *et al*. Expression of E-cadherin, P-cadherin and β-catenin in canine malignant mammary tumours in relation to clinicopathological parameters, proliferation and survival. **The Veterinary Journal**, v. 177, n. 1, p. 45–53, 2008.

GAO, X.; LEONE, G. W.; WANG, H. Cyclin D-CDK4/6 functions in cancer. **Advances in Cancer Research**, v. 148, p. 147–169, 2020.

GIOIA, D. di *et al.* Tumor markers in the early detection of tumor recurrence in breast cancer patients: CA 125, CYFRA 21-1, HER2 shed antigen, LDH and CRP in combination with CEA and CA 15-3. **Clinica Chimica Acta**, v. 461, p. 1–7, 2016.

GOLDSCHMIDT, M. *et al*. Classification and grading of canine mammary tumors. **Veterinary Pathology**, v. 48, n. 1, p. 117–131, 2011.

HILTON, H. N.; CLARKE, C. L.; GRAHAM, J. D. Estrogen and progesterone signalling in the normal breast and its implications for cancer development. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 466, p. 2–14, 2018.

JAIN, M. *et al.* CEA, CA 15-3, and miRNA expression as potential biomarkers in canine mammary tumors. **Chromosome Research-**, v. 29, n. 2, p. 175–188, 2021.

JURÍKOVÁ, M. *et al.* Ki67, PCNA, and MCM proteins: markers of proliferation in the diagnosis of breast cancer. **Acta Histochemica**, v. 118, n. 5, p. 544–552, 2016.

KANDEFER-GOLA, M. *et al.* Usefulness of immunohistochemical indicators for diagnosis and prognosis of poorly differentiated tumours. **Journal of Veterinary Research**, v. 60, n. 3, p. 323–330, 2016.

KASZAK, I. *et al*. Current biomarkers of canine mammary tumors. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 60, n. 1, p. 1-13, 2018.

KASZAK, I. *et al*. The novel diagnostic techniques and biomarkers of canine mammary tumors. **Veterinary Sciences**, v. 9, n. 10, p. 1-22, 2022.

KERR, J. F. R.; WYLLIE, A. H.; CURRIE, A. R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. **British Journal of Cancer**, v. 26, n. 4, p. 239–257, 1972.

KIM, K. I. *et al*. Ki-67 as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. **Journal of Breast Cancer**, v. 17, n. 1, p. 40-46, 2014.

KIM, N. H. *et al.* Evaluation of clinicopathological characteristics and oestrogen receptor gene expression in oestrogen receptor-negative, progesterone receptor-positive canine mammary carcinomas. **Journal of Comparative Pathology**, v. 151, n. 1, p. 42–50, 2014.

KIM, T. M. *et al*. Cross-species oncogenic signatures of breast cancer in canine mammary tumors. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 1-13, 2020.

KUMAR, A. *et al*. Deep feature learning for histopathological image classification of canine mammary tumors and human breast cancer. **Information Sciences**, v. 508, p. 405–421, 2020.

LEE, J. S. *et al.* Elevated levels of preoperative CA 15-3 and CEA serum levels have independently poor prognostic significance in breast cancer. **Annals of Oncology**, v. 24, n. 5, p. 1225-1231, 2013.

LI, Z. *et al*. Prognostic value of reduced E-cadherin expression in breast cancer: a meta-analysis. **Oncotarget**, v. 8, n. 10, p. 16445-16455, 2017.

LIU, D. *et al*. Molecular homology and difference between spontaneous canine mammary cancer and human breast cancer. **Cancer Research**, v. 74, n. 18, p. 5045-5056, 2014.

MAEKAWA, N. *et al.* Immunohistochemical analysis of PD-L1 expression in canine malignant cancers and PD-1 expression on lymphocytes in canine oral melanoma. **PLoS One**, v. 11, n. 6, p. 1-13, 2016.

MAINENTI, M. *et al*. Oestrogen and progesterone receptor expression in subtypes of canine mammary tumours in intact and ovariectomised dogs. **The Veterinary Journal**, v. 202, n. 1, p. 62–68, 2014.

MANUALI, E. *et al*. CA 15–3 cell lines and tissue expression in canine mammary cancer and the correlation between serum levels and tumour histological grade. **BMC Veterinary Research**, v. 8, n. 1, p. 1-10, 2012.

MASUDA, H. *et al*. Role of epidermal growth factor receptor in breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 136, n. 2, p. 331–345, 2012.

MATOS, A. J. F. *et al.* E-cadherin expression in canine malignant mammary tumours: relationship to other clinico-pathological variables. **Journal of Comparative Pathology**, v. 134, n. 2-3, p. 182–189, 2006.

MILLANTA, F. *et al*. Comparison of steroid receptor expression in normal, dysplastic, and neoplastic canine and feline mammary tissues. **Research in Veterinary Science**, v. 79, n. 3, p. 225-232, 2005.

MILLANTA, F. *et al.* Expression of vascular endothelial growth factor in canine inflammatory and non-inflammatory mammary carcinoma. **Journal of Comparative Pathology**, v. 142, n. 1, p. 36–42, 2010.

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

MOSCHETTA, M. G. *et al*. Prognostic value of vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor 1α in canine malignant mammary tumors. **Oncology Reports**, v. 33, n. 5, p. 2345–2353, 2015.

NOCITI, R. P. *et al.* O papel do fator de crescimento endotelial (VEGF) na formação e progressão de neoplasias mamárias de cadelas. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 39, n. 3, p. 341-346, 2015.

OU, G. *et al*. Celastrol inhibits canine mammary tumor cells by inducing apoptosis via the caspase pathway. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 8, p. 1-11, 2021.

PAN, J.; ZHANG, J. Research progress of PCNA in reproductive system diseases. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM**, v. 2021, p. 1-8, 2021.

PAN, Y. *et al.* P53 and Ki-67 as prognostic markers in triple-negative breast cancer patients. **PLoS One**, v. 12, n. 2, p 1-13, 2017.

PETROUŠKOVÁ, P. *et al.* Non-exosomal and exosome-derived miRNAs as promising biomarkers in canine mammary cancer. **Life**, v. 12, n. 4, p. 1-34, 2022.

QUEIROGA, F. L. *et al.* Canine mammary tumours as a model to study human breast cancer: most recent findings. **In Vivo**, v. 25, n. 3, p. 455–465, 2011.

ROCHA, A. A. da; CARVALHEIRA, J.; GÄRTNER, F. α-catenin, β-catenin and P-120-catenin immunoexpression in canine mammary tissues and their relationship with E-cadherin. **Research in Veterinary Science**, v. 130, p. 197–202, 2020.

RODRIGUES, H. *et al.* Clinicopathological significance of caspase-3 and Ki-67 expression in canine mammary gland tumours. **Acta Veterinaria Hungarica**, v. 64, n. 1, p. 78–89, 2016.

RUIJTENBERG, S.; HEUVEL, S. V. D. G1/S inhibitors and the SWI/SNF complex control cell-cycle exit during muscle differentiation. **Cell**, v. 162, n. 2, p. 300–313, 2015.

SALAS, Y. *et al*. Epidemiological study of mammary tumors in female dogs diagnosed during the period 2002-2012: a growing animal health problem. **PLoS One**, v. 10, n. 5, p. 1-15, 2015.

SCHIFFMAN, J. D.; BREEN, M. Comparative oncology: what dogs and other species can teach us about humans with cancer. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 370, n. 1673, p. 1-13, 2015.

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

SENHORELLO, I. L. S. *et al*. Clinical value of carcinoembryonic antigen in mammary neoplasms of bitches. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 18, n. 3, p. 315–323, 2019.

SEUNG, B. J. *et al*. Quantitative analysis of HER2 mRNA expression by RNA in situ hybridization in canine mammary gland tumors: comparison with immunohistochemistry analysis. **PLoS One**, v. 15, n. 2, p. 1-16, 2020.

SLEECKX, N. *et al.* Angiogenesis in canine mammary tumours: a morphometric and prognostic study. **Journal of Comparative Pathology**, v. 150, n. 2-3, p. 175-183, 2014.

SLEECKX, N. *et al*. Evaluation of immunohistochemical markers of lymphatic and blood vessels in canine mammary tumours. **Journal of Comparative Pathology**, v. 148, n. 4, p. 307-317, 2013.

SLEEMAN, J. P.; NAZARENKO, I.; THIELE, W. Do all roads lead to Rome? Routes to metastasis development. **International Journal of Cancer**, v. 128, n. 11, p. 2511–2526, 2011.

SONG, D. W.; RO, W. B.; PARK, H. M. Evaluation of circulating PD-1 and PD-L1 as diagnostic biomarkers in dogs with tumors. **Journal of Veterinary Science**, v. 22, n. 5, p. 1-10, 2021.

SORENMO, K. U. *et al.* Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. **Veterinary Pathology**, v. 48, n. 1, p. 85–97, 2010.

SORENMO, K. U. *et al.* The estrogen effect; clinical and histopathological evidence of dichotomous influences in dogs with spontaneous mammary carcinomas. **PLoS One**, v. 14, n. 10, p. 1-24, 2019.

SPOERRI, M. *et al.* Endocrine control of canine mammary neoplasms: serum reproductive hormone levels and tissue expression of steroid hormone, prolactin and growth hormone receptors. **BMC Veterinary Research**, v. 11, n. 1, p. 1-10, 2015.

STEEG, P. S. Targeting metastasis. **Nature Reviews Cancer**, v. 16, p. 201–218, 2016.

TEDARDI, M. V. *et al*. Epidemiologia e etiologia do câncer. *In*: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. de **Oncologia em cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2016. p. 1-28.

TERZAGHI, L. *et al*. Progesterone receptor membrane component 1 (PGRMC1) expression in canine mammary tumors: a preliminary study. **Research in Veterinary Science**, v. 132, p. 101-107, 2020.

URRUTICOECHEA, A.; SMITH, I. E.; DOWSETT, M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 28, p. 7212-7220, 2005.

UXA, S. *et al*. Ki-67 gene expression. **Cell Death & Differentiation**, v. 28, p. 3357-3370, 2021.

VILHENA, H. *et al*. Canine and feline spontaneous mammary tumours as models of human breast cancer. *In*: PASTORINHO, M. **Pets as sentinels of human health in pets as sentinels, forecasters and promoters of human health**. Cham, Switzerland: Springer, 2019. p. 137–207.

VINOTHINI, G.; BALACHANDRAN, C.; NAGINI, S. Evaluation of molecular markers in canine mammary tumors: correlation with histological grading. **Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics**, v. 18, n. 5-6, p. 193–201, 2009.

VON DEETZEN, M. C. *et al.* Malignancy associated microRNA expression changes in canine mammary cancer of different malignancies. **ISRN Veterinary Science**, v. 2014, p. 1–5, 2014.

WONG, R. S. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 30, n. 1, p. 1-14 2011.

ZMIGRODZKA, M. *et al.* The cyclooxygenase-2/prostaglandin E2 pathway and its role in the pathogenesis of human and dog hematological malignancies. **Journal of Physiology and Pharmacology**v. 69, n. 5, p. 1-9, 2018.

Capítulo 7

Bacteriologia clínica: antibiograma na medicina veterinária

Nicolly Soares Ferreira [1]
Monique Vargas de Gouvêa [2]
Mateus Rodrigues Alves [3]
Enrico Mariano Fioresi Lacerda [4]
Mariana Drummond Costa Ignacchiti [5]
Juliana Alves Resende [6]

[1] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: ni.colly_ferreira@hotmail.com
[2] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: monique.gouvea@edu.ufes.br
[3] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: mateusrodriguesalves002@gmail.com
[4] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: marianoenrico91@gmail.com
[5] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: mariana.ignacchiti@ufes.br
[6] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: juliana.resende@ufes.br

1 INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana aos antimicrobianos é um problema crescente na medicina veterinária e humana, sendo um dos principais desafios para a saúde pública mundial. A prescrição exacerbada e uso inadequado de antimicrobianos em animais e humanos são fatores que contribuem para esse problema, pois favorecem a seleção de bactérias resistentes a drogas (MURPHY *et al*., 2018; WHO; FAO; OIE, 2016).

Na medicina veterinária, o uso racional de antimicrobianos é essencial para o controle da resistência bacteriana, e o antibiograma é uma ferramenta importante para a escolha adequada do tratamento antimicrobiano. O antibiograma permite determinar a sensibilidade ou resistência de uma bactéria a diferentes antibióticos, tornando possível a escolha do tratamento mais eficaz e seguro para o paciente (BOURÉLY *et al*., 2018; BUROW *et al.*, 2019). No entanto, para a realização do antibiograma, são utilizadas diversas metodologias, como a difusão em disco, a microdiluição em caldo e a automação em sistemas de análise de sensibilidade. Cada uma dessas metodologias apresenta vantagens e desvantagens, e a escolha da metodologia mais adequada depende da espécie bacteriana, o tipo de amostra clínica, a suscetibilidade aos antimicrobianos testados e as condições de cultivo e processamento das amostras (CLSI, 2021).

A escolha dos antimicrobianos para o tratamento de infecções bacterianas em animais deve ser baseada nas informações obtidas por meio do antibiograma. A seleção inadequada de antimicrobianos pode levar à falha do tratamento, ao desenvolvimento de resistência antimicrobiana e ao aumento dos custos do tratamento. Além disso, o uso excessivo e inadequado de antimicrobianos em animais pode ter um impacto negativo na saúde pública, uma vez que a resistência antimicrobiana pode ser transferida para os seres humanos por meio de alimentos ou contato direto com os animais (BOURÉLY *et al*., 2018; WHO; FAO; OIE, 2016).

Neste contexto, este capítulo tem como objetivo descrever a importância do antibiograma na medicina veterinária, destacando sua utilidade na escolha do tratamento antimicrobiano correto e na prevenção da resistência bacteriana. Além disso, serão abordadas as principais técnicas utilizadas na realização do antibiograma em microbiologia veterinária e suas limitações.

2 ANTIBIOTICOTERAPIA NA MEDICINA VETERINÁRIA

A descoberta da penicilina, em 1928, pelo médico e bacteriologista escocês Alexander Fleming, marcou o surgimento do primeiro antibiótico utilizado clinicamente. O advento dessa classe de medicamentos revolucionou a prática da medicina moderna, pois combateram doenças infecciosas antes consideradas letais ou incuráveis, e permitiram notáveis evoluções na área médica (CANESCHI *et al.*, 2023).

No contexto da medicina veterinária, a incorporação de drogas antimicrobianas representou um marco importante no tratamento das doenças infecciosas, pois ampliou as possibilidades terapêuticas e a eficácia dos tratamentos, tendo impacto positivo para a pecuária. Nos últimos 80 anos, o uso de drogas antimicrobianas na medicina veterinária tem promovido resultados revolucionários, com relatos de aplicações terapêuticas e não terapêuticas, bem como o uso indevido e abusivo (LEES *et al.*, 2021).

O primeiro uso veterinário de antimicrobianos ocorreu em 1937, a partir da utilização da sulfonamida para o tratamento da mastite bovina em animais de produção. Posteriormente, em 1948, foi realizada a incorporação rotineira deste antimicrobiano na ração de aves para prevenir a ocorrência de coccidiose. Ainda em 1948, foi realizado o primeiro levantamento epidemiológico sobre a eficácia do uso de antimicrobianos na pecuária; o qual registrou um aumento na recuperação percentual de 67,3% para 81% em bovinos tratados. Em seguida, no ano de 1951, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a adição de antimicrobianos em rações animais, sem a necessidade de uma prescrição, com a justificativa de uma redução dos preços dos alimentos em um período de pós-guerra e o benefício destes aditivos como promotores de crescimento animal (CANESCHI *et al.*, 2023; LEES *et al.*, 2021).

Atualmente, segundo a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura, o consumo estimado de antimicrobianos na agricultura mundial varia de 63 a 240 mil toneladas por ano. Aproximadamente 70% desses antimicrobianos são consumidos por animais e uma parcela menor, 30%, por humanos (FAO, 2023). O uso de antimicrobianos na medicina veterinária deve ser fundamentado para o tratamento de doenças infecciosas em animais de produção e de companhia, sendo aplicado para tratar infecções respiratórias, cutâneas, urinárias e do trato gastrintestinal (CANESCHI *et al*., 2023).

A maior parte dos antimicrobianos consumidos por humanos e animais é eliminada na urina e nas fezes. No trato gastrointestinal dos animais, os antimicrobianos não absorvidos podem atuar como pressão seletiva na microbiota intestinal, permanecendo

microbiologicamente ativos nas fezes excretadas, podendo afetar diretamente microrganismos do ambiente e indiretamente os seres humanos (HANSEN; AARESTRUP; SORENSEN, 2002). Por este fator, a utilização indiscriminada destes medicamentos, principalmente nas criações animais, aumenta o risco do desenvolvimento de resistência antimicrobiana (RAM) e representam uma ameaça no contexto da Saúde Única.

A RAM pode ser definida como a capacidade adquirida pelos microrganismos de tolerar e sobreviver à ação dos agentes antimicrobianos que normalmente inibem seu crescimento e proliferação. Esse fenômeno é uma consequência natural das mutações genéticas e dos mecanismos de transferência horizontal de genes que ocorrem nos microrganismos. A exposição repetida aos antimicrobianos pode levar ao desenvolvimento de bactérias presentes na microbiota humana ou animal que se tornam não responsivas aos princípios ativos contidos nos fármacos (AZIZ *et al.*, 2022; TORTORA; CASE; FUNKE, 2016).

A resistência aos antimicrobianos representa uma ameaça em escala mundial à saúde humana e animal. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a resistência aos antimicrobianos representa uma das dez ameaças globais à saúde pública. Embasada nas previsões de que até o final da primeira metade deste século, o fenômeno será responsável por mais de 10 milhões de mortes anuais, e ônus de mais de 100 trilhões de dólares em todo o mundo. Essas projeções baseiam-se em dados e análises que demonstram o crescente impacto negativo da RAM na eficácia dos tratamentos antimicrobianos, aumentando a morbidade e a mortalidade associadas a infecções bacterianas, virais e fúngicas. Além disso, a RAM também impõe custos significativos ao sistema de saúde global, bem como impactos econômicos substanciais devido à perda de produtividade e ao aumento dos gastos com cuidados de saúde (WHO, 2021).

No Brasil, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), implementou o Programa de Vigilância e Monitoramento da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Agropecuária com o objetivo de avaliar os riscos, tendências e padrões na ocorrência e disseminação da resistência antimicrobiana em alimentos de origem animal produzidos em território nacional (MAPA, 2021). De acordo com o documento, a prescrição de antimicrobianos deve ser realizada, quando necessário, embasada em conhecimentos clínicos e epidemiológicos. Isso significa considerar a gravidade da infecção, o histórico médico do paciente, as diretrizes de tratamento atualizadas e a prevalência de resistência bacteriana na comunidade ou no ambiente hospitalar. Essas informações permitem uma abordagem mais precisa na escolha do antimicrobiano mais apropriado, levando em conta a eficácia, a segurança

e a prevenção da resistência bacteriana (LLOR; BJERRUM, 2014; VELAZQUEZ-MEZA *et al.*, 2022).

Neste contexto, o antibiograma é uma ferramenta laboratorial que auxilia na prevenção da resistência bacteriana, pois essa abordagem individualizada evita o uso indiscriminado e desnecessário de agentes antimicrobianos (TRUONG *et al*., 2021).

3 ANTIBIOGRAMA

A realização de exames laboratoriais desempenha um papel decisivo na identificação precisa dos microrganismos responsáveis por infecção e na determinação da sensibilidade *in vitro* aos antimicrobianos. Essas ferramentas de diagnóstico desempenham um papel fundamental ao aumentar a precisão e a efetividade do tratamento (VAN BELKUM *et al*., 2020).

O antibiograma é um método de testagem microbiológica que avalia a resposta de microrganismos a diferentes agentes antimicrobianos. Por meio dessa técnica, é possível determinar quais antimicrobianos são eficazes contra os microrganismos presentes em uma infecção específica. O antibiograma fornece informações precisas sobre a sensibilidade ou resistência dos microrganismos testados, auxiliando os profissionais de saúde na escolha do tratamento mais apropriado. Esse teste é realizado a partir da coleta de uma amostra do paciente infectado, como sangue, urina, saliva, catarro, fezes, pele, secreção ocular, secreção otológica, entre outros. A amostra biológica é cultivada em meio de cultura apropriada e posteriormente, o microrganismo responsável pela infecção isolado é exposto a diferentes tipos de antimicrobianos em forma de discos. A sensibilidade bacteriana é avaliada pela medida do diâmetro da zona de inibição ao redor de cada disco (BOURÉLY *et al*., 2018; CLSI, 2021).

Essa técnica desempenha um papel fundamental na terapia antimicrobiana, permitindo a seleção precisa do antimicrobiano mais eficaz para o tratamento de infecções, evitando o uso desnecessário e aumentando as chances de sucesso do tratamento (GAJIC *et al*., 2022). Além disso, o antibiograma é peça fundamental na prevenção do desenvolvimento de resistência bacteriana, ao orientar a escolha de antimicrobianos aos quais os microrganismos ainda são suscetíveis. Isso contribui para o uso racional de medicamentos e promove a redução de complicações decorrentes do uso de agentes antimicrobianos ineficazes e também ajuda a minimizar os custos associados ao tratamento de infecções (GAJIC *et al*., 2022; KHAN; SIDDIQUI; PARK, 2019).

Os resultados dos antibiogramas são interpretados com base em critérios estabelecidos por organizações especializadas, como o *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), o *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) e o *Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (BrCAST). Todas essas organizações possuem subcomitês de medicina veterinária que desenvolvem, revisam pontos de corte e publicam padrões e diretrizes para métodos de sensibilidade antimicrobiana, que são referências amplamente utilizadas na interpretação dos resultados dos antibiogramas (BRCAST, 2021; CLSI, 2021; HUMPHRIES *et al*., 2021). No entanto, é importante ressaltar que, embora existam princípios gerais de interpretação de resultados e atualizações anuais nos padrões de desempenho para teste de suscetibilidade antimicrobiana, existem diferenças importantes nos requisitos de interpretação e nos critérios de sensibilidade antimicrobiana entre diferentes espécies de animais e diferentes tipos de amostras. A interpretação adequada do antibiograma deve levar em conta fatores clínicos, como a relevância da infecção, a farmacocinética do antimicrobiano e a toxicidade (FOWLER *et al*., 2016).

3.1 TÉCNICAS UTILIZADAS NO ANTIBIOGRAMA EM MICROBIOLOGIA VETERINÁRIA

3.1.1 Coleta de amostras

A coleta adequada de amostras para antibiograma na medicina veterinária é essencial para obter o isolamento do microrganismo responsável pela infecção bacteriana em questão e consequentemente um resultado confiável e representativo. A escolha do tipo de amostra depende do local e da natureza da infecção suspeita. No Quadro 1 estão algumas técnicas comuns de coleta de amostras para antibiograma na medicina veterinária.

É importante ressaltar que cada tipo de amostra requer técnicas de coleta específicas, como tricotomia, e que a assepsia adequada deve ser mantida durante todo o processo de coleta para evitar contaminação cruzada e garantir a representatividade da amostra. Para a coleta de amostras destinadas ao laboratório, é recomendado que o animal não tenha recebido terapia antimicrobiana por no mínimo 7 dias antes da coleta, a fim de evitar interferências nos resultados. Além disso, é fundamental seguir as boas práticas de biossegurança para proteger tanto os profissionais de saúde quanto os animais envolvidos na coleta das amostras (MAPA, 2022; RICHMOND; MCKINNEY, 2009).

Quadro 1. Técnicas comuns de coleta de amostras para antibiograma na medicina veterinária

Método de coleta	Indicações
Swab	Coleta de amostras estéreis de áreas como pele, feridas, mucosas e trato respiratório. O swab estéril é suavemente passado sobre a área afetada para colher material bacteriano. A amostra é então transferida para um meio de transporte apropriado para garantir a viabilidade bacteriana.
Punção aspirativa com agulha fina	Coleta de amostras de nódulos, massas ou abscessos. Uma agulha fina estéril é inserida no local suspeito e o conteúdo aspirado é colocado em um meio de cultura adequado para isolamento bacteriano.
Coleta de urina	Para o diagnóstico de infecções do trato urinário, a coleta de urina limpa por micção espontânea é preferível. Em casos em que a coleta estéril é necessária, a coleta por cistocentese, utilizando uma agulha estéril para aspirar diretamente a urina da vesícula urinária, pode ser realizada.
Coleta de sangue	No caso de suspeita de infecção sistêmica ou bacteremia, a coleta de sangue por venopunção estéril é necessária. A amostra de sangue é coletada em um frasco estéril para cultura bacteriana

Fonte: Richmond e Mckinney (2009).

3.1.2 PREPARAÇÃO DE MEIOS DE CULTURA

No antibiograma, diferentes meios de cultura podem ser utilizados, dependendo das características dos microrganismos a serem testados. Os meios de cultura são compostos nutritivos que fornecem os nutrientes essenciais para o crescimento dos microrganismos. Além disso, podem conter substâncias que auxiliam na detecção da resistência bacteriana aos antimicrobianos (SILVA FILHO; OLIVEIRA, 2007). A preparação adequada dos meios de cultura utilizados no antibiograma é essencial para garantir resultados precisos e confiáveis. A seleção dos componentes do meio, o processo de esterilização, a verificação da qualidade do meio preparado e a padronização dos procedimentos são aspectos críticos a serem considerados (MAPA, 2022).

O Ágar Mueller-Hinton é meio de cultura não seletivo e não diferencial mais amplamente utilizado para o antibiograma. Este meio é o principal, pois possui composição e características padronizadas, o que permite resultados comparáveis entre diferentes laboratórios. Ainda, podem ser utilizados, o Ágar Sangue, um meio enriquecido com sangue de ovelha ou cavalo que fornece nutrientes adicionais para crescimento de patógenos respiratórios, como *Streptococcus pneumoniae*. O Ágar chocolate, que é um meio enriquecido com sangue aquecido, o que libera fatores de crescimento e permite o crescimento de bactérias fastidiosas,

como *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* e o Ágar Sabouraud, um meio utilizado para o crescimento de fungos e leveduras, é usado quando há suspeita de infecções fúngicas (ANVISA, 2013; SILVA FILHO; OLIVEIRA, 2007).

Independentemente do tipo de meio de cultura a ser utilizado no teste de antibiograma, sua preparação segue os seguintes passos de acordo com as diretrizes das boas práticas laboratoriais (Figura 1). Conforme ilustrado, inicialmente, realiza-se uma medida precisa da quantidade de pó de acordo com as instruções fornecidas pelo fabricante. Em seguida, esse pó é adicionado a um frasco de vidro contendo água destilada ou deionizada. É essencial agitar vigorosamente a solução para garantir a completa dissolução do pó. Caso necessário, é possível ajustar o pH da solução utilizando ácido clorídrico (HCl) ou hidróxido de sódio (NaOH) diluído (SILVA FILHO; OLIVEIRA, 2007). A solução final é transferida para placas de Petri estéreis, em uma quantidade adequada de acordo com as necessidades experimentais. Para obter uma profundidade média de 4,0 ± 0,5 mm, volumes específicos devem ser dispensados: aproximadamente 25 mL para uma placa circular de 90 mm, cerca de 31 mL para uma placa circular de 100 mm, cerca de 71 mL para uma placa circular de 150 mm e cerca de 40 mL para uma placa quadrada de 100 mm (BRCAST, 2021). Em seguida, o meio é deixado para solidificar à temperatura ambiente ou, quando necessário, em uma estufa apropriada por 24 horas para fins de controle microbiológico (SILVA FILHO; OLIVEIRA, 2007).

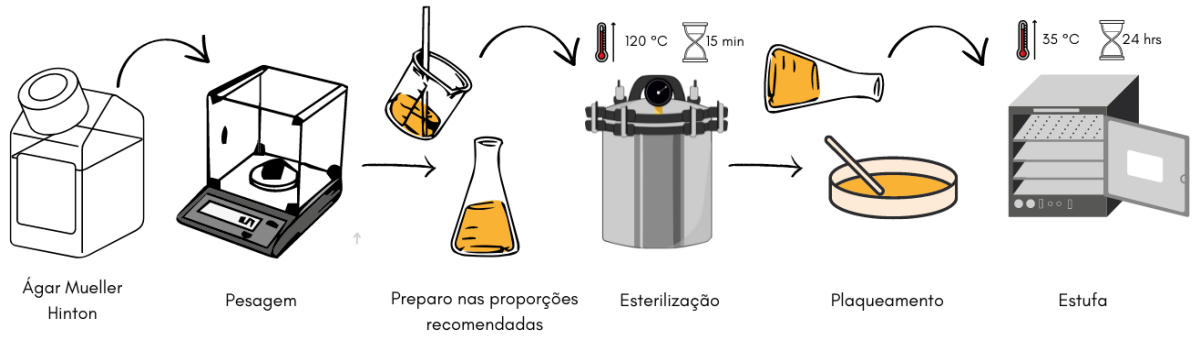


Figura 1 - Procedimento padrão para preparação de meio de cultura para uso nos ensaios microbiológicos, como o antibiograma.
Fonte: Adaptado de Silva Filho e Oliveira (2007).

3.2 MÉTODOS DE DIFUSÃO EM ÁGAR (KIRBY BAUER E ETEST)

Os métodos de difusão em ágar, como Kirby Bauer e Etest, são técnicas amplamente utilizadas para determinar a sensibilidade bacteriana aos antimicrobianos (Figura 2). Cada método tem suas vantagens e desvantagens, e a escolha dependerá das necessidades do laboratório, da disponibilidade de recursos e das características do microrganismo em questão.

O importante é garantir que o método utilizado seja validado e siga as diretrizes estabelecidas para fornecer resultados confiáveis e úteis na seleção do tratamento antimicrobiano adequado (BENKOVA; SOUKUP; MAREK, 2020; KHAN; SIDDIQUI; PARK, 2019).

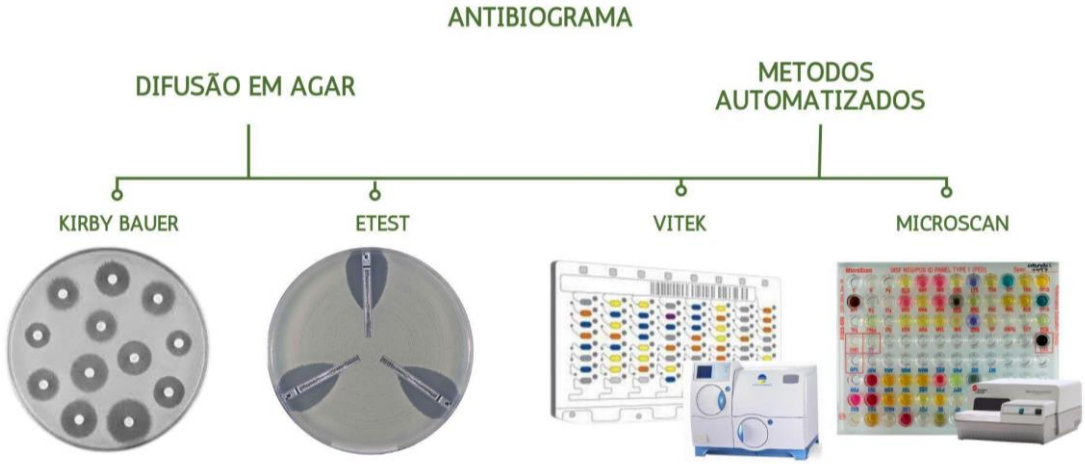


Figura 2. Diagrama das técnicas de antibiograma: visualização da sensibilidade bacteriana aos antimicrobianos.
Fonte: os autores.

No método Kirby Bauer, também conhecido como teste de disco difusão, inicialmente a placa de ágar é previamente inoculada com a cepa bacteriana e, em seguida, os discos contendo diferentes antimicrobianos são colocados na superfície do ágar. Durante a incubação, os antimicrobianos se difundem a partir do disco para o ágar, criando um gradiente de concentração ao seu redor. Se a bactéria é sensível ao antimicrobiano, ocorre a inibição de seu crescimento, formando uma zona de inibição visível ao redor do disco. O diâmetro da zona de inibição ao redor de cada disco é medido e comparado com padrões de sensibilidade estabelecidos fornecidas por organizações reconhecidas (BrCAST, CLSI e EUCAST) que estabelecem diretrizes para a interpretação dos resultados do teste de sensibilidade (ALONSO *et al*., 2017).

Uma das vantagens do disco difusão é ser uma técnica relativamente simples e de baixo custo, podendo ser realizada em qualquer laboratório com equipamento básico. Além disso, permite que vários agentes antimicrobianos sejam testados simultaneamente em uma única placa de ágar, fornecendo resultados rápidos, geralmente em 24 horas. No entanto, o método Kirby Bauer também possui algumas desvantagens. A interpretação dos resultados pode ser subjetiva, dependendo da experiência do técnico de laboratório. Além disso, o tamanho da zona de inibição pode ser influenciado pela densidade da suspensão bacteriana, a temperatura e a qualidade do meio de cultura, o que pode levar a resultados inconsistentes. Por fim, o método

Kirby Bauer não permite a determinação da concentração mínima inibitória (CIM) do agente antimicrobiano, o que pode limitar sua utilidade em alguns casos (JENKINS; SCHUETZ, 2012; KHAN; SIDDIQUI; PARK, 2019).

O método Etest é semelhante ao Kirby Bauer, no entanto utiliza fitas ou tiras plásticas contendo gradientes de concentração do antimicrobiano de interesse. As tiras são aplicadas em uma placa de ágar contendo a cepa bacteriana e a zona de inibição é determinada pelo ponto em que o crescimento bacteriano intersecta a tira (Figura 2). Os resultados do Etest são interpretados usando o mesmo critério de zona de inibição utilizado para o Kirby Bauer (RELLER *et al.*, 2009).

Uma das suas principais vantagens é que fornece resultados mais precisos e objetivos, pois determina a concentração mínima inibitória (CIM) do agente antimicrobiano, o que permite uma avaliação mais precisa da sensibilidade bacteriana. Quando comparado ao método Kirby Bauer, o Etest é mais sensível, possui boa reprodutibilidade e pode ser usado para monitorar a evolução da resistência bacteriana ao longo do tempo (BENKOVA; SOUKUP; MAREK, 2020). No entanto, o Etest é mais dispendioso do que o Kirby Bauer, além de requerer um equipamento especializado para realizar o teste. Ainda, a leitura dos resultados requer uma interpretação mais cuidadosa, especialmente para a determinação da CIM em algumas bactérias. No geral, o método Etest é uma opção mais precisa e sensível para testar a sensibilidade bacteriana aos antimicrobianos, mas pode ser menos acessível e prático em alguns contextos (BENKOVA; SOUKUP; MAREK, 2020; RELLER *et al.*, 2009).

3.4 MÉTODOS AUTOMATIZADOS (VITEK E MICROSCAN)

O uso do antibiograma automatizado oferece vantagens, como maior eficiência, padronização de método, precisão e suporte à tomada de decisões clínicas embasadas. Essas vantagens contribuem para uma abordagem mais eficaz das infecções, otimização do uso de antimicrobianos e combate à resistência antimicrobiana. Contudo, o antibiograma automatizado possui desvantagens em relação aos métodos de disco difusão em ágar. Isso inclui maior custo associado à aquisição e manutenção dos sistemas automatizados, necessidade de treinamento especializado para operá-los, dependência de instrumentos específicos, exigência de atualizações regulares e a possibilidade de limitações na detecção de novos mecanismos de resistência. É importante considerar essas desvantagens ao decidir entre os dois métodos,

levando em conta as necessidades do laboratório e o contexto clínico específico (HERNÁNDEZ-DURÁN *et al*., 2017).

Existem duas principais opções de métodos automatizados para testar a sensibilidade de bactérias aos antimicrobianos: os sistemas VITEK e MicroScan. O sistema VITEK possui uma ampla gama de painéis disponíveis para testar diferentes grupos de agentes antimicrobianos. No entanto, é um sistema relativamente caro, o que pode limitar sua utilização em laboratórios com recursos limitados. Também pode ocorrer a necessidade de verificação manual dos resultados para garantir a precisão (RELLER *et al.*, 2009; VAN BELKUM *et al.*, 2020).

Inicialmente, é realizada uma suspensão pura do microrganismo de interesse, que posteriormente é inoculada nos cartuchos de teste do sistema contendo os reagentes necessários. Cada cartucho é devidamente identificado com informações sobre o microrganismo e as drogas a serem testados. Após a inoculação, os cartuchos são inseridos no sistema VITEK, onde ocorre um processamento automatizado. Durante a incubação, os microrganismos se desenvolvem e são desafiados a diferentes antimicrobianos. Ao término da incubação, o sistema realiza a leitura óptica do crescimento microbiano, analisa as curvas de crescimento e determina a sensibilidade ou resistência aos agentes antimicrobianos testados. Os resultados são interpretados automaticamente pelo sistema, gerando um relatório detalhado que inclui informações sobre a identificação do microrganismo e sua suscetibilidade aos antimicrobianos testados (VAN BELKUM *et al.*, 2020).

O sistema MicroScan apresenta uma extensa variedade de painéis disponíveis para a avaliação de diversos grupos de antimicrobianos. No entanto, é importante destacar que o equipamento necessário para a realização dos testes pode ser dispendioso e requer habilidades técnicas especializado. Além disso, a interpretação dos resultados pode ser subjetiva, dependendo da experiência do técnico de laboratório, e em alguns casos o sistema MicroScan pode apresentar menor precisão em comparação com outros métodos automatizados, como o VITEK (LEE *et al.*, 2013).

Para realizar o teste, o procedimento é iniciado com a preparação de uma suspensão pura do microrganismo de interesse, obtida a partir de uma cultura bacteriana isolada. Em seguida, os painéis de teste são preparados, os quais contêm diferentes antimicrobianos em concentrações específicas. A suspensão bacteriana é então inoculada nos poços dos painéis de teste, seguindo as instruções do fabricante. Os painéis de teste são submetidos a uma incubação em condições controladas de temperatura e tempo para permitir o crescimento bacteriano. Após a incubação, os painéis são inseridos no sistema MicroScan, que realiza a leitura óptica dos

poços e analisa o crescimento bacteriano em presença dos antimicrobianos. Com base nos dados de crescimento obtidos, o sistema determina a sensibilidade ou resistência do microrganismo aos antimicrobianos testados. Os resultados são interpretados de acordo com os critérios estabelecidos pelos padrões de sensibilidade bacteriana. Por fim, o sistema MicroScan gera um relatório detalhado, fornecendo informações sobre a sensibilidade antimicrobiana do microrganismo e auxiliando na escolha do tratamento adequado (TRIVEDI *et al*., 2015; VAN BELKUM *et al.*, 2020). Ambas as opções de métodos automatizados oferecem vantagens em termos de rapidez e precisão em relação aos métodos manuais. No entanto, é importante considerar as vantagens e desvantagens específicas de cada método antes de escolher qual utilizar em um determinado laboratório (CHEW *et al.*, 2017).

4 INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS DO ANTIBIOGRAMA

A interpretação do teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA) em medicina veterinária é semelhante à interpretação em medicina humana. O resultado do teste é apresentado em um laudo que indica se o microrganismo é sensível (S), resistente (R) ou apresenta resistência intermediária (I) ao antimicrobiano testado. No entanto, os critérios de sensibilidade podem variar entre diferentes espécies de animais e também entre diferentes tipos de infecções (TASCINI *et al.*, 2016).

O "S" indica que o microrganismo é inibido "*in vitro*" pelo antimicrobiano respeitando a dosagem recomendada e a concentração adequada. O "R" indica uma alta probabilidade de falha terapêutica devido à resistência bacteriana. O "I" é classificado como "sensível, aumentando a exposição", indicando que regimes de dosagem com aumento da concentração do fármaco ou diminuição do intervalo entre as doses podem resultar em eficácia clínica. É importante considerar as condições de saúde do animal e a resistência intrínseca dos microrganismos na escolha do tratamento. Alguns antimicrobianos podem não ser testados devido à falta de eficácia comprovada ou ao teste de sensibilidade a mais de um fármaco (TRUONG *et al.*, 2021). Ao receber os resultados do teste, é importante levar em consideração diversos fatores, incluindo a concentração de antimicrobianos utilizada no teste, o tipo de microrganismo identificado e sua resistência intrínseca aos antimicrobianos (DIAB *et al.*, 2017).

Os pacientes veterinários são frequentemente identificados pelo nome do animal de estimação e pelo sobrenome do proprietário. No nível em que os antibiogramas veterinários são

normalmente desenvolvidos (laboratório de diagnóstico regional), pode ser difícil distinguir pacientes com nomes semelhantes não seja alcançada, o tratamento pode não ser eficaz, mesmo que o microrganismo seja sensível ao antimicrobiano (SCARBOROUGH *et al.*, 2020). Por exemplo, os macrolídeos, como a eritromicina, podem não ser eficazes em cães e gatos, pois esses animais têm dificuldade em metabolizá-los. As tetraciclinas podem ter uma eficácia reduzida em doses baixas e também podem afetar o desenvolvimento dentário em filhotes de cães e gatos. As fluoroquinolonas, apesar de serem eficazes em humanos, podem interferir no desenvolvimento ósseo em cães jovens (GAUTIER-BOUCHARDON, 2018).

É importante considerar a resistência intrínseca nos microrganismos, que é caracterizada pela resistência presente em todas as bactérias de um mesmo grupo/gênero/espécie. Por exemplo, *Escherichia coli*, frequentemente encontrada no trato intestinal de animais, que pode apresentar resistência intrínseca a penicilinas e cefalosporinas *Streptococcus pneumoniae* responsável por infecções respiratórias em aves e mamíferos, possui resistência intrínseca ao trimetoprima-sulfametoxazol e eritromicina. Além disso, algumas espécies de *Proteus* spp., encontradas no trato urinário de animais, exibem resistência intrínseca às cefalosporinas de primeira geração (AWOSILE *et al.*, 2018). Alguns antimicrobianos podem não ser testados devido à sua falta de eficácia comprovada ou porque a sensibilidade a mais de um fármaco é determinada. Essas informações devem ser relatadas no laudo do TSA (SCARBOROUGH *et al.*, 2020; TASCINI *et al.*, 2016).

Além disso, a variabilidade genética dos microrganismos também representa um problema na interpretação. As características genéticas das bactérias, como a presença de genes de resistência, podem influenciar a resposta aos antimicrobianos. Portanto, dois isolados bacterianos aparentemente idênticos podem apresentar diferenças na sensibilidade aos antimicrobianos devido à variabilidade genética (KRELL; MATILLA, 2022).

Os métodos de interpretação de sensibilidade antimicrobiana desenvolvidos para espécies animais consideram fatores como o tipo de amostra, o estado imunológico do animal, a idade do animal, a presença de comorbidades e o histórico de uso de antimicrobianos. Esses métodos também podem levar em conta as especificidades da microbiota de cada espécie animal, como a presença de bactérias comuns e a frequência de padrões de resistência (KHAN; SIDDIQUI; PARK, 2019). Por exemplo, a sensibilidade antimicrobiana de bactérias isoladas de amostras de urina em cães pode diferir da sensibilidade antimicrobiana de bactérias isoladas de amostras de urina em gatos (NORRIS *et al.*, 2019).

Além do exposto, vale destacar que nem sempre é possível realizar o antibiograma devido a fatores externos. Um exemplo significativo ocorre nas infecções agudas do trato respiratório superior em cães e gatos, onde os principais agentes causadores, como *Mycoplasma*, *Bordetella bronchiseptica* e *Chlamydophila felis* (em felinos), não conseguem crescer em meios de cultura convencionais utilizados nos laboratórios clínicos (MAPA, 2022).

5 LIMITAÇÕES DO ANTIBIOGRAMA EM MICROBIOLOGIA VETERINÁRIA

O antibiograma, apesar de ser uma ferramenta valiosa na seleção de tratamentos antimicrobianos, apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Uma das principais limitações é a falta de padronização dos métodos utilizados. Existem diferentes métodos de antibiograma disponíveis, como o método de disco difusão e o método de diluição em caldo, e cada laboratório pode adotar protocolos ligeiramente diferentes. Isso pode levar a variações nos resultados entre diferentes laboratórios e dificultar a comparação de dados entre estudos (BUROW *et al.*, 2019).

Além disso, o ambiente de cultivo utilizado para o crescimento bacteriano pode influenciar os resultados do antibiograma. Fatores como a composição do meio de cultura, pH, temperatura e umidade podem afetar o crescimento e a resposta das bactérias às drogas. Portanto, é importante seguir os procedimentos adequados de cultivo bacteriano para garantir resultados precisos (GAJIC *et al*., 2022).

Outra limitação para a precisão dos resultados está relacionada aos efeitos da concentração dos agentes antimicrobianos e da inoculação bacteriana. A concentração da droga no disco de papel ou no meio de cultura pode afetar a formação da zona de inibição ao redor do disco, levando a resultados falsamente positivos ou negativos. Da mesma forma, a densidade da suspensão bacteriana usada para inoculação pode influenciar a taxa de crescimento bacteriano e, consequentemente, os resultados do teste (BUROW *et al.*, 2019).

Além das limitações inerentes aos métodos de antibiograma, fatores externos também podem interferir nos resultados. Por exemplo, a presença de substâncias interferentes no local da amostragem, como detritos, sangue ou outros microrganismos, pode prejudicar a difusão da droga e afetar a formação da zona de inibição (MAPA, 2022).

A orientação para o desenvolvimento de antibiogramas em medicina humana recomenda incluir apenas o primeiro isolado de um determinado paciente por período de análise para limitar a influência de isolados repetidos do paciente no antibiograma. A justificativa para

esta orientação também se aplica aos antibiogramas veterinários; no entanto, há desafios logísticos para a implementação. Em primeiro lugar, um sistema de identificação do paciente não está presente na medicina veterinária (KRELL; MATILLA, 2022).

Tanto na medicina humana quanto na veterinária, tem havido uma redução nas opções terapêuticas para tratar infecções bacterianas, o que dificulta a escolha empírica dos medicamentos a serem utilizados no tratamento clínico. Portanto, é crucial realizar testes de identificação bacteriana e conhecer a sensibilidade bacteriana a uma seleção específica de medicamentos possíveis, a fim de aumentar a probabilidade de um tratamento eficaz. Além de direcionar o tratamento mais efetivo, a cultura e o antibiograma também são importantes para gerar um perfil de resistência microbiana, uma vez que as bactérias têm a capacidade de desenvolver resistência mais rapidamente do que a produção de novos antimicrobianos (SOUZA *et al.*, 2020).

Embora a solicitação do antibiograma como ferramenta de diagnóstico melhore a precisão e a eficácia do tratamento, nem sempre é possível realizar a cultura e o antibiograma devido a diversos fatores, como restrições impostas pelo tutor do animal, distância entre o laboratório que realiza o exame e o local de coleta da amostra, entre outros. Nessas situações, a terapia empírica se torna necessária (MAPA, 2022).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A conscientização da sociedade e a colaboração entre profissionais da medicina humana e veterinária são fundamentais para o uso responsável de agentes antimicrobianos. Nesse contexto, o emprego do antibiograma assume importância fundamental, permitindo o tratamento de infecções bacterianas através do uso de antimicrobiano apropriado mediante a obtenção de informações sobre a sensibilidade bacteriana aos agentes antimicrobianos. Assim, a gestão antimicrobiana, que engloba aspectos como controle de infecções, educação e regulamentações, assume um papel crucial na contenção da resistência antimicrobiana.

Os médicos veterinários, no âmbito da tríade humano-animal-ambiente, possuem uma responsabilidade significativa, atuando como referências na garantia do uso racional de agentes antimicrobianos em animais. Ao compartilharem essa responsabilidade com os profissionais da medicina humana e cooperarem em busca do mesmo objetivo, ou seja, o combate à resistência antimicrobiana, exemplificam de forma efetiva a aplicação da abordagem Saúde Única.

Assim, uma abordagem integrada e multidisciplinar, dentro do contexto da Saúde Única, apresenta-se como uma ferramenta poderosa para enfrentar os desafios relacionados à resistência antimicrobiana. Fortalecer a conscientização da sociedade sobre o uso racional de antimicrobianos, implementar regulamentações mais rigorosas e promover a colaboração entre diferentes áreas da saúde são ações essenciais para assegurar a eficácia dos antimicrobianos, preservar a saúde animal e humana, e salvaguardar a saúde pública.

7 AGRADECIMENTOS

A Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo – FAPES, Edital FAPES nº 03/2021 – Universal (TO nº 428/2021); Edital PDPG (Programa de Desenvolvimento da Pós-Graduação – PDPG) através do projeto "Consolidação dos Programas de Pós-Graduação – parcerias estratégicas no estado na área de Ciências Agrárias do Estado do Espírito Santo – Medicina Veterinária" (TO nº 137/2021); Edital nº 04/2022 Programa de Apoio aos Programas de Pós-Graduação Capixaba Emergentes (PROAPEM) (TO nº 378/2022); Edital FAPES nº 06/2021 Bolsa Pesquisador Capixaba – BPC (TO nº 326/2022)

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio, código de financiamento 001.

8 REFERÊNCIAS

ALONSO, C. A. *et al*. Antibiogram: a tool for analysing images from disk diffusion tests. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 143, p. 159-169, 2017.

ANVISA (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA**) Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde.** Módulo 5: Tecnologias em Serviços de Saúde: descrição dos meios de cultura empregados nos exames microbiológicos/Agência Nacional de Vigilância Sanitária–Brasília: Anvisa, 2013. 95p. Disponível em: < https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/modulo-5-tecnologias-em-servicos-de-saude-descricao-dos-meios-de-cultura-empregados-nos-exames-microbiologicos/view>**.** Acesso em: 01 jun. 2023.

AWOSILE, B. B. *et al.* Antimicrobial resistance in bacteria isolated from cats and dogs from the Atlantic Provinces, Canada from 1994–2013. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 59, n. 8, p. 885-893, 2018.

AZIZ, A. *et al*. Anaerobic digestion in the elimination of antibiotics and antibiotic-resistant genes from the environment – a comprehensive review. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 10, n. 1, p. 1-27, 2022.

BENKOVA, M.; SOUKUP, O.; MAREK, J. Antimicrobial susceptibility testing: currently used methods and devices and the near future in clinical practice. **Journal of Applied Microbiology**, v. 129, n. 4, p. 806-822, 2020.

BOURÉLY, C. *et al*. Why do veterinarians ask for antimicrobial susceptibility testing? A qualitative study exploring determinants and evaluating the impact of antibiotic reduction policy. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 159, p. 123-134, 2018.

BRCAST (BRAZILIAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING). **Método de disco-difusão BrCAST-EUCAST.** 2021.Disponível em: < https://brcast.org.br/wp-content/uploads/2022/09/06-Me%CC%81todo-de-Disco-Difusa%CC%83o-BrCAST-24-6-2021.pdf/>. Acesso em: 29 mai 2023.

BUROW, E. *et al.* Antibiotic resistance in *Escherichia coli* from pigs from birth to slaughter and its association with antibiotic treatment. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 165, p. 52-62, 2019.

CANESCHI, A. *et al.* The use of antibiotics and antimicrobial resistance in veterinary medicine, a complex phenomenon: a narrative review. **Antibiotics**, v. 12, n. 3, p. 487-513, 2023.

CHEW, K. L. *et al*. Colistin and polymyxin B susceptibility testing for carbapenem-resistant and mcr-positive Enterobacteriaceae: comparison of Sensititre, MicroScan, Vitek 2, and Etest with broth microdilution. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 55, n. 9, p. 2609-2616, 2017.

CLSI (CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE) **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing**, CLSI M100-ED31. 31. ed. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2021. 352p.

DIAB, A. *et al*. Automatic reading and interpretation of an antibiogram. *In*: INTERNATIONAL CONFERENCE ON ADVANCES IN BIOMEDICAL ENGINEERING (ICABME), 4, 2017, Beirute. **Fourth International Conference on Advances in Biomedical Engineering. Beirute: Institute of Electrical and Eletronics Engineers,** 2017**,** v. 4, p. 1-4.

FAO (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS) **Résistance aux antimicrobiens,** 2023. Disponível em: https://www.fao.org/one-health/overview/antimicrobial-resistance/fr Acesso em: Acesso em: 27 mai 2023.

FOWLER, H. *et al*. A survey of veterinary antimicrobial prescribing practices, Washington State 2015. **Veterinary Record**, v. 179, n. 25, p. 651-651, 2016.

GAJIC, I. *et al*. Antimicrobial susceptibility testing: a comprehensive review of currently used methods. **Antibiotics**, v. 11, n. 4, p. 427-453, 2022.

GAUTIER-BOUCHARDON, A. V. Antimicrobial resistance in *Mycoplasma* spp. **Microbiology spectrum**, v. 6, n. 4, p. 1-21, 2018.

HANSEN, L. H.; AARESTRUP, F.; SORENSEN, S. J. Quantification of bioavailable chlortetracycline in pig feces using a bacterial whole-cell biosensor. **Veterinary Microbiology**, v. 87, n. 1, p. 51–57, 2002.

HERNÁNDEZ-DURÁN, M. *et al*. Comparison of the MicroScan WalkAway and VITEK 2 Compact systems for the identification and susceptibility of clinical Gram-positive and Gram-negative bactéria. **Investigación en Discapacidad**, v. 6, n. 3, p. 105-114, 2017.

HUMPHRIES, R. *et al*. Overview of changes to the clinical and laboratory standards institute performance standards for antimicrobial susceptibility testing, M100. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 59, n. 12, p. 1-13, 2021.

JENKINS, S. G.; SCHUETZ, A. N. Current concepts in laboratory testing to guide antimicrobial therapy. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 87, n. 3, p. 290-308, 2012.

KHAN, Z. A.; SIDDIQUI, M. F.; PARK, S. Current and emerging methods of antibiotic susceptibility testing. **Diagnostics**, v. 9, n. 2, p. 49-66, 2019.

KRELL, T.; MATILLA, M. A. Antimicrobial resistance: progress and challenges in antibiotic discovery and anti- infective therapy. **Microbial Biotechnology**, v. 15, n. 1, p. 70-78, 2022.

LEE, S. Y. *et al*. Comparison of the Vitek 2, MicroScan, and Etest methods with the agar dilution method in assessing colistin susceptibility of bloodstream isolates of Acinetobacter species from a Korean university hospital. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 51, n. 6, p. 1924-1926, 2013.

LEES, P. *et al.* A history of antimicrobial drugs in animals: Evolution and revolution. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 44, n. 2, p. 137-171, 2021.

LLOR, C.; BJERRUM, L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v. 5, n. 6, p. 229-241, 2014.

MAPA (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO). **Programa de Vigilância e Monitoramento da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Agropecuária** (2019-2022). 2021. Disponível em: < https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/modulo-5-tecnologias-em-servicos-de-saude-descricao-dos-meios-de-cultura-empregados-nos-exames-microbiologicos/view>. Acesso em: 28 mai 2023.

MAPA (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO). **Programa de vigilância e monitoramento da resistência aos antimicrobianos no âmbito da agropecuária.** 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/resistencia-aos-antimicrobianos/pan-br-agro/ProgramadeVigilnciaeMonitoramentoAMRFINAL5.pdf> Acesso em: 27 mai 2023.

MURPHY, C. P. *et al*. Factors potentially linked with the occurrence of antimicrobial resistance in selected bacteria from cattle, chickens and pigs: a scoping review of publications for use in modelling of antimicrobial resistance (IAM. AMR Project). **Zoonoses and Public Health**, v. 65, n. 8, p. 957-971, 2018.

NORRIS, J. M. *et al*. Factors influencing the behaviour and perceptions of Australian veterinarians towards antibiotic use and antimicrobial resistance. **PloS one**, v. 14, n. 10, p. 1-19, 2019.

RELLER, L. B. *et al.* Antimicrobial susceptibility testing: a review of general principles and contemporary practices. **Clinical Infectious Diseases**, v. 49, n. 11, p. 1749-1755, 2009.

RICHMOND, J. Y.; MCKINNEY, R. W. **Biosafety in microbiological and biomedical laboratories**. 5. ed.Atlanta: US Government Printing Office, 2009. 415p.

SCARBOROUGH, R. *et al*. Use of local antibiogram data and antimicrobial importance ratings to select optimal empirical therapies for urinary tract infections in dogs and cats. **Antibiotics**, v. 9, n. 12, p. 924-942, 2020.

SILVA FILHO, G. N.; OLIVEIRA, V. L. **Microbiologia manual de aulas práticas**. 2. ed. Florianópolis: Editora da UFSC, 2007. 157p.

SOUZA, M. M. *et al*. Antimicrobial resistance evaluation of bacteria isolated from infections in small animals in the Umuarama region, Paraná. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 40, n. 10, p. 804-813, 2020.

TASCINI, C. *et al*. Reading and understanding an antibiogram. **Italian Journal of Medicine**, v. 10, n. 4, p. 289-300, 2016.

TORTORA, G. J.; CASE, C. L.; FUNKE, B. R. **Microbiologia**. 12. ed. Rio de Janeiro: Artmed Editora, 2016. 939p.

TRIVEDI, M. *et al*. Antibiogram, biochemical reactions, and genotypic pattern of biofield treated *Pseudomonas aeruginosa*. **Journal of Tropical Diseases**, v. 1, n. 4, p. 1-7, 2015.

TRUONG, W. R. *et al*. The antibiogram: key considerations for its development and utilization. **JAC-antimicrobial resistance**, v. 3, n. 2, p. 1-6, 2021.

VAN BELKUM, A. *et al*. Innovative and rapid antimicrobial susceptibility testing systems. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, n. 5, p. 299-311, 2020.

VAN BOECKEL, T. P. *et al*. Reducing antimicrobial use in food animals. **Science**, v. 357, n. 6358, p. 1350-1352, 2017.

VELAZQUEZ-MEZA, M. E. *et al.* Antimicrobial resistance: one health approach. **Veterinary World**, v. 15, n. 3, p. 743-749, 2022.

WHO; FAO; OIE (WORLD HEALTH ORGANIZATION, FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS, WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH) **Antimicrobial resistance: a manual for developing national action**

plans, 2016. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204470/978924154953 0_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 25 mai 2023.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **Antimicrobial resistance**. Genebra: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. Acesso em: 27 mai 2023.

Capítulo 8

Diagnóstico por imagem de Aves

Thiago Queiroz Pereira [1]
Juliano Izidoro da Silva [2]
Rafael Otaviano do Rego [3]
Igor Cezar Kniphoff da Cruz [4]
Maria Aparecida da Silva [5]

[1] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: thiagoqueirozmedvet@gmail.com
[2] Centro Universitário Espírito-Santense/FAESA, e-mail: juliano@simvetimagem.com.br
[3] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: rafael.rego@ufes.br
[4] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: igor.cruz@ufes.br
[5] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: mvmariaaparecida@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

Animais de estimação não convencionais tem se tornado cada vez mais populares e os animais da classe das Aves ocupam lugar de destaque. No Brasil, se regista ocorrência de 1.971 espécies de aves, mais de cinco mil criadores comerciais e quase 330 mil criadores amadores, totalizando mais de 22,6 milhões de espécimes fora do ambiente natural, o que justifica o aumento na procura por serviço médico veterinário especializado nesses animais (GIOVANINI, 2016; LEPAGE, 2023; PACHECO *et al.*, 2021).

Cada vez mais a medicina aviária tem se desenvolvido e, até pouco tempo, métodos diagnósticos não eram requisitados na clínica de aves, contudo, a capacitação de profissionais, o avanço tecnológico e pesquisas desenvolvidas na área levaram ao aumento da demanda por um serviço especializado. Logo, diversos exames de imagem passaram a ser empregados e hoje são frequentemente solicitados (HARRISON; FLINCHUM, 2006; POLLOCK; KLAPHAKE; WELLEHAN JR, 2015).

Os exames radiográficos e endoscópicos são os mais convencionais, enquanto a ultrassonografia, apesar da grande disponibilidade em muitos centros veterinários, possui alguns entraves, principalmente quanto à presença de ar nos sacos aéreos intracelomáticos desses animais. Outras técnicas que ainda não estão amplamente disponíveis, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, são utilizadas como recursos avançados de imagem em grande parte dos casos (BEAUFRÈRE *et al.*, 2010; DONELEY, 2016).

Nesse capítulo serão abordadas técnicas de diagnóstico por imagem, mais precisamente radiografia, ultrassonografia, endoscopia, termografia e tomografia computadorizada, utilizadas na medicina aviária, visto a baixa disponibilidade de informações disponíveis na literatura sobre o assunto. Assim, o objetivo é fornecer material suplementar e revisar os procedimentos utilizados para o diagnóstico de diferentes patologias, junto a orientações quanto a sua utilização e os cuidados necessários para realização.

2 RADIOGRAFIA

O exame radiográfico é o mais solicitado, pois apresenta ótimo custo-benefício em vista da grande quantidade de informações obtidas, não apenas do sistema músculo esquelético, mas também de órgãos da cavidade celomática, além de ser considerado exame de baixa

invasividade (DONELEY, 2016; NALDO; SAGGESE, 2016; PINTO *et al*., 2014; RUSH; FUNDAK, 2019).

Para se chegar a um diagnóstico preciso, é necessária avaliação minuciosa, portanto, imagens apropriadas são indispensáveis. Os fatores de exposição podem impactar na avaliação e no diagnóstico, consequentemente. Enquanto uma superexposição pode subestimar opacificação pulmonar ou de sacos aéreos, uma subexposição pode erroneamente mimetizar espessamento de saco aéreo ou consolidação pulmonar (CROSTA, 2021).

Equipamentos com geradores de altas frequências são mais apropriados, possibilitando ajustes de miliamperes (mA), quilovolt (kV) e tempo (s) (SILVERMAN; TELL, 2010). São recomendados altos mA, com tempos curtos de exposição, visando reduzir artefatos de movimento na imagem, principalmente causados pelo alto número de movimentos respiratórios nesses animais. Desta forma, a radiologia digital direta é preferível pela qualidade das imagens obtidas, fornecendo maior resolução e contraste (CROSTA; MELILLO; SCHNITZER, 2018; KORBEL; PROBST; LIEBICH, 2016; NALDO; SAGGESE, 2016; SILVERMAN; TELL, 2010).

Outra dificuldade enfrentada na interpretação das imagens é a carência de conhecimento da anatomofisiologia normal, bem como da variação interespécies, uma vez que dentro da Classe existem diversas Ordens com indivíduos anatomicamente distintos entre si (PINTO *et al*., 2014; RUSH; FUNDAK, 2019). Desta forma, a seguir serão abordados princípios físicos e características específicas da técnica que devem ser considerados para obtenção de imagens de qualidade e aptas para avaliação.

2.1 POSICIONAMENTO E CONTENÇÃO

O posicionamento do animal possui grande impacto diagnóstico, visto que qualquer rotação pode causar distorção na imagem gerada e uma magnificação desigual resultante, comprometendo a interpretação pelo radiologista (THRALL, 2019).

Durante o exame, deve-se levar em consideração o conforto do paciente, pois o estresse excessivo nesses animais pode ocasionar óbito. Desta forma, a utilização de sedação ou anestesia inalatória deve ser considerada para melhor posicionamento dos pacientes, sempre levando em conta o estado de saúde do animal (CROSTA; MELILLO; SCHNITZER, 2018; KORBEL; PROBST; LIEBICH, 2016; PINTO *et al*., 2014).

Pranchas para o posicionamento de aves (Figura 1) podem ser utilizadas, de forma a reduzir a exposição à radiação ionizante das pessoas envolvidas no procedimento, entretanto,

em alguns casos a contenção manual será necessária. Quando necessário luvas de radioproteção devem ser utilizadas e, por meio de colimação restrita, apenas a região de interesse deve incluída na imagem (HANNA; LOGSDON; MATTOON, 2021; THRALL, 2019).

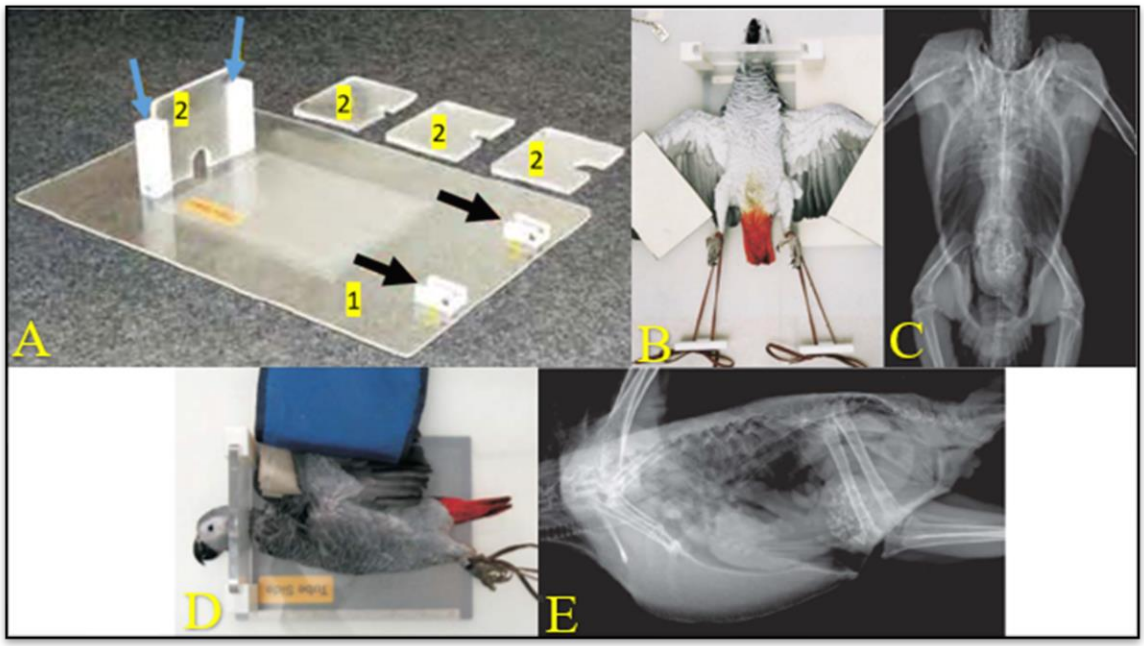


Figura 1 – Prancha de contenção e posicionamento de aves (A), *Psittacus erithacus* contido e posicionado em projeção ventrodorsal (B) e laterolateral (D) e suas respectivas imagens radiográficas (C e E).
Fonte: Adaptado de Krautwald-Junghanns *et al*. (2017).

As projeções realizadas são nomeadas de acordo com o ponto de entrada e saída dos raios-x na região anatômica do animal, mas o que é visto frequentemente são projeções de corpo inteiro, chamadas de ventrodorsal e laterolateral (Figura 1) (PINTO *et al*., 2014). Avaliação específica de uma região afetada pode ser requerida, devendo ser solicitadas de forma diferente. O estudo radiográfico das asas, por exemplo, é realizado com projeções mediolaterais e caudocraniais, enquanto as radiografias dos membros pélvicos são obtidas por projeções mediolaterais e dorsoplantares. A região do crânio, por sua vez, pode ser avaliada por projeções dorsoventrais ou ventrodorsais, assim como laterolaterais, tal como demonstrado na Figura 2 (KORBEL; PROBST; LIEBICH, 2016; KRAUTWALD-JUNGHANNS; SCHROFF; BARTELS, 2011).

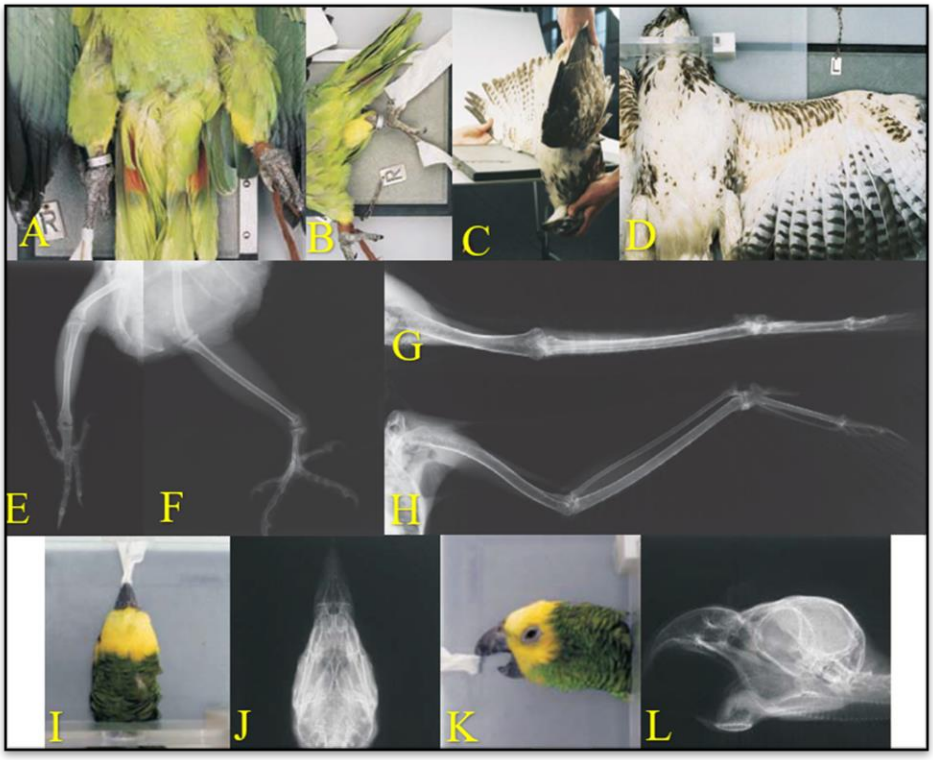


Figura 2 – Projeção dorsoplantar (A) e mediolateral (B) de membro pélvico de *Amazona aestiva*, caudocranial (C) e mediolateral (D) da asa de *Buteo buteo* e dorsoventral (I) e laterolateral (K) do crânio de *Amazona aestiva* com suas respectivas imagens radiográficas (E, F, G, H, J e L).
Fonte: Adaptado de Krautwald-Junghanns *et al*. (2017); Silverman e Tell (2010).

2.2 INDICAÇÕES E INTERPRETAÇÃO

Dentre as principais indicações clínicas, estão incluídos problemas respiratórios, distensão celômica, distocia, claudicação, trauma, suspeita de ingestão de corpo estranho ou intoxicação e ingestão de metal (HANNA; LOGSDON; MATTOON, 2021). O diagnóstico de fraturas, detecção de organomegalias, alterações cardiorrespiratórias e reprodutivas são frequentes (NAGUIB, 2017). A interpretação da imagem radiográfica é facilitada pela presença dos sacos aéreos como evidenciado na Figura 3, pois fornecem um contraste negativo para os órgãos, facilitando a visibilização dos mesmos (KRAUTWALD-JUNGHANNS; SCHROFF; BARTELS, 2011). Recomenda-se avaliação sistemática, sendo a mais utilizada a que avalia as estruturas de sentido cranial para caudal, com abordagem por sistemas (NALDO; SAGGESE, 2016).

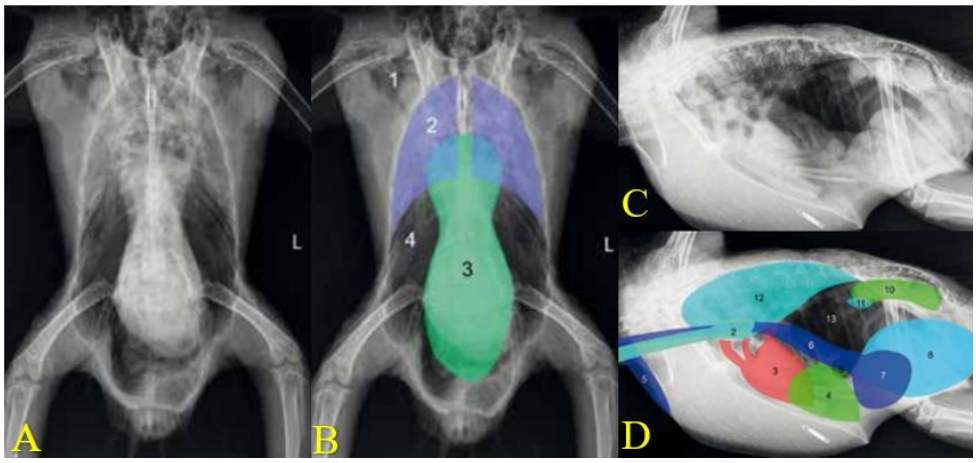


Figura 3 – Radiografia ventrodorsal (A e B) e laterolateral (C e D) de *Psittacus erithacus*, evidenciando na imagem B, (1) saco aéreo interclavicular, (2) pulmões, (3) silhueta cadiohepática, (4) sacos aéreos abdominais e na imagem D, (2) siringe, (3) silhueta cardíaca, (4) silhueta hepática, (5) inglúvio, (6) proventrículo, (7) ventrículo, (8) intestinos, (9) baço, (10) rins, (11) gônadas, (12) pulmões, (13) sacos aéreos.
Fonte Adaptado de Naguib (2017).

Radiograficamente, observa-se a proximidade entre o fígado e coração das aves, em projeção ventrodorsal, apresentando formato de "sinal de ampulheta", descrito como "silhueta cadiohepática" (Figura 3). A perda deste formato ocorre frequentemente por alargamento da silhueta, sendo um achado inespecífico, mas relacionado a doença celômica caudal, cardíaca ou hepática (HANNA; LOGSDON; MATTOON, 2021).

2.2.1 Trato gastrointestinal, fígado e baço

O trato gastrointestinal é bem avaliado em projeções radiográficas laterolaterais, entretanto, projeções adicionais, com a utilização de contraste, podem ser necessárias, principalmente quando há suspeita de organomegalia ou massas, levando a alteração na região anatômica usual de estruturas adjacentes (NAGUIB, 2017; NALDO; SAGGESE, 2016).

Radiografias contrastadas do sistema gastrointestinal são rápidas devido ao baixo tempo de esvaziamento dos órgãos, o que reduz o tempo do estudo. O contraste positivo de escolha é o sulfato de bário, exceto em casos com suspeita de perfuração ou rupturas, em que o contraste pode ser extravasado para a cavidade celomática. Nesses casos, há predileção pelos contrastes iodados não iônicos. Este tipo de estudo é útil para localizar corpos estranhos não radiopacos e destacar o trajeto intestinal, a fim de identificar obstruções intra ou extraluminais (HANNA; LOGSDON; MATTOON, 2021; KRAUTWALD-JUNGHANNS; SCHROFF; BARTELS, 2011).

Antes de qualquer estudo contrastado, radiografias simples devem ser obtidas de forma prévia. A dose de contraste utilizada para aves é de 20ml/kg de peso corporal em uma concentração de 25 a 45% de bário, que deve ser administrado diretamente no esôfago (KRAUTWALD-JUNGHANNS; PEES, 2009). O jejum prévio ao exame é ideal. Em pacientes com peso abaixo de 100 gramas, jejum de 2 horas é suficiente (SILVERMAN; TELL, 2010).

Corpos estranhos metálicos são facilmente identificados e geralmente encontrados no ventrículo. O excesso de conteúdo gasoso em alças intestinais não é normal e pode significar enterite ativa (NALDO; SAGGESE, 2016). A estase de inglúvio apresenta-se radiograficamente com distensão anormal do órgão, assim como a presença de gás, ingesta ou mineral no proventrículo, especialmente quando distendido (DONELEY, 2016).

O posicionamento ventrodorsal permite a visibilização do fígado, formando juntamente com o coração a silhueta cardiohepática, como demonstrado na Figura 3 (KRAUTWALD-JUNGHANNS; PEES, 2009). As alterações hepáticas comumente observadas estão relacionadas ao tamanho, formato e localização dentro da cavidade celomática. Hepatomegalia leva ao deslocamento do proventrículo, entretanto, o diagnóstico da etiologia requer exame auxiliar, como a ultrassonografia (DONELEY, 2016). Causas comuns de hepatomegalia em aves incluem neoplasia, psitacose, tuberculose, doença de Pacheco e outras infecções virais e bacterianas. (KRAUTWALD-JUNGHANNS; PEES, 2009).

O baço está localizado entre o proventrículo e o ventrículo e, quando visível radiograficamente, é mais bem avaliado em projeção laterolateral (Figura 3). A esplenomegalia em aves sugere processo infeccioso ou neoplásico (DONELEY 2016).

2.2.3 Sistema circulatório

Doenças do coração são frequentes em aves cativas e podem ser diagnosticadas por meio do aumento da silhueta cardíaca no exame radiográfico, com perda do sinal de ampulheta. Sinais de efusão em cavidade celomática, em consequência da insuficiência cardíaca, podem aparecer dependendo da gravidade da lesão (HANNA; LOGSDON; MATTOON, 2021; HEIN; KIEFER; PEES, 2022).

A avaliação da posição, tamanho e forma do coração e dos grandes vasos deve ser feita e comparada com outros órgãos da cavidade celomática. Diferentes etiologias levam ao aumento da silhueta cardíaca, como hipertrofia, dilatação, derrame pericárdico, inflamação e neoplasias, sendo difícil a diferenciação radiográfica. Portanto, exames específicos como eletrocardiograma e ecocardiografia devem ser realizados para conclusão diagnóstica

(KRAUTWALD-JUNGHANNS; PEES, 2009; LOCKE *et al*., 2020; PEES; KRAUTWALD-JUNGHANNS; STRAUB, 2006).

O tamanho da silhueta cardíaca deve seguir uma relação e pode ser comparada com a largura do celoma torácico, largura do coracoide e comprimento do esterno na projeção laterolateral. Para algumas espécies de aves, essa relação é estabelecida e pode ser consultada, deve-se então medir a região mais larga da silhueta cardíaca e do celoma torácico ao mesmo nível, largura do coracoide entre as articulações dos ombros e comprimento do esterno, da junção no coracoide ao ponto mais caudal (Figura 4) (CORNELIA; KRAUTWALD-JUNGHANNS, 2022; SCHNITZER; SAWMY; CROSTA, 2021; SILVA *et al*., 2020).

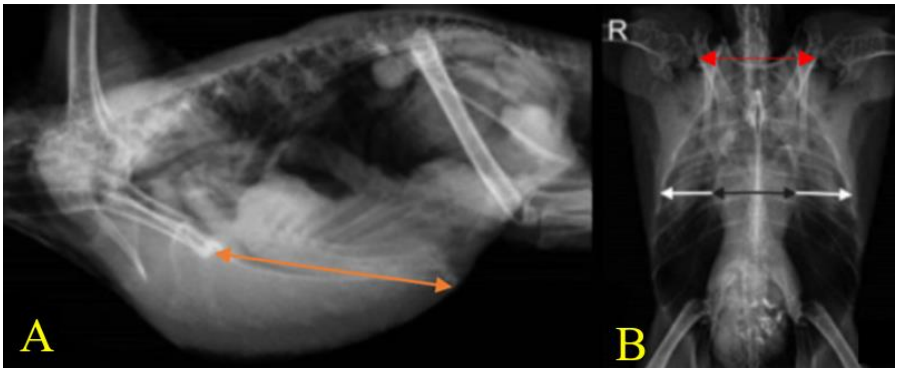


Figura 4 – Radiografia laterolateral (A) e ventrodorsal (B) de *Amazona aestiva*, demonstrando medição do comprimento do esterno (seta laranja), largura da silhueta cardíaca (seta preta), largura do celoma torácico (seta branca) e largura do coracóide (seta vermelha).
Fonte: Adaptado de Silva *et al*. (2020).

O aumento da radiopacidade com discreta mineralização dos vasos são indicativos de aterosclerose, especialmente em pacientes acima do peso e com alimentação gordurosa (DONELEY, 2016).

2.2.4 Sistema respiratório

Doença respiratória requer investigação minuciosa e, sempre que possível, radiografias, contudo, a celioscopia apresenta sensibilidade maior para diagnóstico dessas afecções (NAGUIB, 2017). Achados radiográficos indicativos de pneumonia, aerosaculite, corpos estranhos traqueais, enfisema subcutâneo e hiperinsuflação de sacos aéreos são os mais comuns de serem observados (DONELEY, 2016).

A traqueia é bem visibilizada, sendo formada por anéis cartilaginosos completos. Os pulmões se apresentam com imagem semelhante a favos de mel e os sacos aéreos devem estar preenchidos por ar, formando imagem radiolucente. Sacos aéreos normais não são visibilizados radiograficamente e, quando aparentes, sugere-se doença inflamatória crônica, comumente

causada por agentes bacterianos ou fúngicos (CROSTA, 2021; KRAUTWALD-JUNGHANNS; PEES, 2009).

A aerosaculite é passível de visibilização radiográfica quando o espessamento da parede do saco aéreo está presente, formando linhas radiopacas visíveis na imagem radiográfica (Figura 5). Nos casos mais graves, quando associados à aspergilose, a formação de granulomas é comum, sendo visibilizados como pontos radiodensos, difusamente distribuídos por todo o celoma (CROSTA, 2021; NAGUIB, 2017).

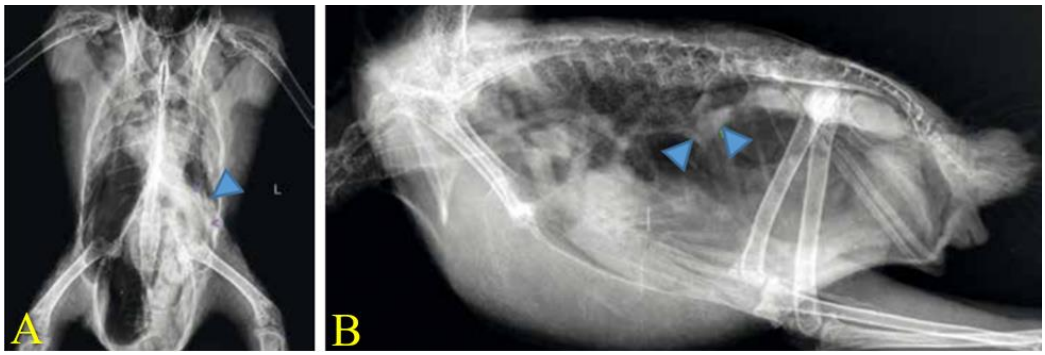


Figura 5 – Radiografia ventrodorsal (A) e laterolateral (B) de papagaio cinza africano (*Psittacus erithacus*), demonstrando espessamento de saco aéreo (pontas de seta) com opacificação de saco aéreo abdominal esquerdo secundário a infecção fúngica do trato respiratório.
Fonte: Adaptado de Naguib (2017).

Aumentos da radiopacidade dos campos pulmonares ou dos sacos aéreos podem ser causados por gordura excessiva, pneumonia ou aerossaculite (KRAUTWALD-JUNGHANNS; PEES, 2009). Animais com doença respiratória crônica apresentam hiperinsuflação alveolar por esforço respiratório, levando a distensão dos sacos aéreos, principalmente abdominais. O enfisema subcutâneo normalmente ocorre secundário a ruptura de saco aéreo após trauma (DONELEY, 2016).

2.2.5 Sistema urogenital

Alterações renais dificilmente são detectadas por meio de radiografias simples em aves, entretanto, aumento renal pode ser visibilizado em projeção laterolateral, estando os rins localizados no celoma caudodorsal, ventralmente ao sinsacro e paralelos à coluna vertebral (HANNA; LOGSDON; MATTOON, 2021; MASTAKOV *et al*., 2022). A urografia excretora é indicada, para demarcar e obter informações quanto a função dos órgãos do sistema urinário, acompanhando a excreção renal do contraste (Figura 6) (KRAUTWALD-JUNGHANNS; KONICEK, 2020).

Figura 6 – Urografia excretora de *Amazona aestiva*, 1 minuto após a injeção intravenosa de contraste. É possível visibilizar áreas de hipercalcificação no parênquima de ambos os rins (setas amarelas), demarcação dos ureteres (setas azuis) e da cloaca (seta branca).
Fonte: Adaptado de Krautwald-Junghanns e Konicek (2020).

As gônadas localizam-se craniais aos rins e caudais aos pulmões. Durante o período reprodutivo, fêmeas apresentam aumento ovariano e machos aumento testicular fisiológico, que devem ser diferenciados de neoplasia. Machos com sertolioma apresentam hiperostose poliostótica em consequência do hiperestrogenismo patológico, enquanto nas fêmeas em reprodução, o aumento fisiológico desse hormônio leva ao armazenamento de cálcio na medular de ossos longos, logo mais radiopacos (DONELEY, 2016). Fêmeas jovens são mais predispostas a distocias, diagnosticadas radiograficamente pela visibilização de ovo mal posicionado ou com calcificação insuficiente da casca (Figura 7), descritos como ovo de casca mole (HANNA; LOGSDON; MATTOON, 2021).

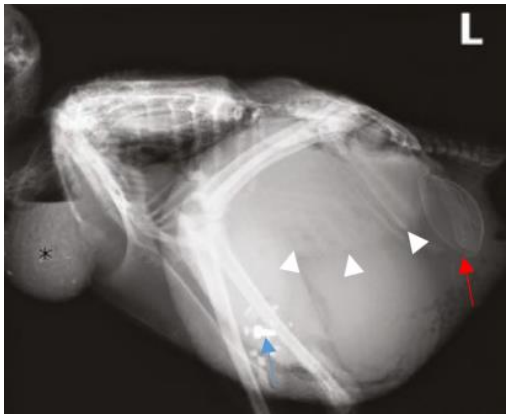


Figura 7 – Radiografia laterolateral de uma galinha em estação, evidenciando distensão da cavidade celomática por massa de radiopacidade tecido mole (pontas de seta), deslocando órgãos adjacentes. Observa-se ainda objeto metálico no ventrículo (seta azul), dilatação de inglúvio (*) e ovo de casca delgada colapsado no celoma caudal (seta vermelha).
Fonte: Adaptado de Hanna, Logsdon e Mattoon (2021).

2.2.6 Sistema musculoesquelético

A avaliação do sistema musculoesquelético segue os mesmos princípios de interpretação dos mamíferos, sendo extremamente úteis para determinar patologias ósseas. Regiões com aumento de volume de tecidos moles devem ser avaliadas minuciosamente buscando diagnosticar envolvimento ósseo, como fratura ou osteomielite. Logo, conhecimento anatômico prévio da espécie avaliada é essencial (HANNA; LOGSDON; MATTOON, 2021).

Os ossos das aves não possuem placas epifisárias de crescimento como nos mamíferos e há presença de ar na medular de ossos longos. Desta forma, fraturas estão associadas a enfisema subcutâneo, que não deve ser confundido com fratura exposta (HANNA; LOGSDON; MATTOON, 2021; KRAUTWALD-JUNGHANNS; PEES, 2009). O exame radiográfico possui baixa sensibilidade para diagnosticar fraturas em ossos da cintura escapular, sendo necessárias incidências adicionais oblíquas (Figura 8) (MATT *et al*., 2022; VISSER *et al*., 2015).

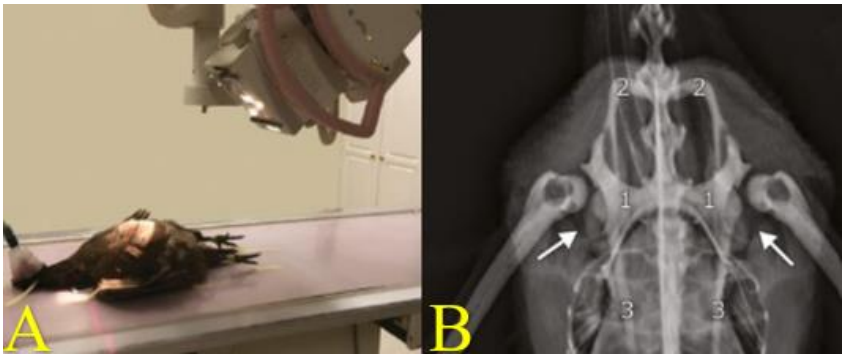


Figura 8 – Posicionamento caudoventral-craniodorsal obliquo a 45º (A), com a radiografia (B) evidenciando melhor as estruturas da cintura escapular das aves (1 - coracoides, 2 - clavículas, 3 - escápulas e sacos aéreos claviculares indicados pelas setas brancas).
Fonte Adaptado de Hanna, Logsdon e Mattoon (2021).

O aumento de radiopacidade na medular dos ossos longos nas fêmeas é descrito como hiperostose poliostótica homogênea e tem significado clínico pelo estoque de cálcio para a produção da casca dos ovos durante o período reprodutivo, entretanto, quando identificado aumento de forma irregular e persistente, níveis suprafisiológicos de estrogênio devem ser investigados. Essas alterações hormonais geralmente estão associadas com processos patológicos, como tumores ou cistos gonadais (DONELEY, 2016; KRAUTWALD-JUNGHANNS; PEES, 2009).

A doença óssea metabólica é vista acompanhada por redução generalizada da radiopacidade óssea. Dentre as causas mais frequentes, estão a osteoporose, raquitismo e hiperparatireoidismo secundário nutricional. Quando identificada esclerose óssea associada

com reação periosteal proliferativa e edema de tecidos moles adjacentes, osteomielite deve ser considerada, enquanto reações liticoproliferativas em região periarticular, com redução de espaço articular e aumento de volume da articulação, são observados na artrite séptica, principalmente na região distal dos membros pélvicos (DONELEY, 2016).

3 ULTRASSONOGRAFIA

A ultrassonografia é uma modalidade de imagem não invasiva e útil principalmente para diagnosticar patologias de tecidos moles, especialmente fígado (Figura 9), coração e trato urogenital. A aplicação do exame geralmente procede um resultado inconclusivo no exame radiográfico desses animais (KRAUTWALD-JUNGHANNS; PEES, 2009).

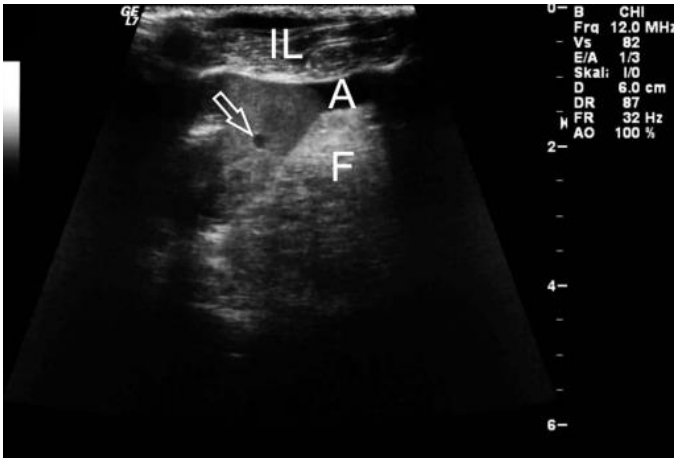


Figura 9 – Imagem ultrassonográfica bidimensional de galinha anã, identificando alças intestinais (IL), tecido e vaso hepático (seta), depósito de gordura (F) e ascite (A).
Fonte: Adaptado de Krautwald-Junghanns e Konicek (2020).

Apesar da grande disponibilidade, não é muito rotineira na medicina de aves, pois a presença de ar dentro dos sacos aéreos nesses animais causa refração das ondas sonoras emitidas pelo transdutor, sendo assim um obstáculo na utilização dessa modalidade de imagem (DONELEY, 2016).

O preparo do paciente é simples e geralmente não há a necessidade de contenção química. As janelas acústicas nesses animais localizam-se entre o processo xifoide e a pelve, ou bilateralmente entre as últimas costelas, preferencialmente do lado direito, para evitar artefatos de imagem causados por conteúdo no ventrículo. As penas devem ser afastadas e álcool e/ou gel acústico são utilizados (DONELEY, 2016; KRAUTWALD-JUNGHANNS; PEES, 2009).

A avaliação do fígado fornece informações sobre a estrutura do órgão, que deve apresentar ecotextura homogênea, com ecogenicidade moderada, além de vasos sanguíneos e

vesícula biliar com conteúdo anecoico (KOENHEMSI, 2019). Suspeitas de doença inflamatória, neoplasia, efusão celomática, cistos ou lipidose hepática podem ser sugeridas pelo exame (KRAUTWALD-JUNGHANNS; PEES, 2015).

Sinais clínicos como polidipsia, poliúria, vômitos, desidratação e intoxicação são indicações para avaliação do sistema urinário em aves. A ultrassonografia do trato urogenital pode ser utilizada na diferenciação de tumores, processos inflamatórios, alterações císticas ou deficiência circulatória (KRAUTWALD-JUNGHANNS; KONICEK, 2020). Casos com suspeita de líquido livre em cavidade celomática ou organomegalia pressionando saco aéreo, devem ser avaliados primeiramente através de exame ultrassonográfico, visto que pode auxiliar na realização da celomatocentese para alívio do paciente e coleta de fluido para análise (KRAUTWALD-JUNGHANNS *et al*., 2017).

Abordagens ventromediais e laterais são utilizadas, contudo, o conteúdo de alças intestinais e o ar presente nos sacos aéreos abdominais podem prejudicar a avaliação. Nesses casos, métodos avançados de diagnóstico por imagem, como endoscopia, tomografia computadorizada e ressonância magnética, são mais esclarecedores (KRAUTWALD-JUNGHANNS; KONICEK, 2020; KRAUTWALD-JUNGHANNS; PEES, 2015).

O exame ultrassonográfico do coração, ou ecocardiografia, fornece informações sobre função e morfologia das câmaras e válvulas cardíacas, assim como dos grandes vasos. Assim, qualquer evidência radiográfica de doença cardíaca deve ser investigada no exame ultrassonográfico (KONICEK; KRAUTWALD-JUNGHANNS, 2022; KRAUTWALD-JUNGHANNS *et al*., 2017).

4 ENDOSCOPIA

A endoscopia em aves é uma técnica consolidada, porém em constante evolução, que permite a avaliação de todos os órgãos da cavidade celomática, coleta de amostras biológicas, retirada de corpos estranhos e cirurgias minimamente invasivas (COTTON; DIVERS, 2017).

Aves debilitadas são contraindicadas ao exame por conta do risco anestésico, requerendo estabilização clínica prévia (DIVERS, 2010). Os procedimentos mais comumente realizados incluem a celioscopia (Figura 10), traqueoscopia, cloacoscopia, ingluvioscopia e gastroscopia. O maior empecilho enfrentado é o tamanho do paciente em relação ao equipamento, que pode ser incompatível em alguns casos, como nos passeriformes. Sendo assim, a seleção do equipamento utilizado deve ser baseada no tamanho do paciente (KRAUTWALD-JUNGHANNS; PEES, 2009; LANIESSE; BEAUFRÈRE, 2021).

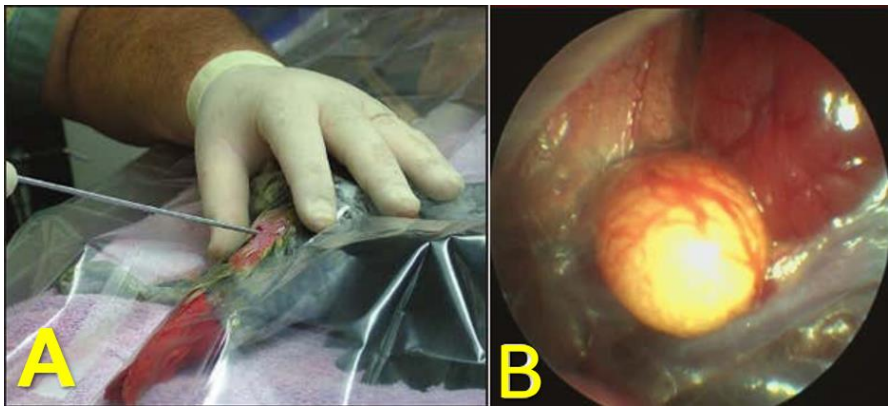


Figura 10 – Imagem de celiocopia para avaliação de gônadas. (A) introdução do endoscópio rígido no paciente; avaliação do testículo (B).
Fonte: Adaptado de Doneley (2016).

Antes de iniciar a avaliação, o operador deve possuir conhecimento prévio da anatomia e fisiologia da espécie a ser examinada (LANIESSE; BEAUFRÈRE, 2021). A anestesia geral é necessária e os fármacos de escolha são o isoflurano ou sevoflurano, com monitoramento do animal durante e após o procedimento (DIVERS, 2010). Complicações durante o procedimento são decorrentes da anestesia de aves gravemente acometidas e falta de experiência do operador (COTTON; DIVERS, 2017; DIVERS, 2010; HEIDERICH; SCHILDGER; LIERZ, 2015).

5 TERMOGRAFIA

Qualquer superfície tem capacidade de emitir energia na forma de radiação térmica e, com equipamento adequado, consegue-se detectar e aferir essa radiação, calcular a temperatura e produzir uma imagem (PORTER-BLACKWELL *et al*., 2020).

A termografia consiste no uso de câmeras com captação de radiação infravermelha e seu uso é apropriado para avaliação, detecção da patologia e acompanhamento da terapia instituída nas aves, entretanto, apresenta um fator limitante, que é a presença de penas recobrindo partes do corpo. Sendo assim, apenas tratos aptérios são passíveis de avaliação pelo exame. Quando áreas com aumento ou redução de temperatura são observadas (Figura 11), podem indicar inflamação ou diminuição da perfusão sanguínea, respectivamente (LANIESSE; BEAUFRÈRE, 2021).

Sua utilização em medicina aviária tem sido empregada para avaliar a termorregulação, gasto energético, bem-estar, comportamento e principalmente pododermatite (PORTER-BLACKWELL *et al.*, 2020).

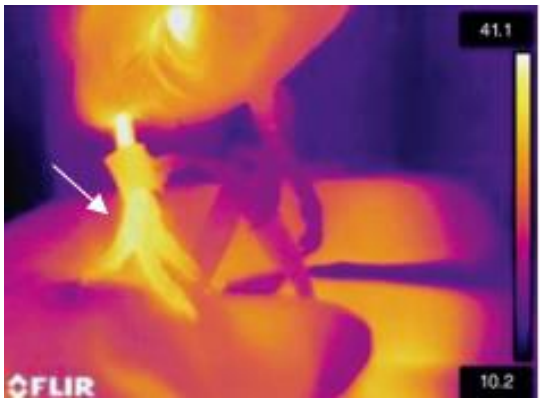


Figura 11 – Imagem termográfica demonstrando aumento de temperatura em membro pélvico direito (seta) de um *Falco sparverius* após lesão por picada.
Fonte: Adaptado de Laniesse e Beaufrère (2021).

6 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A tomografia computadorizada (TC) é uma técnica avançada de diagnóstico por imagem, utilizada para obter detalhes mais precisos de estruturas. Em aves, tem sido muito aplicada em vista da complexidade e grande quantidade de estruturas sobrepostas apresentadas no exame radiográfico. Assim como na radiografia, utiliza radiação ionizante, porém, permite a aquisição e reconstrução das imagens em diferentes planos e espessuras (WOODHOUSE *et al*., 2015; ZEELAND; SCHOEMAKER; HSU, 2015).

Apesar do exame não ser demorado, o paciente não pode se movimentar, portanto sedação ou anestesia é necessária, reduzindo o estresse da ave e melhorando o posicionamento. Material hipodenso pode ser utilizado para auxiliar no posicionamento simétrico do paciente (DONELEY, 2016). O uso do contraste é importante principalmente quando há interesse em demarcar estruturas teciduais com vascularização, como demonstrado na Figura 12, e quando necessário, a varredura deve-se iniciar logo após a administração (HEIN; KIEFER; PEES, 2022; SCHOEMAKER; ZEELAND, 2015).

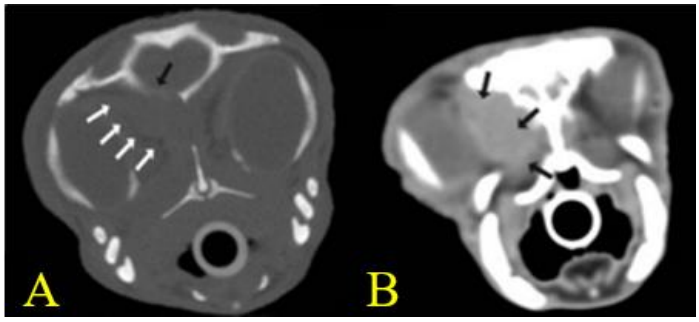


Figura 12 – Imagens de tomografia computadorizada do crânio de um pinguim, demonstrando massa retrobulbar. Em A sem administração de contraste demarcada por setas brancas e preta, e em B aparece realçada após a administração intravenosa de contraste (setas pretas).
Fonte: Adaptado de Woodhouse *et al*. (2015).

A TC tem sido utilizada para o diagnóstico de doença respiratória inferior, avaliação de estruturas da cabeça, coluna, fraturas, fissuras, luxações e alterações ósseas focais. Órgãos da cavidade celomática são bem visibilizados principalmente após a injeção de contraste, delimitando-se o tamanho e extensão dessas estruturas, assim como demarcando fluxo sanguíneo, com importância diagnóstica e de planejamento terapêutico (HEIN; KIEFER; PEES, 2022; MASSARI *et al*., 2020).

Limitações do exame estão relacionadas com a resolução do equipamento e tamanho do paciente, pois quando muito pequenos, as imagens geradas podem ter menor valor diagnóstico. Nesses casos, são necessários tomógrafos com alta resolução de imagem (SCHOEMAKER; ZEELAND, 2015).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diversas técnicas foram discutidas, destacando seus princípios básicos, aplicações clínicas e limitações. É importante ressaltar que o diagnóstico por imagem deve ser interpretado em conjunto com outras ferramentas diagnósticas, como histórico, achados clínico-epidemiológicos e exames laboratoriais, pois a integração dessas informações é essencial para o diagnóstico preciso e apropriado. É promissor observar a contínua evolução das técnicas de diagnóstico por imagem e sua integração com outras ferramentas diagnósticas clínicas. Essa combinação tem o potencial de aprimorar significativamente os cuidados e tratamentos de aves, contribuindo para a saúde e o bem-estar desses animais. Ao garantir uma abordagem abrangente e multidisciplinar, os profissionais veterinários podem oferecer cuidados de qualidade e tomar decisões fundamentadas para o benefício das aves.

8 AGRADECIMENTOS

A Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES), edital nº 04/2022 Programa de Apoio aos Programas de Pós-Graduação Capixaba Emergentes (PROAPEM), edital FAPES Nº 03/2023 Bolsa Pesquisador Capixaba – BPC, Processo E-docs 2022-71JG6 e edital FAPES Nº 28/2022 UNIVERSAL.

9 REFERÊNCIAS

BEAUFRÈRE, H. *et al*. Avian vascular imaging: a review. **Journal of Avian Medicine and Surgery**, v. 24, n. 3, p. 174-184, 2010.

CORNELIA, K.; KRAUTWALD-JUNGHANNS, M. E. Heart disease in pet birds–diagnostic options. **Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice**, v. 25, n. 2, p. 409-433, 2022.

COTTON, R. J.; DIVERS, S. J. Endoscopic removal of gastrointestinal foreign bodies in two african grey parrots (*Psittacus erithacus*) and a hyacinth macaw (*Anodorhynchus hyacinthinus*). **Journal of Avian Medicine and Surgery**, v. 31, n. 4, p. 335-343, 2017.

CROSTA, L. Respiratory diseases of parrots: anatomy, physiology, diagnosis and treatment. **Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice**, v. 24, n. 2, p. 397-418, 2021.

CROSTA, L.; MELILLO, A.; SCHNITZER, P. Basic radiography. *In*: CHITTY, J.; MONKS, D. **BSAVA manual of avian practice a foundation manual**. 1. ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2018. p. 269-285.

DIVERS, S. J. Avian diagnostic endoscopy. **Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice**, v. 13, n. 2, p. 187-202, 2010.

DONELEY, B. **Avian medicine and surgery in practice companion and aviary birds**. 2. ed. Boca Raton: Taylor and Francis Group, 2016. 495p.

GIOVANINI, D. O comércio da fauna silvestre no Brasil. *In*:_____. **1º Relatório nacional sobre gestão e uso sustentável da fauna silvestre.** 1. ed. Brasília: Renctas, 2016. p. 205-207.

HANNA, A. L.; LOGSDON, M. L.; MATTOON, J. S. Radiographic evaluation of normal and common diseases. *In*: GREENACRE, C. B.; MORISHITA, T. Y. **Backyard poultry medicine and surgery: a guide for veterinary practitioners**, 2. ed. Hoboken: John Wiley and Sons, 2021. p. 173-191.

HARRISON, G. J.; FLINCHUM, G. B. Clinical practice. *In*: HARRISON, G. J.; LIGHTFOOT, T. L. **Clinical avian medicine**. 1. ed. Palm Beach: Spix publishing, 2006. p. 1-28.

HEIDERICH, E.; SCHILDGER, B.; LIERZ, M. Endoscopic vasectomy of male feral pigeons (*Columba livia*) as a possible method of population control. **Journal of Avian Medicine and Surgery**, v. 29, n. 1, p. 9-17, 2015.

HEIN, R. F.; KIEFER, I.; PEES, M. A spectral computed tomography contrast study: demonstration of the avian cardiovascular anatomy and function. **Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice**, v. 25, n. 2, p. 435-451, 2022.

KOENHEMSI, L. Liver ultrasonography of healthy yellow-legged gull. **International Journal of Agriculture, Environment and Bioresearch**, v. 4. n. 1, p. 155-159. 2019.

KONICEK, C.; KRAUTWALD-JUNGHANNS, M. E. Heart disease in pet birds–diagnostic options. **Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice**, v. 25, n. 2, p. 409-433, 2022.

KORBEL, R.; PROBST, A.; LIEBICH, H. G. Imaging techniques. *In*: KONIG, H. E.; KORBEL, R.; LIEBICH, H. G. **Avian anatomy textbook and aolour atlas**. 2. ed. Sheffield: 5m Publishing, 2016. p. 118–130.

KRAUTWALD-JUNGHANNS, M. E. *et al*. Radiography and ultrasonography in the backyard poultry and waterfowl patient. **Journal of Avian Medicine and Surgery**, v. 31, n. 3, p. 189-197, 2017.

KRAUTWALD-JUNGHANNS, M. E.; KONICEK, C. Diagnostic imaging of the avian urinary tract. **Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice**, v. 23, n. 1, p. 59-74, 2020.

KRAUTWALD-JUNGHANNS, M. E.; PEES, M. Clinical and laboratory diagnostic examination: ultrasonography. *In*: SAMOUR, J. **Avian medicine**. 3. ed. Saint Louis: Elsevier, 2015. p. 156-160.

KRAUTWALD-JUNGHANNS, M. E.; PEES, M. Imaging techniques. *In*: TULLY, T. N.; DORRESTEIN, G. M.; JONES, A. K. **Handbook of avian medicine**. 2. ed. London: Saunders, 2009. p. 85-100.

KRAUTWLD-JUNGHANNS, M. E.; SCHROFF, S.; BARTELS, T. Radiographic investigation. *In*: KRAUTWALD-JUNGHANNS, M. E.; PEES, M.; REESE, S. **Diagnosting imaging of exotic pets**. 1. ed. Hannover: Schlütersche, 2011. p. 2-35.

LANIESSE, D.; BEAUFRÈRE, H. Ancillary diagnostics. *In*: GRAHAM, J. E.; DOSS, G. A.; BEAUFRÈRE, H. **Exotic animal emergency and critical care medicine**. 1. ed. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2021. p. 601-615.

LEPAGE, D. **Avibase - listas de aves de todo o mundo, Brasil**. Avibase, 2023. Disponível em: <https://avibase.bsc-eoc.org/checklist.jsp?region=BR>. Acesso em: 22 abr. 2023.

LOCKE, S. *et al*. Radiographic reference intervals of the cardiac silhouette width in the bald eagle (*Haliaeetus leucocephalus*). **Journal of Avian Medicine and Surgery**, v. 34, n. 3, p. 260-267, 2020.

MASSARI, C. H. A. L. *et al*. Using 3D computed tomography in the anatomical description of the eye and the vestibulocochlear organ of a blue-and-yellow macaw (*Ara ararauna* Linnaeus, 1758) and of a toucan (*Ramphastos toco* Statius Muller, 1776). **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 14, n. 4, p. 279-285, 2020.

MASTAKOV, A. *et al*. Polycystic kidney disease in 3 juvenile rainbow lorikeets (*Trichoglossus moluccanus*). **Journal of Avian Medicine and Surgery**, v. 35, n. 4, p. 464-474, 2022.

MATT, C. L. *et al*. Diagnostic accuracy of seven radiographic views, alone and in combination, for diagnosis of pectoral girdle fractures in wild passerines after window collisions. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 260, n. 6, p. 1-6, 2022.

NAGUIB, M. Avian radiography and radiology. **Companion Animal**, v. 22, n. 8, p. 486-493, 2017.

NALDO, J.; SAGGESE, M. Clinical and laboratory diagnostic examination: radiography. *In*: SAMOUR, J. **Avian medicine**. 3. ed. Saint Louis: Elsevier, 2016. p. 130-147.

PACHECO, J. F. *et al*. Lista comentada de aves do Brasil pelo comitê brasileiro de registros ornitológicos - segunda edição. **Ornithology Research**, v. 29, n. 2, p. 1-123, 2021.

PEES, M.; KRAUTWALD-JUNGHANNS, M. E.; STRAUB, J. Evaluating and treating the cardiovascular system. *In*: HARRISON, G. J.; LIGHTFOOT, T. L. **Clinical avian medicine**. Palm Beach: Spix publishing, 2006. v. 1. p. 379-394.

PINTO, A. C. B. *et al*. Radiologia em répteis, aves e roedores de companhia. *In*: CUBAS, Z. S.; SILVA, J. C. R.; CATÃO-DIAS, J. L. **Tratado de animais selvagens: medicina veterinária**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2014. v. 1, p. 3444-3527.

POLLOCK, C.; KLAPHAKE, E.; WELLEHAN JR, J. F. X. Avian medicine: an overview. *In*: SPEER, B. L. **Current therapy in avian medicine and surgery**. 1. ed. Saint Louis: Elsevier, 2015. cap. 1. p. 1-21.

PORTER-BLACKWELL, R. *et al*. Pilot study: correlation of the surface skin temperature between the leg and foot using thermographic imaging in captive hawks. **Journal of Avian Medicine and Surgery**, v. 34, n. 2, p. 164-171, 2020.

RUSH, E. M.; FUNDAK, B. Moving beyond survey radiographs. *In*: MILLER, R. E.; LAMBERSKI, N.; CALLE, P. **Fowler's zoo and wild animal medicine current therapy**. 1. ed. v. 9. Saint Louis: Elsevier, 2019. p. 218-225.

SCHNITZER, P.; SAWMY, S.; CROSTA, L. Radiographic measurements of the cardiac silhouette and comparison with other radiographic landmarks in wild galahs (*Eolophus roseicapilla*). **Animals**, v. 11, n. 3, p. 01-08, 2021.

SCHOEMAKER, N. J.; ZEELAND, Y. R. A. V. Clinical and laboratory diagnostic examination: advanced clinical imaging. *In*: SAMOUR, J. **Avian medicine**. 3. ed. Saint Louis: Elsevier, 2015. p.161-167.

SILVA, J. P. *et al*. Radiographic measurements of the cardiac silhouette in healthy blue-fronted amazon parrots (*Amazona aestiva*). **Journal of Avian Medicine and Surgery**, v. 34, n. 1, p. 26-31, 2020.

SILVERMAN, S.; TELL, L. A. **Radiology of birds: an atlas of normal anatomy and positioning**. Saint Louis: Elsevier, 2010. 277p.

THRALL, D. E. **Diagnóstico de radiologia veterinária**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2019. 1000p.

VISSER, M. *et al*. Use of a caudoventral-craniodorsal oblique radiographic view made at 45° to the frontal plane to evaluate the pectoral girdle in raptors. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 247, n. 9, p. 1037-1041, 2015.

WOODHOUSE, S. J. *et al*. Diagnosis of retrobulbar round cell neoplasia in a macaroni penguin (*Eudyptes chrysolophus*) through use of computed tomography. **Journal of Avian Medicine and Surgery**, v. 29, n. 1, p. 40-45, 2015.

ZEELAND, Y. R. A. V.; SCHOEMAKER, N. J.; HSU, E. W. Advances in diagnostic imaging. *In*: SPEER, B. **Current therapy in avian medicine and surgery**. 1. ed. Saint Louis: Elsevier, 2015. p. 531-549.

Capítulo 9

Abordagem farmacológica no controle da dor em felinos

Paula da Rocha Oliveira [1]
Tamires de Almeida Angelos [2]
Leonardo Oliveira Trivilin [3]

[1] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: paula.ro94@hotmail.com
[2] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: tamiressangelos@gmail.com
[3] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: leotrivilin@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, a população felina vem ganhando espaço nos lares como animais de companhia, com isso pesquisas sobre avaliação e controle analgésico em gatos vem crescendo e isso pode estar relacionado a preocupação com o tratamento de dor nesses animais (BORTOLAMI; LOVE, 2015).

Os felinos são considerados criaturas misteriosas e suas características comportamentais como variações de postura ou expressões faciais, dificultam a avaliação da analgesia na espécie, podendo ser confundida com estresse, impedindo muitas vezes a necessidade de um resgate analgésico (MATHEWS *et al.*, 2014; MONTEIRO; STEAGALL, 2019).

Adicionalmente, a dor é descrita como uma experiência sensorial ou emocional desagradável, associada ou não ao dano potencial dos tecidos (IASP, 2011), uma vez que constitui uma experiência multifatorial, envolvendo componentes funcionais, motores e sensoriais que varia de animal para animal de acordo com a resposta fisiológica e comportamental (SONTAG *et al.*, 2017). Na avaliação clínica, a dor pode ser considerada como o quarto sinal vital, em conjunto com a respiração, temperatura, pressão arterial e pulso (FANTONI *et al.*, 2017; HELLYER *et al.*, 2007).

Certamente a dor em felinos é mais difícil de ser diagnosticada, devido as suas alterações comportamentais e a incapacidade de verbalizar diante da presença de um desconforto, sendo assim os médicos veterinários seguem critérios de avaliação através da observação do comportamento utilizando escalas de dor para identificar e validar os principais comportamentos indicativos de dor e intervir através de tratamentos com fármacos para reduzir o estímulo doloroso (MONTEIRO; STEAGALL, 2019).

Diante da importância de se identificar e tratar a dor em felinos, o capítulo a seguir tratará sobre os principais métodos de avaliação da dor em gatos e os principais fármacos analgésicos utilizados na medicina felina, tais como mecanismo de ação, vias de administração, doses recomendadas e efeitos adversos para auxiliar o médico veterinário no tratamento e redução da dor nessa espécie.

2 FISIOPATOGENIA DA DOR

A dor é classificada quanto à duração em aguda, definida como dor de início recente e com duração limitada e dor crônica, associada a destruição tecidual que geralmente implica em dor de longa duração (EPSTEIN *et al.*, 2015). No entanto, a dor pode ser classificada ainda

quanto ao tipo, sendo ela nociceptiva (visceral e somática), que está relacionada aos estímulos específicos a receptores da dor e não nociceptiva (neuropática e simpática), dor que não está associada a receptores específicos e sim a células nervosas (JANEIRO, 2017). Sendo assim, o reconhecimento através do comportamento apresentado pelo animal após sofrer um estímulo doloroso e a avaliação da dor é de extrema importância para o sucesso no tratamento (ALVES *et al.,* 2017).

2.1 DOR AGUDA

A dor aguda tem característica de ser breve e está relacionada à respostas fisiologicamente esperadas após um evento traumático, cirúrgico, inflamatório ou infeccioso (MATHEWS *et al.,* 2014). Apresenta duração de até 0,1 segundo após o estímulo doloroso, podendo ser chamada também de dor rápida, se não identificada e tratada com rapidez, no caso de lesão pode se transformar em dor persistente ou crônica, devido a cicatrização retardada do tecido acometido. Além de lesão, a dor pode ocorrer em virtude de doença aguda, cirurgia, traumas, sendo um sinal muito importante no diagnóstico de várias doenças, sendo que as fibras nervosas do tipo Aδ que agem na condução dessa dor (JANEIRO, 2017).

A resposta a dor aguda é determinada por um trauma tecidual e a processos inflamatórios, gerando alerta de que algum tecido está sendo estimulado e a partir disso tem a função de proteger a integridade física e facilitar o reparo tecidual (COHEN; HOOTEN; VASE, 2021; JANEIRO, 2017). Segundo Mathews *et al.,* (2014), a classificação da dor aguda pode ser feita de acordo com sua intensidade, que vai de leve até excruciante (torturante). As principais causas da dor aguda geralmente estão relacionadas a traumas, procedimentos cirúrgicos, queimaduras, dor visceral, esquelética, podendo desaparecer conforme a cicatrização da lesão, ou seja, tornando-se algumas vezes autolimitante (MCKUNE *et al.,* 2015; SOUZA *et al.,* 2018).

2.2 DOR CRÔNICA

A definição para a dor crônica é baseada no seu tempo de duração, ou seja, é considerada crônica quando ultrapassa o período de três meses ou quando a resolução da causa inicial é maior que o período esperado (TREEDE *et al.,* 2019). Segundo Janeiro (2017), as fibras nervosas que agem na condução da dor crônica são as do tipo C, que apresentam uma velocidade mais lenta que as fibras do tipo Aδ, a origem desse tipo de dor está relacionado a estímulos químicos, físicos e térmicos.

A dor crônica geralmente está relacionada a degeneração tecidual, como as osteoartrites, dores musculoesqueléticas, doenças inflamatórias, entre outras (MCKUNE *et al.*, 2015). De acordo com Correia *et al.* (2017), em felinos a dor crônica está associada a diversas causas, como doença periodontal, câncer, cistite intersticial, osteoartrite, dermatites resistentes.

3 RECONHECIMENTO E AVALIAÇÃO DA DOR EM FELINOS

O reconhecimento da dor em felinos, apesar dos avanços das escalas de avaliação nesses animais, ainda é considerado confuso diante das particularidades da espécie, por esse motivo, a analgesia pode ser negligenciada nesses pacientes, visto que eles geralmente escondem seus comportamentos relacionados a dor no ambiente clínico, devido ao estresse que aquele ambiente proporciona (MONTEIRO; STEAGALL, 2019).

Diversas são as alterações comportamentais em felinos quando há sinal de dor, dentre elas, vocalização reduzida, imobilidade, posições anormais adotadas, proteção de possível área lesionada, redução da curiosidade, lambedura excessiva em determinada área, falta ou redução de apetite, entre outras (MEROLA; MILLS, 2016; REID; NOLAN; SCOTT, 2018).

A avaliação da dor é considerada complexa e desafiadora em qualquer espécie animal, e pode ser influenciada por diversos fatores, como a inexperiência do tutor ou do veterinário, assim como o tipo de escala avaliativa empregada, a interação com o paciente no momento da avaliação, podendo gerar uma atribuição errônea do escore de dor avaliado (FRY *et al.*, 2014).

Diante disso, várias escalas de avaliação da dor na espécie felina foram criadas a fim de superar o desafio da identificação da dor nos gatos, são ferramentas que identificam, avaliam e categorizam a expressão da dor (MONTEIRO; STEAGALL, 2019). Há dois tipos de escalas disponíveis atualmente para avaliação da dor aguda em gatos, as escalas unidimensionais (Escala descritiva simples – EDS; Escala de avaliação numérica – EAN; Escala visual analógica – EVA) e as multidimensionais (Escala de dor aguda da *Colorado State University* para Gatos – CSU-F; Escala composta de Glasgow para mensuração da dor aguda em felinos – CMDAF; Escala multidimensional da UNESP-Botucatu para avaliação de dor aguda pós-operatória em gatos – EMUB) (EPSTEIN *et al.*, 2015; REID *et al.*, 2017).

As escalas unidimensionais são consideradas escalas mais básicas, possuem uma boa facilidade de uso, porém são mais subjetivas, ou seja, são muito dependentes da visão do observador de acordo com sua experiência profissional, a EVA é uma escala considerada fácil, porém vaga, pois avalia a intensidade da dor, sem ter consideração em determinadas variáveis que possam influenciar a correta avaliação da dor; a EDS depende muito da interpretação do

observador, descreve a severidade da dor de acordo com o temperamento do animal e a EAN em relação as outras é mais completa para este fim, é produzida através de categorias, sendo que cada categoria corresponde a uma dor em determinado local que vai gerando uma pontuação que no fim dará uma visão geral do grau de dor do paciente (WIESE, 2018).

As escalas multidimensionais são mais objetivas quanto a espécie avaliada, no caso a felina, interpretando a dor de forma quantitativa, a CSU-F basicamente avalia a dor em duas etapas, na primeira a avaliação é feita a distância e na segunda a observação é forçada, por exemplo palpar uma zona de dor, atribuindo uma pontuação numérica de 0 a 4; a CMDA, baseia-se apenas em comportamentos expressos pelo gato, a desvantagem dessa escala é a falta de numeração que impede a comparação durante o acompanhamento de outras avaliações posteriores e por fim a EMUB, é considerada a mais completa dentre as escalas multidimensionais e segue sendo a mais recomendada para necessidade de intervenção analgésica em felinos, é dividida em várias categorias e é de caráter numérico, se a pontuação for igual ou maior a 8, aconselha-se um resgate analgésico (EPSTEIN *et al.*, 2015; MATHEWS *et al.*, 2014; WIESE, 2018).

4 ANALGESIA

A analgesia é definida simplesmente como alívio da dor sem perda da consciência, tendo origem muitas vezes inflamatória, sendo assim o tratamento da dor é sempre acompanhado de analgésicos (SOUZA *et al.*, 2018). A utilização de analgésicos é recomendada e benéfica para controle da dor principalmente antes e após procedimentos cirúrgicos, reduzindo o estresse, as taxas de morbidade e mortalidade, além de promover uma boa recuperação do paciente (ROMEU; GORCZAK; VALANDRO, 2019). Dessa maneira a ideia de que haverá uma redução na magnitude da transmissão da dor à medula espinhal fica subentendida (MATHEWS *et al.*, 2014).

A escolha do analgésico deve seguir o tipo de dor apresentada, a fim de proporcionar ao paciente um fármaco com mecanismos de ação ideal para determinado estímulo doloroso ou procedimento a ser realizado (FANTONI; MASTROCINIQUE, 2010).

A junção de diferentes tipos de fármacos denominada de analgesia multimodal tem a finalidade de reduzir os efeitos adversos de cada fármaco e potencializar seus efeitos benéficos atuantes em diferentes locais. Engloba a classe dos fármacos analgésicos: os opioides, anestésicos locais, alfa 2 agonistas e anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Podem ser incluídos também outros medicamentos com efeito analgésico eficaz como a cetamina, os

inibidores dos receptores de N-Metil-D-aspartato (NMDA), antidepressivos, gabapentina (ROBERTSON, 2008). Em felinos o uso de fármacos analgésicos deve ser cauteloso, diante da presença de vias metabólicas deficientes que podem dificultar a metabolização ou apresentar toxicidade na espécie (MONTEIRO *et al.*, 2022).

4.1 OPIÓIDES

Os fármacos opioides são caracterizados por sua ação hipnótica e analgésica, proporcionando um estado de sonolência, produzindo efeitos semelhantes ao da morfina e apresentam diferentes denominações como narcóticos, hipoanalgésicos ou simplesmente analgésicos fortes (ROMEU; GORCZAK; VALANDRO, 2019). Apresentam boa margem de segurança e alta eficácia, sendo considerado fármaco de eleição para dor aguda em diversas espécies, principalmente em felinos (ROBERTSON, 2008).

Segundo Sotag *et al.*, (2017), os efeitos farmacológicos dos analgésicos opioides é realizado a partir da ativação de receptores situados na camada superficial do Sistema Nervoso Central (SNC) do corno dorsal da medula espinhal. Esses fármacos agem inibindo os interneurônios do ácido γ-aminobútirico (GABA) na área supra espinhal do SNC (substância cinzenta), o qual ativa as vias medulares, modulando os impulsos nervosos provenientes dos nervos periféricos aferentes antes de serem transmitidos aos centros superiores, mediadas por receptores pré e pós-sinápticos (KUKANICH; WIESE, 2015).

Os opioides são classificados como: agonistas completos ou parciais; agonistas-antagonistas; e antagonistas (KUKANICH; WIESE, 2015; WAGNER, 2014). Possuem ação analgésica através da interação com receptores específicos, sendo os principais receptores μ (mi), k (kappa) e δ (delta), possuindo ainda subtipos como μ_1, μ_2 e μ_3 (KUKANICH; WIESE, 2015).

Em felinos, os opioides apresentam boa resposta, sendo considerado benéfico e relevante, auxiliando na prevenção da dor de forma eficaz, porém vem acompanhado de efeitos adversos que podem ser baseados de acordo com o fármaco e a dose utilizada e se apresentam de maneiras bem variadas, incluindo depressão respiratória, euforia, retenção urinária, êmese, sedação, midríase, salivação, entre outros (AMBROS *et al.*, 2014; CARROZZO; ALCORN; AMBROS, 2018). Em pacientes saudáveis, estes fármacos apresentam boa margem de segurança quando relacionado a depressão respiratória na espécie (MATHEWS *et al.*, 2014).

4.1.1 Agonistas completos

4.1.1.1 Morfina

Dentre os fármacos da classe dos agonistas puros a morfina derivada natural do ópio é considerada padrão ouro quando se diz respeito a analgesia, apresentando maior eficácia em relação a outras drogas, este fármaco possui afinidade com o receptor μ e κ, promovendo uma boa resposta analgésica e maior alívio da dor quando comparado a outras classes farmacológicas (SOUZA, 2021).

A morfina pode ser administrada pelas vias intramuscular (IM), subcutânea (SC) e intravenosa (IV), sendo que nesta última a administração deve ser realizada de forma diluída e lenta, reduzindo assim, a liberação de histamina e hipotensão (FANTONI, 2012). É um fármaco relativamente hidrofílico, que o torna um opioide ideal para injeção epidural, com duração analgésica por até 24h (KUKANICH; WIESE, 2015).

Em felinos, a metabolização da morfina ocorre por meio da conjugação com íon sulfato pelo fígado, podendo também ser metabolizada pela parede intestinal (CALVEY; WILLIAMS, 2008; KUKANICH; WIESE, 2015). O metabólito ativo da morfina, o morfina-6-glicuronídeo, é produzido em poucas quantidades pela espécie, este é responsável por alguns dos efeitos analgésicos da droga, podendo por essa razão diminuir os efeitos da morfina em gatos quando comparado a outras espécies, como os cães (WAGNER, 2014). Segundo Kukanich e Wiese (2015), o volume de distribuição também é menor na espécie, com isso doses inferiores à dos cães são recomendadas para uso mais seguro.

Na espécie felina este fármaco produz analgesia de qualidade e de longa duração, quando utilizada por via peridural ou sistêmica, assim como quando instituída na medicação pré-anestésica apresenta uma recuperação tranquila no pós- cirúrgico, as doses recomendadas são 0,1 a 0,25 mg/kg a cada 4, 6 ou 8 horas e 0,05 a 0,1 mg/kg/h em infusão continua (IC). A morfina pode desencadear efeitos adversos como bradicardia, redução da frequência respiratória, hipotensão, náuseas, vômitos, constipação mesmo em doses terapêuticas ou em casos de náuseas, doses elevadas podem apresentar efeito antiemético na espécie (KUKANICH; WIESE, 2015; WAGNER, 2014).

4.1.1.2 Metadona

É um fármaco semelhante a morfina quanto ao efeito e potência, é considerada um agonista dos receptores μ, a metadona é um opioide sintético que exerce efeitos como antagonista do receptor NMDA, podendo proporcionar analgesia superior à da morfina quando se trata de aliviar a dor crônica e refratária tanto na espécie felina quanto em cães (KUKANICH; WIESE, 2015; WAGNER, 2014). A ação deste fármaco ocorre nas vias descendentes da dor, impossibilitando a recaptação de serotonina e noradrenalina inativando os receptores colinérgicos nicotínicos, propiciando efeitos anti-hiperalgésicos (BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013).

As vias de administração preconizadas em felinos são IM, IV, SC, via oral (VO), transmucosa oral (TMO) e peridural (DEROSSI *et al.*, 2016). As VO e TMO ainda estão em estudo, segundo Ferreira *et al.*, (2011) a cavidade oral dos felinos possuem um pH médio de 8,8 o que a qualifica para absorção por essa via, porém a reabsorção no trato gastrointestinal pode ocasionar oscilações nas concentrações plasmáticas, apresentando efeitos menores ou mais lentos.

Em felinos, a metadona apresenta vantagens em relação a morfina, primeiro pelo fato da metadona não ser metabolizada por glucuronização hepática o que facilita o uso na espécie, além de possuir menor potencial de induzir neurotoxicidade, é utilizada na espécie principalmente para dor pós-operatória, tem um efeito analgésico de início rápido e apresenta duração de até 4 horas (FERREIRA *et al.*, 2011). Preconiza-se a administração em doses baixas e quando associadas a classe dos tranquilizantes tendem a evitar excitação na espécie, quanto as doses utilizadas em gatos estas variam de 0,1 a 0,25 mg/kg a cada três a quatro horas (IV/IM/SC) e 0,05 a 0,1 mg/kg/h em IC (KUKANICH; WIESE, 2015). A metadona pode apresentar efeitos adversos em felinos como rolar, ronronar, amassar com as patas traseiras e em alguns casos midríase na espécie, além de possuir efeito antitussígeno (BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013).

4.1.1.3 Meperidina

Agonista do receptor μ, possui potência analgésica 10 vezes maior que a morfina, em contrapartida quando realizada por via IV, apresenta maior liberação de histamina e por esse fato não deve ser feita por essa via em pequenos animais (LIMA *et al.*, 2017). Apresenta boa resposta quando usada isoladamente para anestesia regional intravenosa e exerce efeitos

antimuscarínicos e inotropismo negativo, semelhante a molécula da atropina (GÓRNIAK, 2011; KUKANICH; WIESE, 2015), no entanto, pode ocasionar discreta taquicardia em felinos (FANTONI *et al.*, 2017).

A administração em doses elevadas nos felinos pode acarretar o aumento na duração do fármaco, podendo chegar até quatro horas, devido seu período de ação ser mais longo na espécie (EVANGELISTA *et al.*, 2014) e, podem induzir a um aumento da temperatura retal na espécie (TAYLOR; ROBERTSON, 2004). Sua biotransformação ocorre no fígado de forma rápida e sua excreção ocorre por via renal (GÓRNIAK, 2011; KAYE *et al.*, 2006).

As doses de meperidina utilizadas na rotina felina são de 3 a 5 mg/kg a cada duas a quatro horas (IM), além da analgesia, apresenta efeito antitussígeno, espamolítico e hipnótico, enquanto os efeitos colaterais da droga incluem a presença de náuseas, vômitos e retenção urinária (SOUZA, 2021).

4.1.1.4 Fentanila e derivados

Segundo Kukanich e Wiese (2015), o fentanil é um opioide sintético μ de curta duração e com propriedades analgésicas maior que a morfina e tem como vantagem uma rápida latência, principalmente quando administrado na via IV. No que tange à administração IV deste composto, é recomendado que o fentanil seja feito de forma diluída e lenta tanto em felinos quanto em cães, a fim de não causar apneia e bradicardia. Sua duração é de aproximadamente 20 a 30 minutos, a monitoração é imprescindível, devido ao seu efeito acumulativo, pacientes podem apresentar depressão respiratória, principalmente no pós-operatório (FANTONI; MASTROCINIQUE, 2010).

Dentre as vias de administração do fármaco, a VO não é preconizada, devido a sua baixa disponibilidade, a via SC demonstrou ação dolorosa nos pequenos animais. A via IV é mais utilizada e considerada um adjunto da anestesia, em gatos apresenta distribuição mais rápida, apresentando uma vida terminal de 3 a 4 horas, as doses recomendadas de fentanil em gatos varia de 0,005 a 0,01 mg/kg a cada duas horas , quando realizada de forma continua a dose é 0,002 a 0,005 mg/kg/h e quando administrado por via IM ou SC a dose varia de 0,005 a 0,015 mg/kg a cada 1 a 3 horas (KUKANICH; WIESE, 2015).

Adesivos transdérmicos estão disponíveis no mercado e apresentaram bom controle antinoceptivo em felinos (FÜRSTENAU, 2019). Efeitos adversos incluem depressão respiratória com apneia transitória, pode ser explicado pela rapidez no momento da

administração, em contrapartida apresenta boa estabilidade cardiovascular, podendo haver a presença de bradicardia (WAGNER, 2014).

Derivado da fentanila, o remifentanil é metabolizado principalmente por via extra-hepática por esterases plasmáticas, ocasionando em meia-vida de eliminação muito curta, com baixo volume de distribuição (KUKANICH; WIESE, 2015). Segundo Calvey e Williams (2008), nos felinos é vista de forma vantajosa, por esta espécie não possuir algumas vias metabólicas hepáticas, principalmente em pacientes com comprometimento hepático grave. A administração é feita por meio de infusões contínuas IV, principalmente no transoperatório e após a interrupção dela, os efeitos analgésicos desaparecem rapidamente, sendo preconizada a utilização de outro opioide para controle da analgesia no paciente. As doses para indução da anestesia recomendadas são 0,5 a 1 µg/kg/min. (KUKANICH; WIESE, 2015). Os efeitos adversos em gatos incluem euforia com atividades motoras aumentadas (BROSNAN *et al.*, 2009), em altas doses ou infusões com taxas rápidas podem ocorrer apneia, rigidez muscular nos músculos torácicos e da mandíbula (CALVEY; WILLIAMS, 2008).

4.1.2 Agonista atípico

4.1.2.1 Tramadol

O tramadol considerado um opioide atípico, é um análogo sintético da codeína, com baixa afinidade para receptores µ, tem indicação para dores leves a moderadas e a associação com outros analgésicos, incluindo os AINES tem sido preconizada em analgesia multimodal para todos os tipos de dor (FANTONI, 2012). Seu mecanismo de ação compreende entre uma fraca ação em receptores µ, além de ativar o sistema inibitório monoaminérgico central, inibindo a recaptação de serotonina e noradrenalina (BRONDANI *et al.*, 2008).

O efeito analgésico do tramadol é decorrente do metabolismo do fármaco para o o-desmetiltramadol (M1), em felinos após a administração da medicação o M1 aparece de forma rápida no plasma, apresentando meia vida de duração média (KUKANICH; WIESE, 2015). Segundo Monteiro *et al.*, (2022), quando utilizado em doses altas ou em associação com outros agentes, o tramadol pode induzir a síndrome serotoninérgica devido a interferência nas vias inibitórias descendentes na recaptação de serotonina e noradrenalina, os efeitos dessa síndrome incluem alterações de comportamento, excitabilidade neuromuscular e instabilidade motora, antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação de serotonina, são exemplos de fármacos que podem provocar esse efeito.

O tramadol apresenta grande vantagem quando o assunto é via de administração, devido a sua grande disponibilidade por VO, a dose recomendada para essa via em felinos é de 1 a 2 mg/kg, a cada 8 a 12 horas, além de poder ser realizado pelas vias IM e IV na dose 2 mg/kg (CAGNARDI *et al.*, 2011; KUKANICH; WIESE, 2015). Na espécie felina este fármaco produz eficácia analgésica semelhante a morfina quando utilizada na dose de 2 mg/kg, além disso também, consta-se ausência de alterações cardiorrespiratórias e os parâmetros fisiológicos seguem mantidos dentro da espécie, em cirurgias oftálmicas tem produzido benefício de baixa pressão intraocular inalterada, quanto aos efeitos adversos registrados na espécie incluem midríase, excitação, salivação, sonolência (DOMÍNGUEZ *et al.*, 2021).

4.1.3 Agonista parcial/antagonista

4.1.3.1 Buprenorfina

Classificado como fármaco agonista-antagonista, a buprenorfina é um agonista parcial dos receptores μ e antagonista do receptor κ, é caracterizada por período de latência maior do que visto em outros fármacos, mesmo que administrado de forma IV, logo seu período de ação também é maior e tem o poder de antagonizar o efeito analgésico dos agonistas puros, porém, não de forma total (FANTONI; MASTROCINIQUE, 2010).

As vias de administração preconizadas em felinos são a via IV, por ser um fármaco altamente lipossolúvel, a via TMO é uma boa alternativa, diante do fato do pH da mucosa oral dos gatos ser bem próxima ao pKa do fármaco (KUKANICH; WIESE, 2015), a via SC não apresentou estudos favoráveis após utilização em gatas no pós-operatório de ovário histerectomia (OH), resultando em hipertermia (CANNAROZZO *et al.*, 2020). A sua metabolização é hepática e sua excreção renal (CALVEY; WILLIAMS, 2008; GÓRNIAK, 2011).

É mínimo os efeitos cardiorrespiratórios em felinos, segundo Kukanich e Wiese (2015), porém, a presença de midríase parcial ou total foi relatada na espécie, assim como comportamentos como ronronar, amassar, rolar e não houve presença de vômito, náuseas ou efeitos no trato gastrointestinal com o uso do fármaco (BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013; SLINGSBY; MURREL; TAYLOR, 2012).

4.1.4 Agonista/antagonista

4.1.4.1 Butorfanol

O butorfanol é um opioide sintético com atividade agonista nos receptores kappa (κ) e antagonista nos receptores mi (μ) (KUKANICH; WIESE, 2015). Se apresenta como um bom analgésico para dor visceral e com pouca eficácia na dor somática (BALTZER, 2010). É considerado um fármaco que causa poucas alterações no sistema cardiovascular e baixa depressão respiratória (FANTONI; MASTROCINIQUE, 2010).

As vias de administração e a dose interferem na duração do efeito desse fármaco, apresentando curta duração no geral, quando administrado por via IV pode durar até cerca de 90 minutos, apresenta baixa disponibilidade para VO em pequenos animais (GÓRNIAK, 2011). Em felinos, as doses de butorfanol usadas na rotina clínica são 0,2 a 0,4 mg/kg (IV/IM/SC) a cada uma a quatro horas (KUKANICH; WIESE, 2015), o uso dessa medicação em doses clínicas beneficia o comportamento da espécie, demonstrando efeito sedativo e tranquilo após a administração da medicação (POSNER *et al.*, 2008). Em contrapartida, em doses altas podem acarretar episódios de ataxia (KUKANICH; WIESE, 2015).

5 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES (AINES)

Os AINES são fármacos muito utilizados na clínica de pequenos animais, além de agir no processo inflamatório, proporciona também analgesia. Atua com mais eficiência na dor somática do que na dor visceral (TASAKA, 2017).

O uso de AINES na espécie felina ocorre de maneira diferente do que nos cães, em virtude de os gatos apresentarem lenta metabolização devido a deficiência nas vias de glucoronidação, desempenhando grande chance de toxicidade dessas medicações para a espécie felina, principalmente se o período de uso for mais longo (MONTEIRO *et al.*, 2022).

O mecanismo de ação dessas medicações ocorre através da inibição das enzimas cicloxigenases, existe duas principais enzimas pró inflamatórias, a COX-1 que está relacionada a homeostase do organismo, estando presente em diversos tecidos dentre eles o estômago onde atua na proteção gástrica, nas plaquetas produzindo substâncias responsáveis pela agregação plaquetária, nos rins a COX atua na taxa de filtração glomerular e no aporte sanguíneo renal. Enquanto a COX-2 é considerada uma enzima patológica que se apresenta em resposta a processos dolorosos, associada a inflamação e a dor (KUKANICH; WIESE, 2015; TASAKA,

2017). Segundo Fantoni e Mastrocinique (2010), diversos efeitos indesejáveis como o comprometimento da função renal, erosão do trato gastrointestinal e disfunção plaquetária podem ser causados por AINES que atuam inibindo a COX-1.

Os AINES mais utilizados na espécie felina são o carprofeno, cetoprofeno, dipirona e meloxicam, este último apresenta efeitos farmacocinéticos semelhantes aos cães (LASCELLES *et al.*, 2007).

5.1 CARPROFENO

Considerado como o fármaco de maior segurança para felinos, o carprofeno possui ação analgésica e antiedematosa muito boa, além de apresentar características limitada de inibição preferencialmente da COX-2, estimulação da produção de glicosaminoglicanos e baixa ação antitromboxana (TASAKA, 2017). De acordo com Taylor *et al.*, (2007), a tolerância deste agente em gatos detém de bons resultados, chegando a proporcionar analgesia de até 24 horas quando utilizado na dose de 4mg/kg, por VO, única via disponível dessa medicação.

5.2 DIPIRONA

A dipirona é um AINE de boa ação antipirética e analgésica, principalmente para dor visceral, apresenta duração curta e não atua como anti-inflamatório (TASAKA, 2017). Segundo Mencalha (2019), a dipirona apresenta vantagens por apresentar efeitos colaterais baixos nos rins, fígado e trato gastrintestinal e quando associados a classe dos opioides promove uma potencialização analgésica, devido ao efeito sinérgico dos dois fármacos, promovendo analgesia para dor moderada a intensa. A utilização desse fármaco é aprovada em felinos e as vias de administração preconizadas incluem a VO, a cada 8 horas, IV, SC e IM na dose de 25mg/kg (FANTONI; MASTROCINIQUE, 2010).

5.3 MELOXICAM

Analgésico de maior utilização na clínica de pequenos animais, o meloxicam que também é antipirético, atua na inibição seletiva da COX-2, é bastante empregado no controle da dor crônica, com isso tem sido utilizado com frequência na analgesia pré-operatória, no sistema musculoesquelético e tecidos moles (GÓRNIAK, 2011; TASAKA, 2017).

De acordo com Mencalha (2019), o uso prolongado dessa medicação em gatos tem sido utilizado nos casos de doenças crônicas degenerativas, demonstrando ser efetivo nas doses de 0,01 a 0,03mg/kg a cada 24 horas por vários meses. As vias de administração incluem a VO, SC e IM, a associação com opioides é empregada pra melhor analgesia pós-operatória (BALTZER, 2010).

5.4 CETOPROFENO

Fármaco analgésico para controle da dor aguda de leve a moderada, o cetoprofeno apresenta ação longa, sendo preconizado o uso apenas a cada 24 horas. Atua bloqueando a COX-1 e COX-2, e pode gerar efeitos de toxicidade nos rins e no trato gastrointestinal (FANTONI; MASTROCINIQUE, 2010).

O cetoprofeno é utilizado em felinos há décadas, apresenta boa eficácia quando utilizado na dose de 2mg/kg no pós-cirúrgico, apontando um controle analgésico que pode durar até 18 horas na espécie, porém, em relação a efeitos adversos, este AINE pode provocar ulcerações gastrointestinais e alterações plaquetárias (FANTONI; MASTROCINIQUE, 2010).

6. ANESTÉSICOS LOCAIS

Os anestésicos locais são fármacos que tem como função bloquear a sinapse nervosa em uma determinada área ou região, com ação apenas no local onde é feita a aplicação e não há impacto em outros sistemas. Apresenta a vantagem, quando realizado corretamente, da reversão dos efeitos sem nenhuma lesão nos tecidos e detêm de efeitos adversos raros (CORTOPASSI; JUNIOR, 2012). As técnicas com administração de anestésicos locais segundo Robertson (2008), incluem bloqueios perineurais em membros, na região de cabeça, procedimentos abdominais, além da opção pela via epidural realizada para compor analgesia desde o pré-cirúrgico até o pós-operatório do paciente.

A lidocaína e bupivacaína são os anestésicos locais da classe mais utilizados na rotina veterinária, logo após está a ropivacaína (MATHEWS *et al.*, 2014), diferente da espécie canina, a administração de anestésicos locais em gatos deve ser realizada com mais precaução devido a toxicicidade secundária desses fármacos, o uso de doses adequadas reduzem os riscos de efeitos adversos nesses animais. Em felinos, ambos os fármacos apresentam ação analgésica eficaz, e estudos mostram que quando utilizados juntos podem produzir uma analgesia de até 24 horas no pós-operatório de gatos, apresentando parâmetros cardiorrespiratórios inalterados,

a associação permite a redução do tempo de início do bloqueio e prolongamento da duração de ação (SKOUROPOULOU *et al.,* 2018). Os sintomas tóxicos podem incluir arritmias, excitações, convulsões, espasmos musculares e quando administrados via epidural ou subaracnóidea podem induzir a quadros de apneia e hipoventilação (OLESKOVICZ; CARNICELLI, 2011).

7 AGENTES ADJUVANTES

7.1 ANTICONVULSIVANTES E ANTIDEPRESSIVOS

A gabapentina é comumente usada na medicina felina como anticonvulsivante de excelente opção terapêutica para a espécie, na dose de 10 a 40 mg/gato, VO, a cada 8 a 12 horas, mas também é utilizado como agente antinociceptivo na dose de 5 a 20mg/kg VO, a cada 8 horas e novos estudos avaliam a gabapentina como ansiolítico na dose de 50 a 100 mg/gato (KRUSZKA *et al.,* 2021). Seu uso é recomendado para dores crônicas e dores neuropáticas, atuando sobre neurotransmissores e canais iônicos, suprimindo circuitos hiper-reativos da medula e córtex espinhal, com mecanismo de ação ainda não totalmente elucidado, supondo-se que a analgesia promovida seja devido à sua ligação às subunidades pré-sinápticas α2-δ1 dos canais de cálcio que são regulados no gânglio dorsal e na medula espinhal após o estímulo lesivo, (SONTAG *et al.,* 2017). Segundo relatos de Mencalha (2019), os efeitos colaterais incluem sedação e ataxia, sendo recomendado o ajuste de dose para mais ou para menos.

A amitriptilina e clomipramina são antidepressivos tricíclicos que bloqueiam a recaptação de catecolaminas, aumentando assim o sistema inibitório da dor, tem indicação de analgésico eficaz para dor crônica em felinos, além de ser utilizado no tratamento de doença inflamatória intestinal e doença do trato urinário inferior do felino (MONTEIRO *et al.,* 2022). Os efeitos desse fármaco na espécie felina incluem sonolência, aumento de peso e higiene reduzida, há relatos também de aumento da frequência cardíaca, midríase, retenção urinária e constipação (SILVA; SUYENAGA, 2019). A dose de amitriptilina para felinos é de 0,5 a 2 mg/kg por VO a cada 24 horas e de 0,2 a 1mg/kg VO a cada 24 horas de clomipramina (MORENO; VALADÃO; YAZBEC, 2016).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os comportamentos peculiares dos felinos por muitas vezes mascaram a presença da dor na espécie, dificultando a percepção de sinais dolorosos e, consequentemente, impossibilitando um resgate analgésico. É cada vez mais necessário na rotina veterinária, o conhecimento da farmacologia, dos tipos de processos dolorosos e das escalas de avaliação de dor disponíveis na literatura para auxiliar no diagnóstico da dor desses animais e fornecer um protocolo ideal e conforto analgésico para cada paciente de maneira individualizada. Conclui-se então que a classe dos opioides apresentam uma resposta benéfica e relevante na espécie felina, auxiliando na prevenção da dor, apesar dos felinos apresentarem algumas sensibilidades quanto alguns medicamentos da classe, o uso de doses mais baixas destes fármacos permite o uso seguro na espécie.

9 AGRADECIMENTOS

A Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES) edital nº 04/2022 Programa de Apoio aos Programas de Pós-Graduação Capixaba Emergentes (PROAPEM) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio, código de financiamento 001.

10 REFERÊNCIAS

ALVES, J. E. O. *et al.* Mecanismos fisiopatológicos da nocicepção e bases da analgesia perioperatória em pequenos animais. **Acta Biomédica Brasiliensia**, v. 8, n. 1, p. 56–68, 2017.

AMBROS, B. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a constant rate infusion of fentanyl (5µg/kg/h) in awake cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 75, n. 8, p. 716–721, 2014.

BALTZER, W, I. Pain management in cats: patient support. **NAVC Clinician's Brief**, v. 9, p. 19-23, 2010.

BORTOLAMI, E.; LOVE, E. J. Practical use of opioids in cats: a state-of-the-art, evidence-based review. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 17, n. 4. p. 283– 311, 2015.

BORTOLAMI, E.; MURRELL, J. C.; SLINGSBY, L. S. Methadone in combination with acepromazine as premedication prior to neutering in the cat. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 2, p. 181–193, 2013.

BRONDANI, J. T. *et al.* Analgesic efficacy of perioperative use of vedaprofen, tramadol or their combination in cats undergoing ovariohysterectomy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, n. 6, p. 420-429, 2008.

BROSNAN, R. J. *et al.* Effects of remifentanil on measures of anesthetic immobility and analgesia in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 70, n. 9, p. 1065–1071, 2009.

CAGNARDI, P. *et al.* Pharmacokinetics, intraoperative effect and postoperative analgesia of tramadol in cats. **Research in Veterinary Science**, v. 90, n. 3, p. 503– 509, 2011.

CALVEY, T. N.; WILLIAMS, N. E. **Principles and practice of pharmacology for anaesthetists:** analgesic drugs. 5. ed. Nova Jersey: Wiley-Blackwell, 2008. 376p

CANNAROZZO, C. J. *et al.* Retrospective investigation of an association between high-dose buprenorphine and perpetuation of post-anesthesia hyperthermia in cats following ovariohysterectomy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 1, n. 6., p. 777-782, 2020.

CARROZZO, M. V.; ALCORN, J.; AMBROS, B. Effects of two fentanyl constant rate infusions on thermal thresholds and plasma fentanyl concentrations in awake cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 45, n. 6, p. 831–838, 2018.

COHEN, S. P.; HOOTEN, W. M.; VASE, L. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. **Lancet**, v. 29, n. 397, p. 2082-2097, 2021.

CORREIA, J. M. X. *et al.* Dor crônica em cães e gatos: como se desenvolve e quais os principais tratamentos. **Enciclopédia Biosfera**, v. 14, n. 25, p. 1951-1967, 2017.

CORTOPASSI, S. R. G.; MATTER JUNIOR, E. Anestésicos locais. *In*: FANTONI, D. **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. São Paulo: Elsevier, 2012; p. 231-259.

DEROSSI, R. *et al.* Postoperative pain control in cats: clinical trials with pre-emptive lidocaine epidural co-administered with morphine or methadone. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 18, p. 882-888, 2016.

DOMÍNGUEZ, A. O. *et al.* Clinical pharmacology of tramadol and tapentadol, and their therapeutic efficacy in different models of acute and chronic pain in dogs and cats. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*, v. 8, n. 3, p. 404-422, 2021.

EPSTEIN, M. E. *et al.* AAHA/AAFP Pain management guidelines for dogs and cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 17, p. 251-272, 2015.

EVANGELISTA, M. C. *et al.* Comparison of preoperative tramadol and pethidine on postoperative pain in cats undergoing ovariohysterectomy. **BMC Veterinary Research**, v. 10, n. 1, p. 1-8, 2014.

FANTONI, D. T. *et al.* Recognition and behavioral assessment of acute pain in cats: literature review. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 54, n. 4, p. 298-305, 2017.

FANTONI, D. T.; MASTROCINIQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor aguda. *In*: FANTONI, D. T; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2010. p. 232-236.

FANTONI, D. T. **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 538p.

FERREIRA, T. H. *et al.* Plasma concentrations and behavioral antinociceptive, and physiologic effects of methadone after intravenous and oral transmucosal administration in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 72, n. 6, p. 764-771, 2011.

FRY, L. D. M. *et al.* Acupuncture for analgesia in veterinary medicine. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 29, n. 2, p. 35-42, 2014.

FÜRSTENAU, A. R. **Uso de fármacos opioides em gatos no tratamento da dor aguda: uma revisão de literatura**. 2019, 33 f. Trabalho de conclusão de curso em Medicina Veterinária (Graduação), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2019.

GÓRNIAK, S. L. Hipnoanalgésicos e neuroleptoanalgesia. *In:* SPINOSA, H. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 176-191.

HELLYER, P. *et al.* AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 9, n. 6, p. 466-480, 2007.

IASP (INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN). **Classification of chronic pain:** Second Edition (Revised). Part III: pain terms: a current list with definitions and notes on usage. Seatle: IASP Press, 2011. 540 p.

JANEIRO, M. I. **Fisiologia da dor.** 2017, 63 f. Dissertação (Mestrado em Ciências e Tecnologia da saúde), Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, Portugal, 2017.

KAYE, A. D. *et al.* The effects of meperidine in the pulmonary vascular bed of the cat. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 20, n. 5, p. 691–695, 2006.

KRUSZKA, M. *et al.* Clinical evaluation of the effects of a single oral dose of gabapentin on fear-based aggressive behaviors in cats during veterinary examinations. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 11, n. 259, p. 1285-1291, 2021.

KUKANICH, B.; WIESE, J. A. Opioids. *In:* GRIMM, K. A; LAMONT, L. A; TRANQUILLI, W. J; GREENE, S. A; ROBERTSON, S. A. **Lumb and Jones - Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5ª ed. Nova Jersey: Wiley-Blackwell, 2015. p. 207-227.

LASCELLES, B. D. X. *et al.* Carprofen as an analgesic for postoperative pain in cats: dose titration and assessment of efficacy in comparison to pethidine hydrochloride. **Journal of Small Animal Practice**, v. 36, n. 12, p. 535–541, 2007.

LIMA, I. O. *et al.* Utilização de alfaxalone associado com meperidina e midazolam em gato obstruído. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v. 24, n. 3, p. 132-137, 2017.

MATHEWS, K. *et al.* Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. **Journal of Small Animal Practice**, v. 55, n. 6, p. 10-68, 2014.

MCKUNE, C. M. *et al.* Nociception and pain. *In*: GRIMM, K. A.; ROBERTSON, S. A.; LAMONT, W. J. **Veterinary Anesthesia and Analgesia.** 5ª ed. New York: John Willey & Sons. 2015. p. 584-623.

MENCALHA, R. Intervenções farmacológicas em dor crônica. *In:* _____. **Abordagem clínica da dor crônica em cães e gatos, identificação e tratamento.** Curitiba: MedVep, 2019. p. 102-110.

MEROLA, I.; MILLS, D. S. Behavioural signs of pain in cats: an expert consensus. **Plos One**, v. 11, n. 2, p. 1-15, 2017.

MONTEIRO, B. M.; STEAGALL, P. V. Chronic pain in cats: recent advances in clinical assessment. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v. 21, n. 7, p. 601-614, 2019.

MONTEIRO, B. M *et al.* 2022 WSAVA guidelines for the recognition, assessment and treatment of pain. **Journal of Small Animal Practice**, v. 64, n. 4, p. 177-254, 2022.

MORENO, J. C. D.; VALADÃO, C. A. A.; YAZBEK, K. V. B. **Oncologia em cães e gatos**: Manejo da dor no paciente com câncer, 2. ed. Rio de Janeiro: Roca. 2016. 766p.

OLESKOVICZ, N.; CARNICELLI, P. Protocolos de analgesia em gatos. *In:* FANTONI, D. T. **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. p. 415-430.

POSNER, L. P. *et al.* Post-anesthetic hyperthermia in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, n. 1, p. 40-47, 2008.

REID, J. *et al.* Definitive glasgow acute pain scale for cats: validation and intervention level. **The Veterinary Record**, v. 180, n. 18, p. 1-5, 2017.

REID, J.; NOLAN, A. M.; SCOTT, E. M. Measuring pain in dogs and cats using structured behavioural observation. **The Veterinary Journal**, v. 236, p. 72–79, 2018.

ROBERTSON, S. A. Managing pain in feline patients. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 38, n. 6, p. 1267-1290, 2008.

ROMEU, R.; GORCZAK, R.; VALANDRO, M. A. Analgesia farmacológica em pequenos animais. **Pubvet**, v. 13, n. 11, p. 1-12, 2019.

SILVA, R. P.; SUYEGANA, E. S. Estresse e ansiedade em gatos domésticos: tratamento farmacológico e etnoveterinário - uma revisão. **Science and Animal Hearth**, v. 7, n. 1, p. 12-33, 2019.

SKOUROPOULOU, D., *et al.* Perioperative analgesic effects of an ultrasound-guided transversus abdominis plane block with a mixture of bupivacaine and lidocaine in cats undergoing ovariectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 381, n. 45, p. 374-383, 2018.

SLINGSBY, L. S.; MURRELL, J. C.; TAYLOR, P. M. Buprenorphine in combination with naloxone at a ratio of 15:1 does not enhance antinociception from buprenorphine in healthy cats. **Veterinary Journal**, v. 192, n. 3, p. 523–524, 2012.

SONTAG, S. C. *et al.* Utilização de gabapentina para manejo clínico de dor neuropática em cães – relato de caso. **Arquivo de Ciências Veterinárias e Zoologia**, v. 20, n. 4, p. 221-231, 2017.

SOUZA, A. F. **Fármacos opioides utilizados em felinos domésticos.** 2021, 34 f. Trabalho de conclusão da residência na área de anestesiologia veterinária (Programa de Residência em Anestesiologia Veterinária), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2021.

SOUZA, P. S. *et al.* Abordagem terapêutica no controle da dor em cães no pós-operatório. **Ciência Veterinária**, v. 1, n. 2, p. 1-9, 2018.

TASAKA, A. C. Anti-inflamatórios não esteroidais. *In:* SPINOSA, H. S.; GÓRNIAK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p. 256-272.

TAYLOR, P. M. *et al.* Carprofen and buprenorphine prevent hyperalgesia in a model of inflammatory pain in cats. **Research in Veterinary Science**, v. 83, n. 3, p. 369-375, 2007.

TAYLOR, P. M.; ROBERTSON, S. A. Pain management in cats-past, present and future. Part 2. Treatment of pain-clinical pharmacology. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 6, n. 5, p. 321-333, 2004.

TREEDE, R. D. *et al.* Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the international classification of diseases. **Pain**, v. 160, n. 1, p. 19-27, 2019.

WAGNER, A. E. Opioids. *In:* GAYNOR, J. S.; MUIR, W. W. **Handbook of veterinary pain management**. 2ª ed. Missouri: Mosby, 2014. p. 164-183.

WIESE, J. A. Canine & feline pain scales. **Clinician's Brief**, v. 6, n. 7, p. 28-32, 2018.

Capítulo 10

Atividade anti-helmíntica de óleos essenciais

Ana Clara Boechat Nunes [1]
Pedro Clemente Pereira Pinheiro [2]
Mariana Belizario de Oliveira [3]
Ana Flávia Batista Silva [4]
Adilson Vidal Costa [5]
Vagner Tebaldi de Queiroz [6]
Isabella Vilhena Freire Martins [7]

[1] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: ana.cb.nunes@edu.ufes.br
[2] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: mvpedroclemente@gmail.com
[3] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: belizmary@hotmail.com
[4] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: ana.fb.silva@edu.ufes.br
[5] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: avcosta@hotmail.com
[6] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: vagnertq@gmail.com
[7] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: isabella.martins@ufes.br

1 INTRODUÇÃO

As infecções por helmintos parasitos podem causar prejuízos consideráveis à saúde de animais de produção e companhia, e também são importantes agentes causadores de doença no homem, particularmente em regiões tropicais e subtropicais do mundo (CARMO *et al*., 2022; GRETER *et al*., 2017; VALE *et al*., 2021). Em humanos, helmintos transmitidos pelo solo (*Ascaris lumbricoides*, ancilostomatídeos, *Trichuris trichiura* e *Schistosoma* spp.) afetam cerca de 1,5 bilhão de pessoas no mundo, chegando a 24% da população mundial (WHO, 2023). Em animais, as infecções por helmintos em ruminantes trazem prejuízos econômicos significativos (CARMO *et al.*, 2022), e em animais de companhia além da saúde dos cães e gatos, muitos dos helmintos são considerados de potencial zoonótico (VALE *et al*., 2021).

Em humanos, diversos anti-helmínticos são seguros e eficazes e estão disponíveis para a maioria das infecções por helmintos intestinais e a estratégia mundial de controle das principais helmintoses é construída em torno da quimioterapia preventiva, que é a desparasitação periódica de populações de risco coordenada pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2023). Os fármacos usados para humanos também são utilizados na medicina veterinária (GRETER *et al.*, 2017) e apesar do tratamento anti-helmíntico dessas infecções continuar sendo o esteio do controle de helmintos em animais de produção e de companhia, o uso rotineiro desses levou ao desenvolvimento de populações resistentes aos fármacos anti-helmínticos (CARMO *et al*., 2022; VALE *et al*., 2021).

Aliado a questão da resistência anti-helmíntica, os impactos causados pelos fármacos no meio ambiente têm atraído grande atenção da comunidade científica, considerando que são permanentemente liberados e sua ocorrência em diferentes amostras de água (PAVLOVIĆ *et al*., 2019). Essas substâncias que afetam o solo, o ar e a água, são chamados de contaminantes "emergentes" e possuem o potencial de causar efeitos adversos ecológicos ou à saúde humana, conhecidos ou suspeitos (SNOW *et al*., 2019).

Diante deste quadro, as substâncias de origem natural estão sendo cada vez mais utilizadas para a obtenção de agroquímicos e fármacos. Segundo a Convenção da Diversidade Biológica (CDB), o Brasil é considerado o maior do planeta em número de espécies endêmicas, hospedando entre 15 e 20% de toda a biodiversidade mundial (BARREIRO; BOLZANI, 2009). Sendo assim, a flora brasileira é diversificada e pode ser aproveitada para o desenvolvimento de produtos de base biológica, incluindo farmacêuticos, cosméticos, suplementos alimentares e pesticidas (VALLI; RUSSO; BOLZANI, 2018).

Devido a fácil obtenção de óleos essenciais (OE's) e sua bioatividade amplamente divulgada na literatura, existe uma busca incessante pela exploração de todas as propriedades destes compostos a fim de avaliar seu comportamento frente a microrganismos. Dessa forma, busca-se com o presente trabalho explorar a atividade anti-helmíntica de OE's.

2 PROPRIEDADES QUÍMICAS DE ÓLEOS ESSENCIAIS

A natureza contém uma valiosa reserva de substâncias que podem ser utilizadas para o desenvolvimento de novos medicamentos, em especial as plantas, que possuem diversas substâncias com bioatividade (BARBOSA; FILOMENO; TEIXEIRA, 2016; SOARES *et al*., 2017). Em um contexto geral, os produtos derivados de plantas medicinais são fontes de moléculas bioativas de baixo custo, sem resíduos tóxicos e não prejudiciais ao meio ambiente (MALHEIROS *et al*., 2016).

Os óleos essenciais são compostos bioquímicos de ocorrência natural e podem ser encontrados em diversas plantas, podendo ser extraídos por destilação a vapor, prensagem a frio ou maceração (CALO *et al*., 2015). Esses compostos são provenientes de metabólitos secundários, além disso, possuem características hidrofóbicas, voláteis, baixo peso molecular e um forte odor (BAKKALI *et al*., 2008).

Os OE's e seus derivados são conhecidos devido aos seus efeitos biológicos promissores e ampla aplicação, como em produtos antissépticos, antiespasmódicos, analgésicos, anti-inflamatórios, antifúngicos, antiprotozoários e anti helmínticos (MALHEIROS *et al*., 2016). Esses efeitos promissores ocorrem pela natureza lipofílica dos OE's, que lhes permite atravessar a membrana do parasito e a barreira hematoencefálica, abrindo possibilidades para combater diferentes estágios dessas infecções. Geralmente, os OE's têm a capacidade de causar estresse oxidativo no parasito, o que resulta no aumento dos níveis de óxido nítrico no hospedeiro infectado, levando uma redução na resistência do parasito e em danos significativos às membranas celulares (CALO *et al*., 2015; PANDA *et al*. 2022).

Alguns estudos encontrados na literatura descrevem os efeitos anti-helmínticos, seja *in vitro* ou *in vivo*, de OE's e seus principais componentes, esses estão descritos na Tabela 1. De acordo com a literatura, os OE's podem ser encontrados em uma variedade de plantas de diferentes espécies, como monoterpenos (limoneno, α-pineno), sesquiterpenos (*β*-cariofileno), álcoois (geraniol), fenol (carvacrol), aldeídos (citronelal), dentre outras e por isso podem apresentar potencial efeito para o tratamento seguro ou na prevenção das doenças causadas por helmintos (ABIDI *et al.*, 2018; CAPELLA *et al.*, 2022).

Tabela 1 – Plantas e seus principais componentes ativos em helmintos (continua).

Nome da planta	Componente majoritário	Modelo parasita	Eficácia	Referência
Allium sativum	SI	*Fasciola gigantica*	100% em 15 minutos (3,0 mg/mL)	Singh *et al.* (2009)
Artemisia campestris	β-pineno (36,4%)	*Heligmosomoides polygyrus*	66,6% em 8 horas	Abidi *et al.* (2018)
Azadirachta indica	SI	*Fasciola gigantica*	100% em 15 horas	Jeyathilakan *et al.* (2010)
Baccharis trimera (Less.) DC.	germacreno D (15,31%)	*Schistosoma mansoni*	100% em 30 horas (130,0 µg/mL)	Oliveira *et al.* (2012)
Cuminum cyminum L.	cumaldeído (26,8%)	*Fasciola hepatica*	99% (0,03 mg/mL)	Silva *et al.* (2020)
Cymbopogon citratus	geranial (57,3%)	*Haemonchus contortus*	38,5%	Macedo *et al.* (2015)
Cymbopogon Nardus	citronela	*Fasciola gigantica*	100% em 3 horas	Jeyathilakan *et al.* (2010)
Cymbopogon schoenanthus	geraniol (59,42%)	*Haemonchus contortus*	96,83% em 15 dias (180 mg/kg)	Katiki *et al.* (2012)
Eucalyptus citriodora	citronelal (71,77%)	Gastrointestinal nematóides	66,25% em 8 dias	Macedo *et al.* (2011)
Eucalyptus citriodora	citronelal (67,5%)	*Haemonchus contortus*	97,2% (4 mg/ml)	Ribeiro *et al.* (2014)
Eucalyptus staigeriana	limoneno (28,82%)	*Haemonchus contortus*	61,4% em 8 dias	Macedo *et al.* (2010)
Helianthus annuus L.	linoléico (53,6%)	*Fasciola hepatica*	0,03 mg/mL misturado com *Cuminum sp*	Silva *et al.* (2020)
Mentha x villosa Hudson	SI	*Schistosoma mansoni*	100% em 24 horas (500 µg/mL)	Matos-Rocha *et al.* (2016)
Myrtus communis L.	α-pineno (24,7%)	*Echinococcus* spp.	100% em 10 minutos (50 µg/mL)	Mahmoudvand *et al.* (2016)
Nigella sativa	timoquinona	Diversos helmintos	88,9% em 28 dias (200 mg/kg)	Angel *et al.* (2018)
Origanum majorana	carvacrol (73,9%)	*Toxocara* spp.	100% (0,37 mg/mL)	Capella *et al.* (2022)

Tabela 1 – Plantas e seus principais componentes ativos em helmintos (conclusão).

Nome da planta	Componente majoritário	Modelo parasita	Eficácia	Referência
Origanum vulgare	4-terpineno (20,9%)	*Toxocara* spp.	98,45% (0,37 mg/mL)	Capella *et al.* (2022)
Piper longum	*β*-cariofileno (33,44%)	*Fasciola gigantica*	100% em 15 minutos (3,0 mg/mL)	Singh *et al.* (2009)
Plectranthus neochilus Schltr.	*β*-cariofileno (28,23%)	*Schistosoma mansoni*	100% em 24 horas	Caixeta *et al.* (2011)
Rosmarinus officinalis	1,8-cineol (52,06%)	*Haemonchus contortus*	100% em 2 dias (16 mg/ml)	Aouadi *et al.* (2021)
Rosmarinus officinalis	1,8-cineol (47,91%)	*Toxocara* spp.	71,47% (0,18 mg/mL)	Capella *et al.* (2022)
Tetradenia riparia (Hochst.) Codd	fenchone (18,9%)	*Schistosoma mansoni*	100% em 24 horas (100 µg/mL)	Melo *et al.* (2015)

Fonte: Os autores. *SI= Sem informação.

2.1 BIOSSÍNTESE DE ÓLEOS ESSENCIAIS

Os OE's são considerados um grupo de compostos aromáticos naturais diversificados, isolados principalmente de materiais não lenhosos (MAJEED *et al.*, 2015; REHMAN *et al.*, 2016a). Essas misturas complexas e altamente variáveis em seus constituintes, podem ser biossintetizadas como metabólitos secundários a partir de diferentes órgãos de plantas, como raízes, caules, folhas, flores, sementes e frutos. Além disso, podem ser armazenados em estruturas secretoras, como células epidérmicas e canais secretores (PATHANIA *et al.*, 2021; SÃO-PEDRO *et al.*, 2013).

A composição química de OE's inclui principalmente terpenos (monoterpenos, diterpenos e sesquiterpenos), hidrocarbonetos alifáticos de baixa massa molecular e, ainda, os compostos aromáticos (BARBOSA; FILOMENO; TEIXEIRA, 2016). A variabilidade e o teor desses componentes em OE's podem ser afetados por diversos fatores, como radiação ultravioleta, nutrientes e fertilizantes presentes no solo, sazonalidade, intensidade luminosa e estágio de desenvolvimento da planta (NEVES; SANTANA; KREPSKY, 2021; REHMAN *et al.*, 2016b). Outros fatores, como as condições de secagem aplicadas ao material vegetal antes da extração e as condições de armazenamento, também influenciam na composição química de OE's (FILOMENO, 2016).

A biossíntese de terpenos é influenciada por diversas condições, em especial pelas condições climáticas, responsáveis por favorecer a atividade enzimática da espécie vegetal (BARROS *et al.*, 2009; REHMAN *et al.*, 2016a). Existem pelo menos duas vias para a biossíntese de terpenos: através da rota do ácido mevalônico, uma via citosólica, ou rota do metileritritol fosfato (Figura 1) (BORGES; AMORIM, 2020; TAIZ; ZEIGER, 2017). Ambas levam a formação dos principais constituintes dos monômeros responsáveis por originar diferentes terpenóides (BARROS *et al.*, 2009).

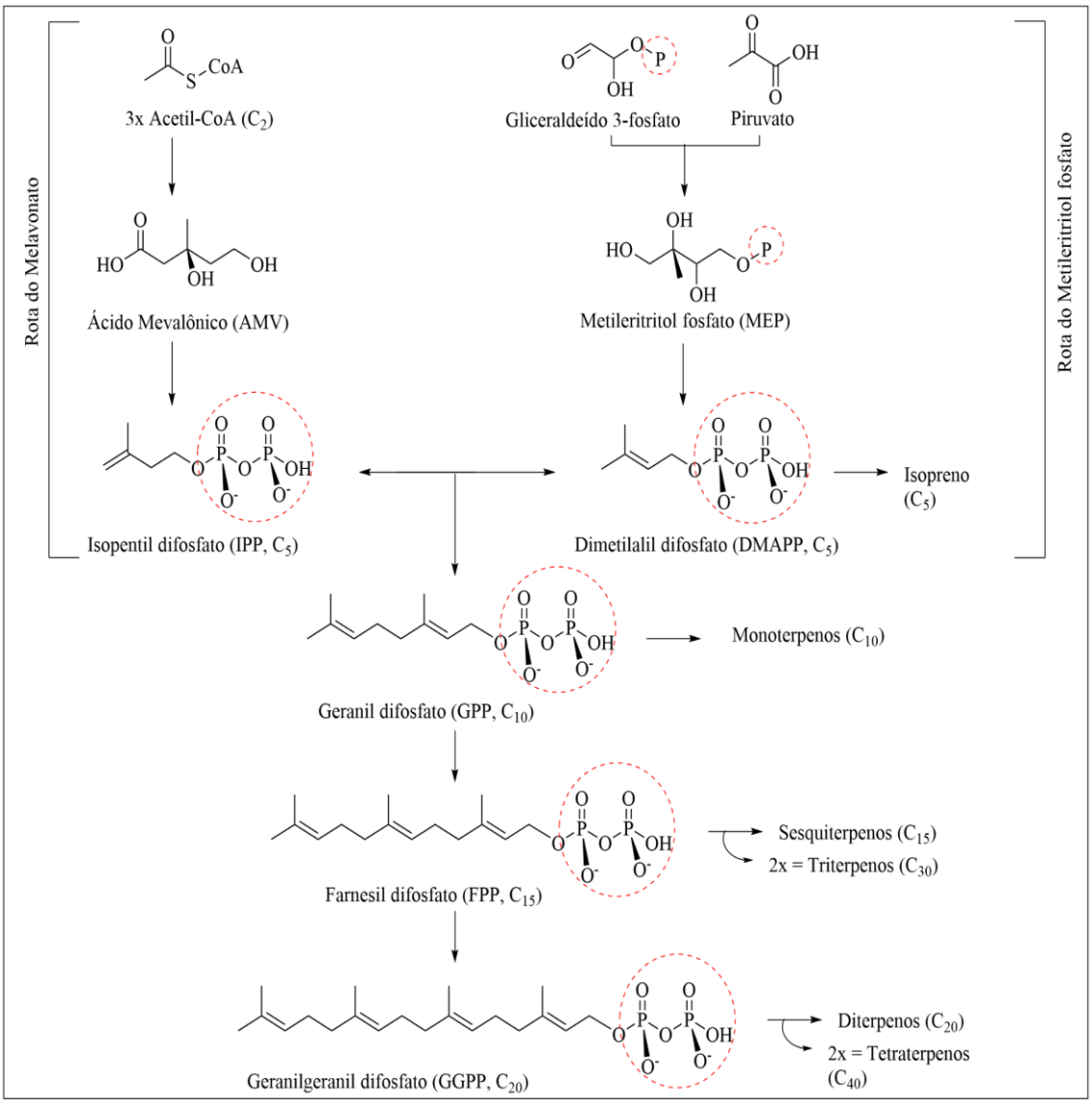


Figura 1 – Esquema simplificado da biossíntese de terpenos.
Fonte: Os autores.

Na rota do ácido mevalônico, são necessárias três moléculas de Acetil-CoA, essencial no metabolismo celular, para formar o ácido mevalônico (AMV). Em seguida, o importante intermediário formado sofre pirofosforilase, descarboxilação e desidratação para formação do isopentil difosfato (IPP), unidade básica para formação de terpenos. Enquanto na rota do

metileritritol fosfato, que ocorre em plastídeos como os cloroplastos, ocorre inicialmente a combinação entre uma molécula de gliceraldeído-3-fosfato e dois átomos de carbonos derivados do piruvato para eventual formação do intermediário dimetilalil difosfato (DMAPP). Na Figura 1 é possível observar que ambos intermediários se convertem entre si (BUCHANAN *et al.*, 2015; KANG *et al.*, 2016; TAIZ; ZEIGER, 2017).

Na etapa subsequente, essas unidades isoméricas, ativas e pentacarbonadas são combinadas durante a biossíntese de terpenos para formação de moléculas maiores. Inicialmente, uma molécula de IPP é condensada com DMAPP para formação do geranil difosfato (GPP), molécula decacarbonada precursora dos monoterpenóides. Uma nova condensação entre outra molécula de DMAPP e outra de IPP leva à formação do composto de 15 carbonos, o farnesil difosfato (FPP), precursor dos sesquiterpenos. A adição de mais uma molécula de IPP forma o geranilgeranil difosfato (GGPP), responsável por ocasionar a formação dos diterpenos. Através da dimerização de FPP e GGPP, triterpenos (C_{30}) e tetraterpenos (C_{40}) podem ser formados, respectivamente (ALMEIDA-BEZERRA *et al.*, 2020; BUCHANAN *et al.*, 2015; CHEN *et al.*, 2021).

3 ATIVIDADE ANTI HELMÍNTICA

Alguns estudos prévios demonstram que a medicina tradicional pode oferecer um futuro promissor no controle de helmintos que demonstram resistência a fármacos sintéticos (SHALABY, 2013).

O mecanismo de atuação dos principais anti-helmínticos tradicionalmente usados foi verificado por Bezerra e Silva (2018), que observaram que os benzimidazóis atuam modificando a ligação com a β-tubulina, molécula de natureza proteica constituinte dos microtúbulos celulares. A respeito das lactonas macrocíclicas, sua atividade ocorre na musculatura gerando paralisia flácida nos parasitos, impedindo a motilidade faringeal e incapacitando a alimentação dos vermes. Para os fármacos do grupo dos imidotiazóis, ainda não se tem confirmação exata de seu mecanismo de ação por falta de estudos relativos à natureza bioquímica dos receptores nicotínicos nos helmintos (BEZERRA; SILVA, 2018).

A ação anti-helmíntica de compostos químicos derivados de plantas medicinais ainda é pouco explorada. Contudo, os OE’s tornam-se uma estratégia promissora para prevenção e controle de doenças parasitárias (DOAN *et al.*, 2020). O mecanismo de ação desses compostos bioquímicos deve envolver diferentes processos teciduais, moleculares e celulares, causando lesões e desequilíbrio osmótico nas células dos patógenos, devido às suas características

lipofílicas (GERSHENZON; DUDAREVA, 2007). Além disso, a hidrofobicidade dos constituintes de OE's pode culminar no rompimento da membrana e, consequentemente, modificar a permeabilidade de nematóides (OKA *et al.*, 2000).

A ação tem sido associada aos seus componentes majoritários ou então a relação de seus compostos. A interação de sinergismo, adição e antagonismo dos compostos isolados de óleos que apresentaram ação anti-helmíntica tem sido proposta como uma alternativa para a obtenção de novas formulações com eficácia anti-helmíntica. Os compostos bioativos presentes nos OE's podem interagir com receptores presentes nos diferentes estágios de vida dos helmintos. Sobre os nematóides gastrointestinais, por exemplo, esses compostos bioativos podem agir sobre múltiplos receptores retardando o aparecimento de populações resistentes e ainda, controlar populações multirresistentes aos anti-helmínticos sintéticos (ANDRÉ *et al.*, 2018).

3.1 ATIVIDADE TREMATOIDICIDA

Os trematódeos são helmintos de corpo deprimido dorso ventralmente, hermafroditas e com corpo foliáceo. Seus principais representantes são do gênero *Fasciola* e *Schistosoma* (MARTINS, 2019), sendo os principais estudos de ação anti-helmíntica voltados para esses parasitos.

Jeyathilakan *et al*. (2010) avaliaram a atividade anti-helmíntica *in vitro* dos OE's de *Cymbopogon nardus* (Citronela) e *Azadirachta indica* (Neem) sobre *Fasciola gigantica* pelo método de placas de Petri. Dez helmintos foram utilizados para cada grupo com o meio RMPI-1640 e expostos à temperatura ambiente com a concentração de 1% dos óleos. O controle positivo foi feito com pó de oxiclozanida e o controle negativo apenas com RPMI-1640. A inibição da motilidade ou da mortalidade dos vermes foi observada após 3, 12 e 15 horas. O experimento foi repetido três vezes com vermes frescos. Os autores concluíram que o óleo de *C. nardus* apresentou efeito trematoidicida semelhante ao do fármaco oxiclozanida.

Silva *et al*. (2020) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar *in vitro* a atividade ovicida do OE de *Cuminum cyminum* L. (Cominho), do óleo fixo de *Helianthus annuus* L. (Girassol) e da combinação de ambos contra ovos de *Fasciola hepatica.* Os autores utilizaram placas de cultura de células de 16 poços, nas quais foram adicionados 5 mL da solução do óleo e 1 mL de uma suspensão de ovos contendo entre 90 e 110 ovos. Após isso, essas placas foram colocadas em estufa por 14 dias e depois expostas por duas horas à luz para estimular a eclosão dos miracídios. As melhores atividades ovicidas obtidas foram com o óleo essencial de *C. cyminum* L., que na concentração de 0,016 mg/mL obteve 98% de atividade. Quando o OE de

C. cyminum L. e o óleo fixo de *H. annuus* L. foram combinados, nenhum resultado sugeriu algum sinergismo entre eles.

Singh *et al*. (2009) realizaram um estudo sobre os efeitos inibitórios de OE's de *Allium sativum* (alho) e *Piper logum* (pimenta-longa) sobre a atividade muscular espontânea de *Fasciola gigantica.* Os autores administraram doses cumulativas dos OE's e deixaram agir por 15 minutos e simultaneamente realizaram o registro da atividade muscular espontânea de todo o helminto. No estudo, o OE de *A. sativum* e *P. longum* produziu a paralisia completa após 15 minutos de administração na concentração de 3 mg/mL. Com base nas observações de amplitude e frequência, os autores concluíram que o óleo de *P. longum* tem melhor efeito quando comparado com *A. sativum* em todo o parasito.

Matos-Rocha *et al*. (2016) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar as alterações ultraestruturais em vermes machos de *Schistosoma mansoni* após a incubação *in vitro* com OE de *Mentha x villosa hudson* (hortelã-miúda). Os resultados foram obtidos com a microscopia eletrônica de varredura (MEV) e a microscopia eletrônica de transmissão (MET). No grupo controle, os vermes foram incubados na presença de 1,6% de DMSO, em RPMI 1640 como controle negativo ou expostos a 0,5 µg/mL de praziquantel como controle positivo. E o grupo tratado foi exposto ao óleo nas concentrações de 5, 10, 100, 250 e 500 µg/mL do óleo testado. Os parasitos foram avaliados com MEV e MET em intervalos de 24, 48, 72, 96 e 120 horas. Após os testes, os autores concluíram que o mecanismo pelo qual o OE de *M. x v. hudson* atua sobre os vermes ainda não é claro, porém sugerem que o óleo pode passar pela parede celular, tegumento e membrana citoplasmática danificando as estruturas celulares, levando a morte da célula. O estudo mostrou que o óleo testado é capaz de produzir inúmeras mudanças ultraestruturais no tegumento de *S. mansoni.*

Dhanraj e Veerakurami (2014) testaram os efeitos de *Syzygium aromaticum* (cravo da índia) sobre *Cotylophorom cotylophoron*, com base em seu efeito sobre a motilidade e acetilcolinesterase *in vitro*. A resposta de motilidade dos parasitos foi registrada com o auxílio do medidor eletrônico de micromotilidade. A motilidade foi medida em 360 nm, com intervalo de tempo de 10 segundos por 3 minutos. O percentual de inibição de motilidade de acetilcolinesterase em concentrações mais altas que 0,5 mg/mL, após 8 horas de exposição, foi 86,27% e 86,86%, respectivamente. Isso indica a influência direta entre a motilidade do parasito e a acetilcolinesterase.

3.2 ATIVIDADE CESTOIDICIDA

Os parasitos do grupo dos cestóides são conhecidos vulgarmente como tênias e são também helmintos de corpo deprimido dorso ventralmente, hermafroditas, mas apresentam o corpo segmentado (MARTINS, 2019). Poucos são os estudos encontrados com uso de OE's com atividade cestoidicida.

Ao realizar testes com OE de *Zanthoxylum rhetsa*, comumente conhecida como cinza espinhosa indiana, em diferentes concentrações, com o propósito de identificar sua capacidade cestoidicida sobre o parasito *Hymenolepis diminuta* em ratos, Yadav e Tangpu (2009) observaram que o extrato obteve máxima eficácia sobre os estágios larvais na dose de 800 mg/kg, com uma taxa de eliminação de 86,60%. Isso demonstra uma capacidade promissora quando comparado com os testes do princípio-ativo controle, o praziquantel, na dose de 5 mg/kg com 80,00% de eficácia.

Foi possível demonstrar a atuação de OE da planta *Pistacia khinjuk* (pistache) sobre o cestoda *Echinococcus granulosus* em um estudo efetuado por Taran *et al*. (2009), no qual ficou constatado que sua ação anti-helmíntica foi tida como moderada, mesmo nas maiores concentrações do experimento (512 µg/ml), diminuindo a viabilidade do parasito em aproximadamente 20% após dois dias de exposição *in vitro*.

Ainda sobre o gênero *Echinococcus*, a atividade *in vitro* e *ex vivo* do OE de *Melaleuca alternifolia* (árvore do chá) foi testada sobre diferentes tempos de exposição, tanto em sua forma livre quanto em sua forma nanoencapsulada em estudo realizado por Monteiro (2016). Foi possível obter uma eficácia de 100% de ação sobre as protoescólices nos cistos hidáticos de *E. ortleppi* em até 15 min de atuação a 20 mg/mL de concentração do OE livre. Para o OE em nanoemulsão foram obtidos resultados similares, esclarecendo e destacando sua importância antiparasitária.

3.3 ATIVIDADE NEMATOIDICIDA

Nematoides são animais invertebrados com o corpo em forma de cilindro, são dióicos e apresentam sistema digestivo completo (MARTINS, 2019). Além de uma importância notória no meio veterinário, os helmintos que mais acometem a espécie humana pertencem ao filo Nematoda (PANDA *et al*., 2022).

Visto que a nanoencapsulação de OE's é uma alternativa tecnológica interessante que promete potencializar a absorção de seus constituintes e melhorar sua eficiência, Ribeiro *et al*.

(2014) realizaram um estudo com *Eucalyptus citriodora* (eucalipto-cidró) na forma livre, na concentração de 4 mg/ml e na forma nanoencapsulada (FNE) com a metade dessa concentração, obtendo como resultado 97,2% e 92,8% de eficácia respectivamente, demonstrando que a tecnologia tem potencial na inibição de larvas de *Haemonchus* spp. e outros nematóides de maneira similar para as duas formas, mas com menor concentração na FNE.

O OE de *Eucalyptus staigeriana* (eucalipto staigeriana) na forma encapsulada foi capaz de inibir nas concentrações de 1,35 e 5,4 mg/ml, respectivamente 99,27 e 99,20% a eclosão dos ovos de *Haemonchus contortus*, inibindo seu desenvolvimento larval *in vitro*. Nos testes *in vivo* a eficácia foi inferior com 76,57% no décimo quinto dia após o início do tratamento com a substância (MACEDO *et al*., 2010).

Frente a problematização gerada pela resistência de helmintos aos fármacos convencionais, o OE de *Laurus nobilis* (loureiro) demonstrou ser alternativa animadora na inibição de larvas de *H. contortus* nos testes *in vitro*, apresentando eficácia de 87,5% na dose de 4 mg/mL. Para os testes *in vitro*, na concentração de 2400 mg/kg via oral, ocorreu a eliminação de 79,2% dos ovos de *Heligmosomoides polygyrus* (SEBAI *et al.*, 2022).

O extrato hidroalcoólico de *Ocimum basilicum* e seu OE nas concentrações de 40 a 1,25 mg/mL tiveram 99% de eficácia na inibição da eclosão de ovos de nematóides gastrintestinais em ovinos (CASTRO *et al.*, 2017). O estudo também afirma que o extrato teve eficiência maior em relação ao tratamento com tiabendazol a 0,025 mg/mL, demonstrando efetividade de 98,58% na inviabilidade de larvas de *H. contortus* e *Trichostrongylus* spp.

Como alternativa fitoterápica, foi realizado o teste de eclosão de ovos de *H. contortus* e avaliado seu efeito *in vitro* usando o OE de *Cymbopogon citratus* (capim-limão) em sua forma livre e em sua fórmula de nanoemulsão, ambas na concentração de 1,25 mg/mL, no qual foi observada a inibição da liberação larval com 98,4 e 97,1% de eficácia, respectivamente (MACEDO *et al.*, 2019).

Referente a outras espécies de *Cymbopogon* sp. a atuação do OE de *C. schoenanthus* (capim-camelo), como potencial agente anti-helmíntico em *H. contortus*, foi mensurada em um estudo realizado por Katiki *et al*. (2012), no qual constatou-se que animais tratados com concentrações de 180 e 360 mg/kg de óleo essencial não obtiveram resultados estatísticos significativos para a eliminação dos nematoides.

Com o propósito de avaliar a eficácia do OE de *Lippia sidoides* (alecrim-pimenta) contra a atividade nematoide no sistema gastrointestinal, Camurça-Vasconcelos *et al*. (2008) concluiram em testes administrados na espécie ovina que, após 14 dias de tratamento na concentração de 283 mg/kg, 56,9% das larvas de *Haemonchus* spp. foram eliminadas, enquanto

a ivermectina utilizada no grupo controle teve eficácia de aproximadamente 35% para o gênero. O estudo também obteve, na mesma concentração do OE, taxa de mortalidade de 39,3% contra *Trichostrongylus* spp., e 63,6% para a ivermectina, demonstrando efeitos anti-helmínticos significativos contra os nematóides.

A capacidade ovicida do extrato de *Ocimum gratissimum* (alfavaca-cravo) contendo seu componente ativo majoritário, o eugenol, foi validada na espécie caprina por Pessoa *et al.* (2002), que observaram eliminação total das larvas de *H. contortus* nas concentrações de 1 e 0,5% do OE e 96,94% na concentração de 0,25% do composto, demonstrando alto potencial no tratamento de doenças gastrintestinais em ruminantes.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infecção por helmintos continua sendo um dos grandes desafios na saúde humana e animal, principalmente nos países tropicais e subtropicais, que possuem as condições climáticas para o seu desenvolvimento. Sabe-se que o prejuízo à saúde humana e animal é enorme e que cães e gatos, principalmente, são hospedeiros de helmintos que afetam o homem, o que reforça o conceito atual de saúde única.

Diante disso, é necessário que o controle das helmintoses seja aplicado de forma estratégica, com o conhecimento de dados epidemiológicos sobre essas parasitoses e detalhamento sobre medidas que possam ser empregadas de forma sustentável. Atualmente, a principal forma de controle das helmintoses é por meio do uso de antiparasitários. Contudo, seu uso indiscriminado conduziu ao desenvolvimento de resistência de populações desses parasitos aos fármacos, tornando o controle parasitário mais limitado e tornando a busca por controles alternativos ainda mais válida.

Dentre as opções para o controle alternativo, está o uso de OE's, que, de acordo com os estudos, são promissores no controle de helmintos, em especial na inibição do crescimento e redução da carga parasitária. Entretanto, os principais resultados sobre as potencialidades desses compostos foram demonstrados em estudos *in vitro*. Testes farmacológicos em modelos *in vivo* são necessários para confirmar o potencial terapêutico dos OE's, além de avaliações de toxicidade, para elucidar os possíveis mecanismos de ação.

5 AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES - Código Financeiro 001), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e ao Grupo de Pesquisa em Produtos Naturais e Síntese Orgânica (GEAPS-CNPq).

6 REFERÊNCIAS

ABIDI, A. *et al*. Chemical analyses and anthelmintic effects of *Artemisia campestris* essential oil. **Veterinary Parasitology**, v. 263, p. 59–65, 2018.

ALMEIDA-BEZERRA, J. W. *et al*. Allelopathy? I don't know! I've never seen! I only hear about it! **Research, Society and Development**, v. 9, n. 12, p. e19391210873-e19391210873. 2020.

ANDRÉ, W. P. P. *et al.* Óleos essenciais e seus compostos bioativos no controle de nematóides gastrintestinais de pequenos ruminantes. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 43, p. 1522-1536, 2018.

ANGEL, C. *et al*. Comparative efficacy of ivermectin and *Nigella sativa* against helminths in Aseel chickens (*Gallus gallus domesticus*). **Journal of Helminthology**, v. 93, n. 5, p. 533-538, 2018.

AOUADI, M. *et al*. Essential oil of *Rosmarinus officinalis* induces *in vitro* anthelmintic and anticoccidial effects against *Haemonchus contortus* and *Eimeria* spp. in small ruminants. **Veterinarni Medicina**, v. 66, n. 4, p. 146–155, 2021.

BAKKALI, F. *et al*. Biological effects of essential oils: a review. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 2, p. 446–475, 2008.

BARBOSA, L. C. A.; FILOMENO, C. A.; TEIXEIRA, R. R. Chemical variability and biological activities of *Eucalyptus* spp. essential oils. **Molecules**, v. 21, n. 12, p. 1671-1703, 2016.

BARREIRO, E. J.; BOLZANI, V. S. Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 679-688, 2009.

BARROS, F. M. C. de *et al*. Variabilidade sazonal e biossíntese de terpenóides presentes no óleo essencial de *Lippia alba* (Mill.) NE Brown (Verbenaceae). **Química Nova**, v. 32, n. 4, p. 861-867, 2009.

BEZERRA, A. C. D.; SILVA, M. D. C. da. **Fitoterapia e a ovinocaprinocultura: uma associação promissora**. Mossoró: EdUFERSA, 2018. 160p.

BORGES, L. P.; AMORIM, V. A. Metabólitos secundários de plantas. **Revista Agrotecnologia, Ipameri**, v. 11, n. 1, p. 54-67, 2020.

BUCHANAN, B. B. *et al*. **Biochemistry and molecular biology of plants**. 2. ed. West Sussex: John Wiley & Sons, 2015. 1280 p.

CAIXETA, S. C. *et al*. Chemical composition and *in vitro* schistosomicidal activity of the essential oil of *Plectranthus neochilus* grown in Southeast Brazil. **Chemistry & Biodiversity**, v. 8, n. 11, p. 2149–2157, 2011.

CALO, J. R. *et al*. Essential oils as antimicrobials in food systems - a review. **Food Control**, v. 54, p. 111-119, 2015.

CAMURÇA-VASCONCELOS, A. L. F. *et al*. Anthelmintic activity of *Lippia sidoides* essential oil on sheep gastrointestinal nematodes. **Veterinary Parasitology**, v. 154, n. 1-2, p. 167-170, 2008.

CAPELLA, G. A. *et al*. Potencial *in vitro* de óleos essenciais de plantas da família Lamiaceae em ovos e larvas de *Toxocara* spp. **Medicina Veterinária (UFRPE)**, v. 16, n. 4, p. 272-279, 2022.

CARMO, T. A. do *et al*. Prophylaxis of helminths in cattle in Brazil. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 14, p. e527111436638-e527111436638, 2022.

CASTRO, L. M. de *et al*. Atividade ovicida do óleo essencial e do extrato hidroalcoólico de *Ocimum basilicum* sobre nematódeos gastrintestinais de ovinos. **Science and Animal Health**, v. 5, n. 2, p. 138-150, 2017.

CHEN, Q. *et al*. Occurrence and biosynthesis of plant sesterterpenes (C_{25}), a new addition to terpene diversity. **Plant Communications**, v. 2, n. 5, p. 100184-100194, 2021.

DHANRAJ, K. M.; VEERAKUMARI, L. *In vitro* effect of *Syzygium aromaticum* on the motility and acetylcholinesterase of *Cotylophoron cotylophorum*. **India Journal of Veterinary and Animal Sciences Research**, v. 43, n. 3, p. 187-194, 2014.

DOAN, H. V. *et al*. Medicinal herbs and plants: potential treatment of monogenean infections in fish. **Reviews in Fisheries Science & Aquaculture**, v. 28, n. 2, p. 260-282, 2020.

FILOMENO, C. A. **Composição química e atividade inseticida de óleos essenciais de espécies de Myrtaceae contra *Plutella xylostella* e *Rhyzopertha dominica***. 2016. 175f. Tese (Doutorado em Agroquímica) - Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2016.

GERSHENZON, J.; DUDAREVA, N. The function of terpene natural products in the natural world. **Nature Chemical Biology**, v. 3, n. 7, p. 408-414, 2007.

GRETER, H. *et al*. Treatment of human and livestock helminth infections in a mobile pastoralist setting at Lake Chad: attitudes to health and analysis of active pharmaceutical ingredients of locally available anthelmintic drugs. **Acta Tropica**, v. 175, p. 91-99, 2017.

JEYATHILAKAN, N. *et al*. Anthelmintic activity of essential oils of *Cymbopogan nardus* and *Azadirachta indica* on *Fasciola gigantica*. **Tamilnadu Journal of Veterinary & Animal Sciences**, v. 6, n. 5, p. 204-209, 2010.

KANG, A. *et al*. Isopentenyl diphosphate (IPP)-bypass mevalonate pathways for isopentenol production. **Metabolic Engineering**, v. 34, p. 25-35, 2016.

KATIKI, L. M. *et al*. Evaluation of *Cymbopogon schoenanthus* essential oil in lambs experimentally infected with *Haemonchus contortus*. **Veterinary Parasitology**, v. 186, n. 3-4, p. 312–318, 2012.

MACEDO, I. T. F. *et al*. Anthelmintic activity of *Cymbopogon citratus* against *Haemonchus contortus*. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 24, n.3, p. 268–275, 2015.

MACEDO, I. T. F. *et al*. Anthelmintic effect of *Eucalyptus staigeriana* essential oil against goat gastrointestinal nematodes.**Veterinary Parasitology**, v. 173, n. 1-2, p. 93–98, 2010.

MACEDO, I. T. F. *et al*. Evaluation of *Eucalyptus citriodora* essential oil on goat gastrointestinal nematodes. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 20, n. 3, p. 223–227, 2011.

MACEDO, I. T. F. *et al*. Efeito anti-helmíntico do óleo essencial de *Cymbopogon citratus* e sua nanoemulsão em nematóides gastrintestinais de ovinos. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 28, n. 3, p. 522-527, 2019.

MAHMOUDVAND, H. *et al*. Efficacy of *Myrtus communis* L. to inactivate the hydatid cyst protoscoleces. **Journal of Investigative Surgery**, v. 29, n. 3, p. 137–143, 2016.

MAJEED, H. *et al*. Essential oil encapsulations: uses, procedures, and trends. **RSC Advances**, v. 5, n. 72, p. 58449–58463, 2015.

MALHEIROS, D. F. *et al*. Toxicity of the essential oil of *Mentha piperita* in *Arapaima gigas* (pirarucu) and antiparasitic effects on *Dawestrema* spp. (Monogenea). **Aquaculture**, v. 455, p. 81–86, 2016.

MARTINS, I. V. F. **Parasitologia veterinária**. 2. ed. Vitória: EDUFES, 2019. 320p.

MATOS-ROCHA, T. J. *et al*. Ultrastructural changes in *Schistosoma mansoni* male worms after *in vitro* incubation with the essential oil of *Mentha x villosa Huds*. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 58, n. 4, p. 1-6, 2016.

MELO, N. I. de *et al*. Antischistosomal and cytotoxic effects of the essential oil of *Tetradenia riparia* (Lamiaceae). **Natural Product Communications**, v. 10, n. 9, p. 1627–1630, 2015.

MONTEIRO, D. U. **Caracterização molecular de *Echinococcus* spp. em bovinos no Rio Grande do Sul e avaliação *in vitro* e *ex vivo* do óleo de *Melaleuca alternifolia* frente aos protoescóleces de *Echinococcus ortleppi***. 2016. 71f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2016.

NEVES, D. S. C.; SANTANA, G. N.; KREPSKY, P. B. Variação intraespecífica na composição e teor do óleo essencial de *Lippia thymoides*. **Revista Fitos**, v. 15, n. 2, p. 192-203, 2021.

OKA, Y. *et al*. Nematicidal activity of essential oils and their components against the root-knot nematode. **Phytopathology**, v. 90, n. 7, p. 710-715, 2000.

OLIVEIRA, R. N. *et al*. *Schistosoma mansoni: in vitro* schistosomicidal activity of essential oil of *Baccharis trimera* (less) DC. **Experimental Parasitology**, v. 132, n. 2, p. 135–143, 2012.

PANDA, S. K. *et al*. Essential oils as novel anthelmintic drug candidates. **Molecules**, v. 27, n. 23, p. 8327-8357, 2022.

PATHANIA, D. *et al*. Essential oil derived biosynthesis of metallic nano-particles: implementations above essence. **Sustainable Materials and Technologies**, n. 30, p. e00352, 2021.

PAVLOVIĆ, D. M. *et al*. Determination of anthelmintic pharmaceuticals in wastewater by solid-phase extraction and thin-layer chromatography. **Journal of Planar Chromatography**, v. 32, n. 5, p. 421-429, 2019.

PESSOA, L. M. *et al*. Anthelmintic activity of essential oil of *Ocimum gratissimum* Linn. and eugenol against *Haemonchus contortus*. **Veterinary Parasitology**, v. 109, n. 1-2, p. 59-63, 2002.

REHMAN, R. *et al*. Biosynthesis of essential oils in aromatic plants: a review. **Food Reviews International**, v. 32, n. 2, p. 117-160, 2016a.
REHMAN, R. *et al*. Biosynthetic factories of essential oils: the aromatic plants. **Natural Products Chemistry & Research**, v. 4, n. 4, p. 1000227-1000238, 2016b.

RIBEIRO, J. C. *et al*. Efficacy of free and nanoencapsulated *Eucalyptus citriodora* essential oils on sheep gastrointestinal nematodes and toxicity for mice. **Veterinary Parasitology**, v. 204, n. 3-4, p. 243-248, 2014.

SÃO-PEDRO, A. *et al*. The use of nanotechnology as an approach for essential oil-based formulations with antimicrobial activity. **Microbial Pathogens and Strategies for Combating Them**, v. 2, p. 1364-74, 2013.

SEBAI, E. *et al*. Phytochemical profile and anthelmintic effects of *Laurus nobilis* essential oil against the ovine nematode *Haemonchus contortus* and the murine helminth model *Heligmosomoides polygyrus*. **Veterinary Parasitology**, v. 312, p. 109835, 2022.

SHALABY, H. A. Anthelmintics resistance; how to overcome it? **Iranian Journal of Parasitology**, v. 8, n. 1, p. 18-32, 2013.

SILVA, M. A. M. P. da *et al*. Ovicidal *in vitro* activity of the fixed oil of *Helianthus annus L*. and the essential oil of *Cuminum cyminum L*. against *Fasciola hepatica* (Linnaeus, 1758). **Experimental Parasitology**, v. 218, p. 1-6, 2020.

SINGH, T. U. *et al*. Inhibitory effect of essential oils of *Allium sativum* and *Piper longum* on spontaneous muscular activity of liver fluke *Fasciola gigantica*. **Experimental Parasitology**, v. 123, n. 4, p. 302-308, 2009.

SNOW, D. D. *et al*. Detection, occurrence, and fate of emerging contaminants in agricultural environments. **Water Environment Research**, v. 91, n. 10, p. 1103-1113, 2019.

SOARES, B. V. *et al*. Antiparasitic activity, histopathology and physiology of *Colossoma macropomum* (tambaqui) exposed to the essential oil of *Lippia sidoides* (Verbenaceae). **Veterinary Parasitology**, v. 234, p. 49-56, 2017.

TAIZ, L.; ZEIGER, E. **Fisiologia vegetal**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009. 820 p.

TARAN, M. *et al*. The anthelmintic effect of *Pistacia khinjuk* against protoscoleces of *Echinococcus granulosus*. **World Journal of Zoology**, v. 4, n. 4, p. 291-295, 2009.

VALE, T. L. *et al.* Practices employed by veterinary practitioners for controlling canine gastrointestinal helminths and ectoparasites. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 30, n. 4, p. 1-12, 2021.

VALLI, M.; RUSSO, H. M.; BOLZANI, V. S. The potential contribution of the natural products from Brazilian biodiversity to bioeconomy. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 90, Suppl. 1, p. 763-778, 2018.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **Soil-transmitted helmint infections.** 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/soil-transmitted-helminth-infections>. Acesso em: 20 jun 2023.

YADAV, A. K.; TANGPU, V. Therapeutic efficacy of *Zanthoxylum rhetsa* DC extract against experimental *Hymenolepis diminuta* (Cestoda) infections in rats. **Journal of Parasitic Diseases**, v. 33, n. 1-2, p. 42-47, 2009.

Capítulo 11

Caracterização físico-química de misturas poliméricas utilizadas em aplicações veterinárias

Lilian Gasparelli Carreira [1]

[1] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: lilian.carreira@ufes.br

1 INTRODUÇÃO

A palavra polímero possui origem grega, na qual o prefixo *poli* significa muitos e *mero* está relacionado a unidades repetitivas, ou seja, polímero = muitos meros. Materiais poliméricos são classificados como estruturas macromoleculares (elevado valor de massa molar), em que há a repetição de pelo menos um mero em toda a sua estrutura. Em função da constituição, configuração e conformação, esses materiais possuirão propriedades específicas, sendo estes capazes de substituir matérias-primas convencionais, como o vidro, metal e materiais cerâmicos. São classificados como material polimérico os elastômeros (borrachas), os plásticos e as fibras, que podem ter sua origem natural, quando obtidos da natureza prontos para aplicação; artificial, quando derivados de matérias-primas naturais, porém é necessária alguma intervenção química ou física para que possam ser utilizados; ou sintética, quando derivados de combustíveis fósseis (CANEVAROLO JUNIOR, 2006).

A obtenção de um polímero tem sua origem no monômero, definido como o precursor químico que, ao ser submetido a condições reacionais específicas, dará origem a espécie propagante e, posteriormente, a estrutura polimérica final. Com relação ao mecanismo de reação, as duas principais formas de obtenção são conhecidas como mecanismo em cadeia – poliadição – e mecanismo em etapas – policondensação. Na poliadição, apenas um monômero é necessário para a formação da espécie propagante, sendo o polietileno (PE) o exemplo mais conhecido, visto que este é um material amplamente aplicado em vários setores industriais. Na policondensação, são necessários, ao menos, dois monômeros bifuncionais, que irão reagir entre si para formar a espécie propagante, dando origem ao material em si. O poli(tereftalato de etileno) é o exemplo mais difundido, pois é o plástico comumente utilizado para o envase de bebidas carbonatadas (refrigerantes) e demais embalagens plásticas para acondicionamento de alimentos em geral (CANEVAROLO JUNIOR, 2006; MANO; MENDES, 1999).

A ciência de polímeros vem sendo desenvolvida há pelo menos 100 anos, com inúmeras descobertas e desenvolvimento de materiais que atualmente são empregados em diversos segmentos industriais: alimentos, cosméticos, construção civil, têxtil, aeroespacial, farmacêutica, defesa, entre outros (KOLTZENBURG; MASKOS; NUYKEN, 2017; RAVVE, 2012). Particularmente, o uso de polímeros em formulações e dispositivos farmacêuticos tem sido objeto de estudo por muitos pesquisadores, com o intuito de otimizar a entrega medicamentosa no paciente ou para a obtenção de materiais que auxiliem a regeneração de tecidos e a cicatrização de feridas, por exemplo (ABD EL-KADER *et al*., 2021;

TEODORESCU; BERCEA; MORARIU, 2019; YOUSAF *et al*., 2019). Para esta finalidade, é necessário que o material polimérico a ser utilizado possua, dentre suas características, a biocompatibilidade. Nesse sentido, desenvolver um polímero em específico, que possua uma combinação de propriedades, tais como ser atóxico, não carcinogênico e estável quimicamente demandaria tempo e custos elevados. Uma rota viável para a otimização desses dois parâmetros é o desenvolvimento de misturas poliméricas, popularmente conhecidas com "blendas", que são estruturas comumente pesquisadas para aplicações em geral, incluindo àquelas farmacêuticas, no intuito de ser obtido um produto que associe as propriedades necessárias ao acondicionamento e posterior liberação do fármaco no paciente (DORIGATO, 2021).

Além das caracterizações farmacológicas, as caracterizações físico-químicas empregadas em materiais poliméricos podem trazer informações importantes a respeito do conjunto substrato-fármaco, no sentido de haver percentuais de polímeros ótimos na obtenção da mistura, assim como presença ou não de interações entre as partes e os percentuais ótimos do fármaco a ser impregnado. Dessa forma, o objetivo deste capítulo é apresentar uma breve revisão sobre a obtenção de misturas poliméricas e apresentar alguns estudos nos quais misturas poliméricas foram utilizadas para suportar o fármaco, evidenciando a caracterização físico-química desses materiais.

2 MISTURAS POLIMÉRICAS

2.1 DEFINIÇÃO E PARTICULARIDADES DE UMA MISTURA POLIMÉRICA

Mistura polimérica é definido como a mistura física entre, no mínimo, dois polímeros, em que pode ocorrer ou não a existência de ligações químicas entre os componentes que a compõe. A obtenção de uma mistura irá depender de diversos fatores, tais como a massa molar dos polímeros envolvidos, se há nestes materiais com grupos funcionais que interajam entre si e as técnicas e condições de processamento empregadas. Com isso, é possível a obtenção de misturas poliméricas miscíveis, que possuem apenas uma única fase, ou seja, a heterogeneidade é a mínima possível ou misturas poliméricas imiscíveis, que irão possuir mais de uma fase, sem qualquer tipo de interação. Para que as misturas imiscíveis possuam estabilidade sem a ocorrência de segregação de fases, é necessário o processo de compatibilização, atuando como uma "ponte" na interface entre os materiais, tornando a mistura compatível (PAUL; BUCKNALL, 2000). Nas misturas poliméricas compatíveis, a estrutura é composta por uma

fase contínua, denominada matriz, que corresponde ao polímero em maior quantidade e uma fase descontínua, também denominada como fase dispersa, associada ao polímero em menor quantidade. A compatibilização entre as fases deve ser a mais adequada possível, para que haja boa distribuição em tamanho e boa dispersão da fase descontínua por toda a estrutura, garantindo que as propriedades dos materiais poliméricos atuem em sinergia (MACOSKO; HYUN; HAYE, 2005).

A compatibilidade entre os materiais poliméricos pode ocorrer de inúmeras formas. Uma rota é a interação de grupos químicos funcionais presentes nos polímeros que compõem a mistura, com a formação dessas "pontes" na interface dos materiais. Uma outra via para se alcançar a estrutura compatível, que muitas vezes é a mais utilizada, é a adição de pequenas quantidades de compostos químicos denominados agentes compatibilizantes, no momento que a mistura polimérica é preparada. Nestes, existem estruturas químicas que interagem com os polímeros presentes na mistura, atuando na interface desta e mantendo o sistema estável, sem que ocorra perda de propriedades (KONING *et al*., 1998)

A Figura 1 apresenta, esquematicamente, as possíveis estruturas de misturas poliméricas.

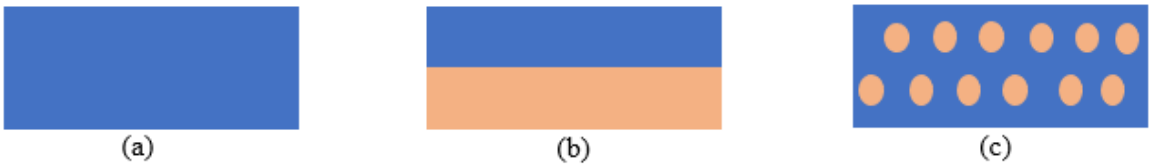


Figura 1 – Desenho esquemático das estruturas obtidas em misturas poliméricas: (a) miscível; (b) imiscível; (c) compatível.
Fonte: O autor

As misturas poliméricas podem ser produzidas entre polímeros naturais, artificiais ou sintéticos, para uma gama de aplicações, sendo encontrada na literatura inúmeras aplicações para acondicionamento e liberação de fármacos. Particularmente, nesses casos, é interessante que os polímeros utilizados sejam biocompatíveis. A biocompatibilidade, segundo Silveira *et al*. (2004) "é definida como a relação entre o material e organismo, sem que haja efeitos indesejáveis a ambos". Em algumas aplicações, como o tratamento de lesões internas ao organismo, é necessário que os materiais poliméricos sejam degradados em moléculas menores, que serão excretadas sem causar nenhum efeito colateral. Dessa forma, a biodegradabilidade é uma característica importante a ser levada em consideração (MUHHERJEE *et al*., 2023; SILVEIRA *et al*., 2004).

2.2 PRINCIPAIS POLÍMEROS EM FORMULAÇÕES DE USO VETERINÁRIO

Dentre os materiais poliméricos, é possível citar o poli(álcool vinílico) - PVA, o poli(etileno glicol) - PEG, a policaprolactona - PCL e a polivinilpirrolidona – PVP como os mais utilizados para aplicações veterinárias. A combinação destes dão a origem a formulações e dispositivos de uso oral ou tópico em forma de filmes, revestimento de cápsulas, supositórios e hidrogéis, por exemplo. São amplamente utilizados em função de suas características, o que garante boa aceitação pelo organismo e a entrega do fármaco de maneira eficiente, sem retenções no dispositivo ou perda da atividade do fármaco em função de interações com a matriz polimérica (CARVALHO *et al.*, 2021; TEODORESCU; BERCEA; MORARIU, 2019). A Tabela 1 apresenta alguns destes materiais, sua origem, bem como suas principais propriedades.

Tabela 1 – Características principais de alguns polímeros utilizados em aplicações veterinárias.

Polímero	**Origem**	**Propriedades**
Poli(álcool vinílico) – PVA	Sintético	Material solúvel em água, com boa difusividade e adesão, utilizado na preparação de hidrogéis.
Poli(etileno glicol) – PEG	Sintético	Material hidrofílico, comumente utilizado como matriz em sistemas de liberação controlada e na produção de hidrogéis.
Policaprolactona – PCL	Sintético	Material biodegradável, muito utilizado na formulação de misturas poliméricas, dando origem a filmes e micropartículas.
Polivinilpirrolidona – PVP	Sintético	Material biocompatível, que apresenta boa solubilidade em água e estabilidade química, comumente utilizado na preparação de filmes poliméricos.
Quitosana – CS	Natural	Material biocompatível, biodegradável e que apresenta boa permeabilidade, é muito utilizada em formulações de uso tópico ou oral.

Fonte: Adaptado de Carvalho *et al*. (2021).

2.3 CARACTERIZAÇÃO DE MATERIAIS POLIMÉRICOS

Além das propriedades farmacológicas comumente avaliadas, é importante a avaliação das propriedades físico-químicas dos materiais poliméricos. Os polímeros utilizados para esta finalidade devem servir como um substrato ao fármaco, sem que haja interação a ponto de que

ambos – substrato e fármaco – percam suas características. Além disso, dependendo do tipo de dispositivo a ser feito, é necessário que este possua propriedades tais como estabilidade térmica e estrutural, para garantir sua integridade e manutenção do fármaco ou quaisquer outras substâncias ativas, protegendo da ação da luz e calor, por exemplo. Assim, a caraterização destes materiais, utilizando técnicas de análise especificas para polímeros torna-se interessante, uma vez que os dados obtidos podem ser associados àqueles farmacológicos, tendo como resultado uma avaliação completa do dispositivo (CARVALHO *et al*., 2021).

2.3.1 Importância da caracterização físico-química

A verificação da miscibilidade ou compatibilidade em misturas poliméricas é realizada por meio da determinação de propriedades do material obtido pelo processo de mistura. A realização de ensaios térmicos e a caracterização estrutural, por exemplo, fornecem dados relevantes para tal finalidade. Os dados obtidos pelas técnicas citadas são complementares, o que proporciona interpretações para melhor entender como a natureza dos materiais, assim como forma e condições de preparo podem influenciar na miscibilidade ou compatibilidade do sistema (CANEVAROLO JUNIOR, 2004; LUCAS; SOARES; MONTEIRO, 2001).

Outra questão de relevância é investigar se o fármaco/substância ativa consegue ser suportado no substrato polimérico sem que haja quaisquer tipos de conflitos, a ponto de ambos perderem suas caraterísticas principais. Nesse sentido, as técnicas de caraterização podem ajudar a diagnosticar os perfis dos materiais em separado e, ao analisar todo o conjunto, entender o comportamento deste quando associado ao substrato polimérico (ABD EL-KADER *et al*., 2021; VILLANOVA; ORÉFICE; CUNHA, 2010).

Costa *et al*. (2020) prepararam filmes baseados em uma mistura polimérica ternária composta de poli(álcool vinílico), amido e poli(ácido acrílico) – PVA/amido/PAA – no qual foi adicionado extrato de casca de romã, um conhecido princípio ativo que possui ação cicatrizante, com o intuito de se produzir curativos bioativos para feridas animais. A Tabela 2 apresenta as proporções dos polímeros presentes na mistura, assim como a proporção do extrato da casca de romã.

Tabela 2 – Proporção de cada componente nas misturas poliméricas.

Misturas Poliméricas	Poli (álcool vinílico) - PVA (%)	Amido (%)	Poli (ácido acrílico) - PAA (%)	Extrato da casca de romã (%)
PVA/A/PAA1	75	15	10	-
PVA/A/PAA2	80	10	10	-
PVA/A/PAA3	85	5	10	-
PVA/A/PAA4	75	15	10	1,25
PVA/A/PAA5	80	10	10	1,25
PVA/A/PAA6	85	5	10	1,25
PVA/A/PAA7	75	15	10	2,5
PVA/A/PAA8	80	10	10	2,5
PVA/A/PAA9	85	5	10	2,5

Fonte: Adaptado de Costa *et al*. (2020).

Costa *et al*. (2020) relatam que não foram observadas diferenças significativas na atividade microbiana dos filmes, independentemente da proporção do extrato, em função dos resultados associados às medidas dos halos de inibição, obtidos no ensaio de difusão em disco *in vitro*. Dessa forma, as demais caracterizações foram realizadas somente com os filmes contendo 1,25% do extrato.

Das análises realizadas, a Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) evidencia as transições térmicas que possam estar presentes nos materiais, por meio da identificação da temperatura de transição vítrea (T_g), que é associada a uma desorganização espacial da estrutura química do polímero e da temperatura de fusão cristalina (T_m), referente à presença de uma organização da estrutura química regular, ordenada e repetitiva nos materiais poliméricos. Para uma comparação equiparável, os filmes poliméricos sem a adição do extrato também foram analisados pela mesma técnica, com a finalidade de se comparar as assinaturas térmicas encontradas. Os resultados podem ser observados nas Figuras 2 e 3 (COSTA *et al*., 2020).

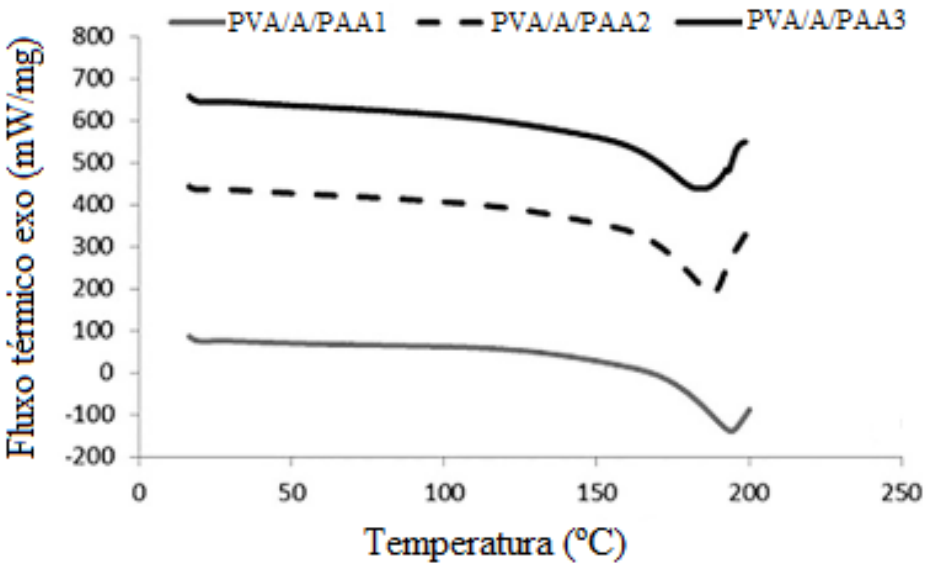


Figura 2 – Curvas de calorimetria diferencial exploratória (DSC) para os filmes poliméricos sem extrato da casca de romã.
Fonte: Adaptado de Costa *et al*. (2020).

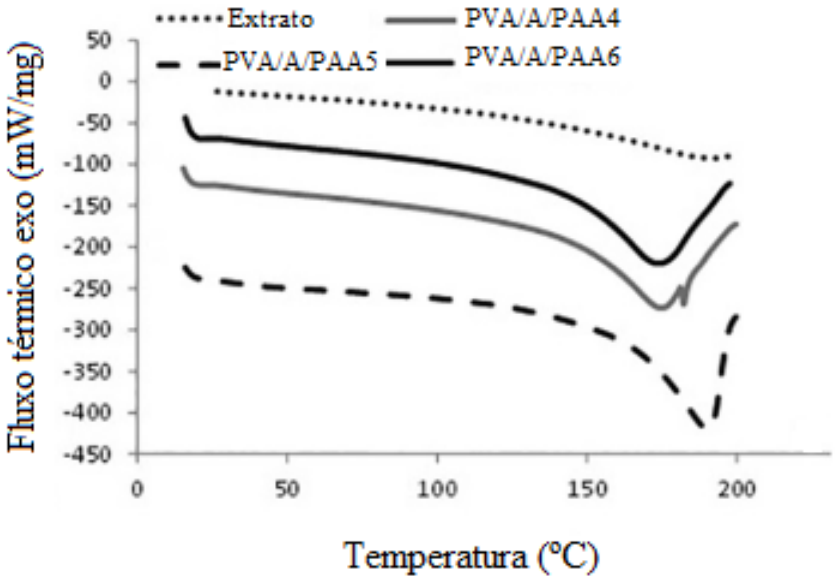


Figura 3 – Curvas de calorimetria diferencial exploratória (DSC) para os filmes poliméricos com extrato de casca de romã.
Fonte: Adaptado de Costa *et al*. (2020).

As curvas de DSC apresentadas são relativas ao segundo aquecimento da amostra, realizado após a eliminação da história térmica dos filmes. É observada a T_m do PVA em todas as curvas dos filmes sem a presença do extrato (Figura 2), aproximando-se do valor real associado ao PVA puro (200ºC) à medida que a proporção deste é aumentada nos filmes, sendo este um critério que indica certa miscibilidade entre os componentes da mistura. Para os filmes com extrato (Figura 3), pode-se supor que a presença deste material interfira na organização

estrutural das cadeias poliméricas, o que alteraria os valores da T_m. O extrato pode ser definido como uma associação de vários compostos fenólicos, que possuem anéis aromáticos conjugados em suas estruturas e os grupos reativos hidroxilas (-OH) presentes nestes podem interagir diretamente com as hidroxilas presentes no PVA, diminuindo a mobilidade das cadeias poliméricas, o que dificultaria a conformação de estruturas regulares, ordenadas e repetitivas, sendo necessário menor quantidade de energia térmica para promover a fusão destes materiais. Os autores salientam que os eventos descritos não são tão intensos a ponto de modificar drasticamente as características do filme polimérico e nem a ação do fármaco, mas sim preconizam que a matriz polimérica ternária estudada pode ser um bom substrato para o suporte do extrato em questão (COSTA *et al*., 2020).

Abd El-Kader *et al*. (2021) estudaram misturas poliméricas PVA/PVP utilizando nanopartículas de prata (AgNPs) como agente cicatrizante. A mistura foi preparada com quantidades equimolares dos polímeros em questão e o teor de quantidade de AgNPs foi determinado em função do tempo de exposição da solução inicial de polímeros à técnica de ablação à laser, sendo esta quantidade maior para maiores tempos. Posteriormente, foram produzidos filmes pela técnica *casting-solving*. Dentre as técnicas para caracterizar os materiais produzidos, foram utilizadas a Difração de Raios-X (XRD) e Espectroscopia no Infravermelho Médio com Transformada de Fourier (FTIR). Pela técnica de XRD, é possível avaliar a interação matriz polimérica – AgNPs em função de possíveis variações de intensidade e do deslocamento dos picos de difração quando comparados ao filme polimérico puro, obtendo assim informações sobre o comportamento da substância ativa no substrato polimérico. Adicionalmente, a técnica de FTIR determina as bandas de absorção e/ou transmissão dos materiais poliméricos. A ocorrência de deslocamentos, aumentos ou diminuição de intensidade das bandas registradas e até mesmo o desaparecimento ou surgimento de novas bandas podem indicar interação ou não da substância ativa com o substrato polimérico.

Os difratogramas para a mistura PVA/PVP pura e com os diferentes teores de AgNPs podem ser observados na Figura 4. O difratograma para os materiais puros mostram a presença de dois picos alargados, para valores de 2q em aproximadamente 11º e 21º para o PVP e o PVA, respectivamente, que estão quase sobrepostos, o que os autores correlacionam à natureza semicristalina dos materiais. É possível que este perfil também seja associado a uma miscibilidade parcial entre o PVA e o PVP. Para os filmes com a adição da AgNps, foi relatado que a intensidade dos picos diminui para maiores valores de nanopartícula, em função da interação desta com os polímeros presentes na mistura (ABD EL-KADER *et al*., 2021).

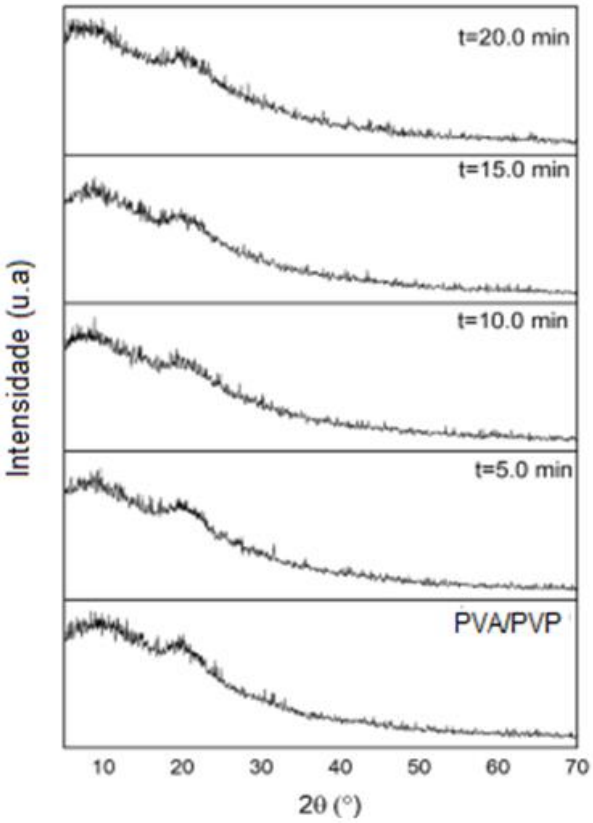


Figura 4 – Difratogramas da mistura polimérica poli(álcool vinílico)/polivinilpirrolidona (PVA/PVP) e com diferentes teores de nanopartículas de prata (AgNPs), em função do aumento do tempo de exposição à técnica de ablação a laser.
Fonte: Adaptado de Abd El-Kader *et al*. (2021).

Os espectros da mistura polimérica pura e com os diferentes teores de AgNPs são apresentados na Figura 5. Abd El-Kader et al. (2021) identificaram as bandas em 3259 e 2920 cm^{-1}, que são referentes ao estiramento da ligação O-H e C-H, respectivamente. As bandas em 1372 e 1091 cm^{-1} refletem o estiramento e a flexão das ligações C-O. Ainda de acordo com os autores, este padrão pode ser associado à formação de uma mistura miscível entre os componentes. Além disso, foi constatado que o aumento no teor de AgNPs aumenta a intensidade e promove uma leve alteração na posição das bandas, em função da interação existente entre estas e os grupos reativos oxigenados dos polímeros.

Em relação às análises apresentadas, é interessante ressaltar que a presença da AgNPs não modificou significativamente o padrão difratométrico, tão pouco alterou bruscamente o perfil espectrométrico da mistura polimérica analisada, o que mostra que o substrato polimérico escolhido e na proporção manipulada consegue suportar o ativo, sem perder suas características ou influenciar negativamente na ação antimicrobiana, uma vez que foram relatadas

performances satisfatórias nos testes de atividade antibacteriana para *E. coli* e *S. aureus* (ABD EL-KADER *et al*., 2021).

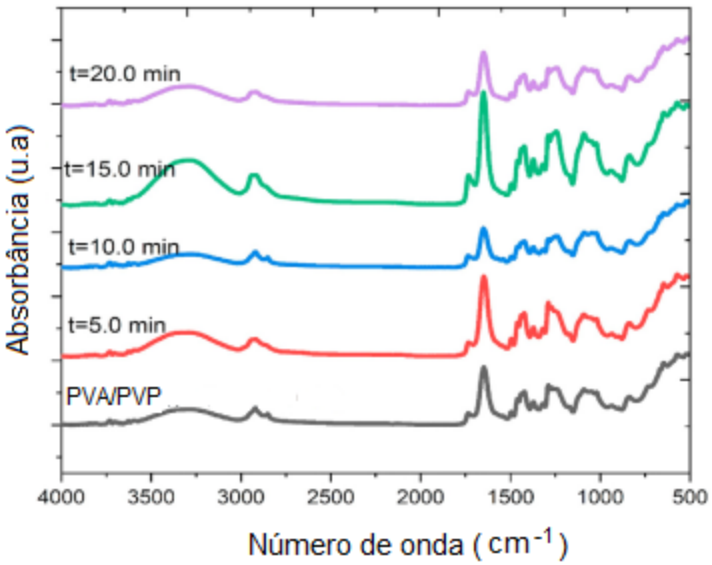


Figura 5 – Espectros de espectroscopia no infravermelho médio com transformada de Fourier (FTIR) da mistura polimérica poli(álcool vinílico)/polivinilpirrolidona (PVA/PVP) e com diferentes teores de nanopartículas de prata (AgNPs), em função do aumento do tempo de exposição à técnica de ablação a laser.
Fonte: Adaptado de Abd El-Kader *et al*. (2021).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização de materiais poliméricos na produção de dispositivos farmacêuticos para uso veterinário tem apresentado uma crescente evolução, o que demanda maior quantidade de estudos para determinar a viabilidade farmacêutica, assim como a econômica. É interessante frisar que a biocompatibilidade é uma característica necessária aos materiais que se desejam utilizar, visto que nenhum tipo de efeito colateral deve ser causado durante o tratamento do paciente.

A produção de misturas poliméricas acelera a pesquisa para o desenvolvimento destes dispositivos, no sentido de que novas rotas de síntese para a obtenção de materiais pode ser dispensada. O conhecimento das propriedades de materiais existentes e com atuações consolidadas auxilia na pesquisa de novas combinações poliméricas, sempre com o intuito de promover ação eficaz do fármaco em um dispositivo adequado e ajustado para cada tipo de tratamento. Por fim, a combinação dos ensaios farmacológicos em conjunto com os ensaios físico-químicos promove a avaliação completa do material, uma vez que é necessário determinar como as possíveis interações entre substrato e fármaco podem influenciar o produto.

4 AGRADECIMENTOS

A Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES), edital nº 04/2022 - Programa de Apoio aos Programas de Pós-Graduação Capixaba Emergentes (PROAPEM).

5 REFERÊNCIAS

ABD EL-KADER, M. F. H. *et al*. Structural, morphological features, and antibacterial behavior of PVA/PVP polymeric blends doped with silver nanoparticles via pulsed laser ablation. **Journal of Materials Research and technology**, v. 13, p. 291-300, 2021.

CANEVAROLO JUNIOR, S. V. **Técnicas de caracterização de polímeros**. 1. ed. São Paulo: Artliber, 2004. 448p.

CANEVAROLO JUNIOR, S. V. **Ciência de polímeros**. 2. ed. São Paulo: Artliber, 2006. 280p.

CARVALHO, S. G. *et al*. Polymeric-based drug delivery systems for veterinary use: state of the art. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 604, p. 120756-120773, 2021.

COSTA, N. N. *et al*. Polymeric films containing pomegranate peel extract based on PVA/starch/ PAA blends for use as wound dressing: *in vitro* analysis and physicochemical evaluation. **Materials Science & Engineering C**, v. 109, p. 110643-110656, 2020.

DORIGATO, A. Recycling of polymer blends. **Advanced Industrial and Engineering Polymer Research**, v. 4, p. 53-69, 2021.
KOLTZENBURG, S.; MASKOS, M.; NUYKEN, O. **Polymer chemistr**y. New York: Springer, 2017. 584p.

KONING, C. *et al*. Strategies for compatibilization of polymer blends**. Progress in Polymer Science**, v. 23, p. 707-757, 1998.

LUCAS, E. F.; SOARES, B. G.; MONTEIRO, E. E. C. **Caracterização de polímeros:** Determinação de peso molecular e análise térmica. Rio de Janeiro: e-papers, 2001. 366p.

MACOSKO, C. W.; HYUN, K. J.; HAYE, T. R. Reactions at polymer-polymer interfaces of blend compatibilization. **Progress in polymer science**, v. 30, p. 939-947, 2005.

MANO, E. B.; MENDES, L. C. **Introdução a polímeros**. 2. ed. São Paulo: Blucher, 1999. 208p.

MUHHERJEE, C. *et al*. Recent advances in biodegradable polymers – properties, applications and future prospects. **European Polymer Journal**, v. 192, p. 112068-112097, 2023.

PAUL, D. R.; BUCKNALL, C. B. **Polymer blends:** formulation. New Jersey: John Willey & Sons, 2000. 1224p.

RAVVE, A. **Principles of polymer chemistry**. 3. ed. New York: Springer, 2012. 801p.

SILVEIRA, V. A. S. *et al*. Aspecto interdisciplinar na pesquisa da biocompatibilidade dos materiais dentários. **Revista Biociências**, v. 10, n. 4, p. 209–213, 2004.

TEODORESCU, M.; BERCEA, M.; MORARIU, S. Biomaterials of PVA and PVP in medical and pharmaceutical applications: perspectives and challenges**. Biotechnology Advances**, v. 37, p. 109-131, 2019.

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros:** ciência e tecnologia, v. 20, n. 1, p. 51-64, 2010.

YOUSAF, A. M. *et al*. Silymarin-laden PVP-PEG polymeric composite for enhanced aqueous solubility and dissolution rate: preparation and *in vitro* characterization. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v. 9, p. 34-39, 2019.

Capítulo 12

Desafios e oportunidades para o setor magistral veterinário no Brasil: ênfase na manipulação para animais de estimação, de lazer e exóticos

Soraya Dias Saleme [1]
Rita Cristina Gonçalves de Melo [2]
Marcela Saager Dias [3]
Vinycius Fernandes Rocha [4]
Ramon Vieira Campos [5]
João José de Paula Reis [6]
Vanessa Cola Thomazini [7]
Nayhara Madeira Guimarães [8]
Janaina Cecília Oliveira Villanova [9]

[1] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: sorayasaleme@hotmail.com
[2] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail:rita07melo@gmail.com
[3] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: marcela.s.dias@edu.ufes.br
[4] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: vinyciusfernandes9@gmail.com
[5] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: ramon.vieiraluta@gmail.com
[6] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: joaojosepr@hotmail.com
[7] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail:vanessathomazini01@hotmail.com
[8] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: nayhara.mg2@gmail.com
[9] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: pharmacotecnica@yahoo.com.br

1 INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos com finalidade terapêutica como uma das ferramentas para manutenção da saúde e do bem-estar da população, humana e animal, é tão antigo quanto à história da humanidade. Neste percurso, as farmácias magistrais experimentaram grande destaque até os anos 50, quando passaram a perder espaço para as drogarias, fato impulsionado pelo processo global de industrialização e surgimento dos grandes laboratórios farmacêuticos. Com um aumento de medicamentos disponíveis no mercado e o estímulo a automedicação, por meio de propagandas, cresceu o uso indevido de medicamentos. Essa prática trouxe consequências à saúde, como o aumento nos casos de internações por problemas relacionados a falhas na farmacoterapia e de reações adversas (PEREIRA; NASCIMENTO, 2011). Esse cenário fez com que a partir dos anos 80, as farmácias magistrais voltassem a ocupar espaço de destaque no mercado brasileiro de medicamentos, uma vez que a relação direta entre o farmacêutico e o paciente, bem como o acompanhamento farmacoterapêutico, podem ser favorecidos no setor magistral (BONFILIO *et al.*,2010). Os principais motivos que justificam a retomada do crescimento do setor magistral são a criação de movimentos de conscientização da classe farmacêutica a fim de resgatar a cultura de manipular medicamentos individualizados e também a adoção da prática de atenção farmacêutica objetivando melhorar a qualidade de vida do paciente (PEREIRA; NASCIMENTO, 2011). Na atualidade, o panorama do setor magistral no país é promissor.

A disponibilidade de medicamentos industrializados aprovados para todas as espécies e indicações veterinárias é relativamente pequena dada a amplitude de necessidades terapêuticas de toda a população animal. É destacado por Bennett *et al.* (2018), que as possibilidades de personalização de formas farmacêuticas contribuem para a aceitabilidade do medicamento pelos animais, facilitando a administração e o sucesso da farmacoterapia. Por estas razões principais, a manipulação de medicamentos é uma alternativa para compor o arsenal disponível para a farmacoterapia veterinária, com vistas a atender as necessidades terapêuticas de animais de companhia, de lazer e exóticos. No entanto, a manipulação não é permitida para animais produtores de alimentos a fim de evitar a exposição humana a resíduos de insumos farmacêuticos ativos (IFAs) cujos limites residuais não são pesquisados nos medicamentos manipulados (DAVIDSON, 2017).

Apesar da relevância, há inúmeros desafios que os as farmácias e os farmacêuticos magistrais enfrentam no Brasil e no mundo no dia-a-dia da manipulação veterinária. Ao mesmo

tempo, diversas oportunidades se abrem para o mercado, com inovações específicas da área. Dada a relevância do tema, o presente capítulo objetiva abordar os principais desafios e oportunidades do mercado magistral veterinário, bem como as perspectivas futuras para o setor e para o profissional farmacêutico que deseja atuar nesta área.

2 DESAFIOS PARA O FARMACÊUTICO NA MANIPULAÇÃO VETERINÁRIA

O farmacêutico exerce papel central e insubstituível nas farmácias magistrais que manipulam medicamentos para uso humano e veterinário e para uso veterinário exclusivo, pois, é ele o profissional responsável não só pelo estabelecimento, bem como por todas as atividades relativas ao processo magistral, que envolve desde a aquisição de insumos até a dispensação dos produtos manipulados, incluindo os procedimentos farmacotécnicos e de controle de qualidade, visando assegurar a eficácia e a segurança da farmacoterapia (CFF, 2009). O farmacêutico que atua no setor magistral deve conhecer e garantir que todas as normas relativas às boas práticas de manipulação e do monitoramento do processo magistral, previstos na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 67 de 8 de outubro de 2007 e em outras, sejam cumpridas (ANVISA, 2007). No cenário da manipulação veterinária, além de conhecer e fazer que toda a legislação seja cumprida nos estabelecimentos, o farmacêutico deve ter conhecimentos sobre as especificidades de todas as espécies de animais para as quais manipula medicamentos ou itens de higiene e beleza, a fim de assegurar à dosagem correta, a escolha dos excipientes, a melhor forma farmacêutica e a palatabilidade das formulações de uso oral de preferência dos animais, visando melhorar a aceitabilidade e a adesão ao tratamento (BEZERRA; MACEDO FILHO; SOLER, 2022). Conhecer as diferenças e peculiaridades das inúmeras espécies animais se constitui, portanto, como um dos grandes desafios para o farmacêutico magistral que atua na manipulação veterinária (DAVIDSON, 2019). Atuar na área de manipulação de medicamentos de uso veterinário requer a aquisição de habilidades e competências complementares, além daquelas ofertadas em disciplinas e estágios previstos nos currículos dos cursos de graduação em farmácia ofertados no país e, a seguir, algumas delas são elencadas.

2.1 CONHECIMENTO SOBRE ANATOMIA E FISIOLOGIA ANIMAL

Entre os desafios que os farmacêuticos que pretendem atuar na manipulação veterinária vão enfrentar, o primeiro a ser elencado se relaciona à exigência de conhecimentos sobre a

anatomia e a fisiologia animal, dada a grande variabilidade entre as espécies para as quais os medicamentos podem ser manipulados, nomeadamente, para animais exóticos, de estimação e de lazer. Estas informações são essenciais não somente para o médico veterinário que vai prescrever o medicamento e para o farmacêutico que vai manipular e dispensar o que foi prescrito (CERESIA *et al*., 2009; DAVIDSON, 2019; JONES, 2004).

Do ponto de vista anatômico, considerações como a orientação e a cobertura corporal apresentam grande significância para o sucesso da farmacoterapia. Animais cobertos por pelagem densa ou por penas não se beneficiam da farmacoterapia tópica. Espécies com orientação corporal horizontal têm dificuldade de deglutir formas farmacêuticas sólidas, que podem se alojar no esôfago (BAGGOT, 2001).

No que diz respeito às considerações fisiológicas, cada espécie apresenta composições corporais variadas, com diferenças entre o peso, massa muscular, teor de gordura e volume de água. Por isto, o volume de distribuição sanguíneo e o tempo de esvaziamento gástrico variam grandemente de um animal para o outro. Taxas de excreção bem como a meia-vida plasmática podem ser afetadas pelo pH urinário. No que diz respeito às vias metabólicas e de biotransformação, cada espécie pode apresentar variáveis: gatos possuem baixa velocidade de síntese de glicuronídeo; cães não fazem acetilação; e, nos porcos, a conjugação com sulfatos é limitada. Em cães, o tempo de trânsito gastrointestinal é curto (cerca de 2 horas), porém, estes animais apresentam vilosidades intestinais mais longas, o que aumenta a área superficial para absorção. Os cães possuem também maior secreção de sais biliares aumentando a solubilidade de IFAs pouco solúveis em água. Enquanto, o pH intestinal mais alto resulta em melhor absorção de IFAs que são bases fracas. O volume sanguíneo dos gatos é aproximadamente 70mL/Kg de peso corporal enquanto dos cães é 90 mL/Kg e, por esta razão, as concentrações plasmáticas podem ser mais elevadas em gatos. Gatos enfermos não mantêm a hidratação tão bem como os cães enfermos, sendo os primeiros mais suscetíveis a desequilíbrios hidroeletrolíticos (ALLEN, 1997; KARARLI *et al*., 1995; PAPICH, 2005).As variações da anatomia e fisiologia da pele entre as diferentes espécies afetam a função de barreira e influenciam na absorção percutânea de IFAs administrados topicamente (CERESIA *et al*., 2009; PAPICH, 2005).Alterações fisiológicas nos animais interferem no metabolismo tanto dos IFAs quanto dos excipientes (DAVIDSON, 2001; DAVIDSON, 2019).

2.2 INFLUÊNCIA DOS EXCIPIENTES E DAS FORMAS FARMACÊUTICAS NA EFICÁCIA E SEGURANÇA DA FARMACOTERAPIA

Sabe-se que, assim como certos IFAs, excipientes considerados geralmente reconhecidos como seguros (GRAS) podem causar reações adversas em espécies suscetíveis, mesmo nas concentrações corretas (CORTINOVIS; CALONI, 2016; PLUMB, 2008). Para Davidson (2017) e Young, Royal, Davidson (2017), medicamentos que contêm IFAs em suas dosagens usuais e excipientes GRAS podem ser letais para populações-alvo de animais. Neste cenário, para a seleção de excipientes, tais como solventes, cossolventes, conservantes, antioxidantes e tensoativos, deve-se considerar a espécie para a qual se destina o medicamento (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Ingestão acidental de formulações para higiene bucal e de medicamentos contendo xilitol também são associados a reações adversas. O xilitol é um potente estimulador da liberação de insulina pelo pâncreas provocando redução rápida dos níveis de glicose no sangue, resultando em hipoglicemia em cães. Animais que ingeriram grandes quantidades de produtos contendo xilitol desenvolveram necrose e falha hepática aguda, com diversas alterações de parâmetros hepáticos e sinais clínicos variados (CORTINOVIS; CALONI, 2016; MURPHY; DUNAYER, 2018; PETERSON, 2013).

Estudos demonstram que cães que receberam infusão de etomidato utilizando solução salina ou propilenoglicol (PPG) como veículo apresentaram quadros de hemoglobinúria leve, obnubilação, bradicardia, hipotermia e hemólise intravascular, quando o PPG foi empregado (MOON, 1994). Quadro de depressão grave, ataxia, mal hálito e fezes fétidas, além de salivação, sudorese, ataxia, sinais de dor, cianose e respiração rápida foram notados em equinos que receberam produtos contendo PPG pela via tópica (MCCLANAHAN *et al.*, 1998; VAN DEN WOLLENBERG; PELLICAAN; MÜLLER, 2000). Há relatos de aumento da formação de corpúsculos de Heinz e anemia em gatos, associados à administração de produtos cujo veículo continha PPG (CHRISTOPHER; PERMAN; EATON, 1989).

Nesta população, também são relatadas reações adversas ao óleo mineral quando aspirado, desencadeando pneumonite lipídica. A formação de granulomas no fígado, baço e linfonodos mesentéricos é vista quando o óleo mineral é absorvido no intestino. A administração a longo prazo de óleo mineral pode reduzir a absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) (PLUMB, 2008).

Somberg*et al.* (2005) investigaram a relação entre a administração intravenosa de amiodarona em cães e observaram que a presença do polissorbato 80 e de álcool benzílico nas

formulações causaram sinais inotrópicos e hipotensão nos animais. Reações alérgicas mediadas por diferentes mecanismos foram observadas em cães que receberam formulações contendo polissorbato 80 como excipiente e, segundo os autores, as reações observadas são dependentes da dose e da via de administração (POULIOT *et al.*, 2022).

Na maioria dos animais domésticos, o ácido benzoico, excipiente empregado como conservante, sofre glicuronidação para formar benzilglicuronídeo ou é conjugado com glicina para formar ácido hipúrico, excretados na urina. No entanto, em gatos, essa via de metabolização é deficiente, podendo provocar danos oxidativos nas hemácias e desenvolvimento de anemia hemolítica, causando intoxicação nos animais desta população (BEDFORD; CLARKE, 1972; DAVIDSON, 2001). O álcool benzílico e o fenol, usualmente incluídos nas formulações como conservantes, podem, em pequenas quantidades, causar intoxicação em gatos devido ao acúmulo do ácido benzoico, que é um metabólito de ambos (ALLEN, 1997).

Pelo exposto, o farmacêutico deve conhecer as peculiaridades e variabilidades fisiológicas das espécies para as quais vai manipular a fim de fazer a correta avaliação das doses prescritas, escolher as formas farmacêuticas mais adequadas e selecionar os excipientes mais seguros a serem incluídos nas formulações (DAVIDSON, 2019).

Além da composição das formulações, a manipulação de formas farmacêuticas a partir da transformação de especialidades pode alterar a biodisponibilidade e, por consequência, o perfil de eficácia e segurança dos IFAs. Watson, Rijnberk e Moolenaar (1987) relataram que a biodisponibilidade do mitotano em Beagles foi alterada quando administrado na forma de suspensão oleosa. A suspensão foi manipulada a partir de comprimidos que foram triturados e suspensos em veículo oleoso. A biodisponibilidade foi aumentada em 38 vezes, representando risco significativo para os cães.

Nieto *et al.* (2002) compararam a eficácia de uma pasta de omeprazol comercialmente disponível com a de uma suspensão de omeprazol manipulada, na cicatrização de úlceras gástricas em cavalos. De acordo com os autores, ao contrário do medicamento comercializado, a suspensão não foi eficaz para tratar as úlceras. Para os autores, diferenças entre os IFAs ou inativação do omeprazol no veículo ou no conteúdo gástrico foram às possíveis razões para os resultados observados. A manipulação de formulações contendo omeprazol geralmente envolve a trituração de comprimidos ou pellets que são revestidos por polímeros ácido-resistentes e a perda do revestimento com exposição do IFA a um veículo não alcalino e ao ambiente ácido do estômago, faz com que este sofra degradação o que leva à perda da eficácia.

2.3 APRIMORAMENTO E CAPACITAÇÃO

Em uma pesquisa realizada com membros da *American Veterinary Medical Association* (AMVA), farmacêuticos figuram entre os principais profissionais de saúde com os quais os médicos veterinários interagem com frequência, visando otimizar o sucesso da farmacoterapia e cuidar da saúde e do bem-estar animal (FREDRICKSON *et al*., 2020).Pacientes veterinários são os principais beneficiados quando há uma colaboração efetiva entre farmacêuticos e veterinários na farmacoterapia veterinária, uma vez que o veterinário possui o conhecimento para o diagnóstico e prescrição e o farmacêutico é o profissional capacitado a avaliar, adaptar e aviar a formulação, aumentando a qualidade dos serviços em saúde prestados (KELLEY, 2021; THEBERGE, 2016). Quando demandados, os farmacêuticos devem demonstrar as habilidades que os tornam aptos a colaborarem com os veterinários, inclusive, para a manipulação e dispensação dos medicamentos (KARRIKER; WIEBE, 2006; MCDOWELL *et al*., 2011). Embora desafiadora, Stafford (2020) enfatiza que a carreira de farmacêutico veterinário é promissora, com grande relevância durante surtos de doenças zoonóticas, apesar de desconhecida e pouco utilizada como campo profissional da área.

Para Young, Royal, Davidson (2017) educação em farmacologia veterinária para farmacêuticos é essencial para uma experiência exitosa na colaboração entre veterinários e farmacêuticos. Dias (2018), realizou um estudo sobre dispensação de medicamentos destinados a animais de companhia em farmácias comunitárias em Lisboa, Portugal e observou que a alteração da prescrição médico veterinária, a dispensação e aconselhamentos incorretos são problemas atuais na prática das farmácias comunitárias, pontuando a importância da colaboração interprofissional, além da deficiência em farmacologia veterinária por parte dos farmacêuticos. Por outro lado, de acordo com Karriker e Wiebe (2006), os pilares para uma formação de qualidade, capaz de fundamentar a colaboração entre estes profissionais, são a compreensão pelos estudantes de veterinária acerca da importância do papel dos farmacêuticos na clínica veterinária; o desenvolvimento de habilidades em estudantes de veterinária para avaliar criticamente a terapia medicamentosa; e, a oportunização de acesso a estudantes de farmácia à programas avançados de especialização em farmácia veterinária. Exemplos dados pelos autores de como o farmacêutico pode apoiar as prescrições é explicar aos veterinários que transformar especialidades farmacêuticas contendo omeprazol em formulações líquidas de uso oral pode levar à inativação do IFA, com perda da estabilidade e da eficácia terapêutica. Ainda, que medicamentos orais sólidos de liberação retardada ou modificada não devem ser divididos ou triturados, pois, perderão a funcionalidade (MERRIT *et al*., 2003).

Um fator que é outro grande desafio para os farmacêuticos que visam atuar na manipulação veterinária é a falta de oferta de unidades curriculares em cursos de graduação no país cujos conteúdos se relacionem à farmacologia, toxicologia e farmacotécnica veterinária. Conforme Papich (2005), poucas faculdades de farmácia nos Estados Unidos da América (EUA) têm ofertas curriculares em farmacologia e farmacoterapia veterinária ou outros tópicos de ciência animal de interesse para a formação do farmacêutico apto para atuar na manipulação e em outras áreas das ciências veterinárias. Observações semelhantes foram feitas por Lust (2003), Lust (2004) e Karriker e Wiebe (2006). Para O'Driscoll *et al*. (2014), a oferta de cursos de desenvolvimento profissional e educação continuada em farmácia veterinária devem ser procurados para preencher lacunas do ensino formal e auxiliar no desenvolvimento das habilidades requeridas pelos farmacêuticos veterinários. Capacitação em manipulação veterinária deve ser considerada (FREDRICKSON *et al*., 2020).Embora não existam dados oficiais, oportunidades de capacitação e/ou de educação continuada nas áreas de farmacologia, toxicologia e manipulação veterinária, após a graduação, são escassos no Brasil.

2.4 LEGISLAÇÃO

As normas para manipulação de medicamentos veterinários são divergentes nos diversos países. Nos Estados Unidos, a regulamentação federal de medicamentos veterinários manipulados é específica e legalmente abordada no regulamento denominado *The Animal Medicinal Drug Use Clarification Act* (AMDUCA) (FDA, 1994), que estabelece que a manipulação de medicamentos pode ser realizada pelo veterinário ou por um farmacêutico licenciado, garantindo os direitos de ambas os profissionais à manipulação (BOOTHE, 2006). Segundo a AMDUCA, a manipulação de medicamento veterinário é definida como o processo de combinação, mistura ou alteração de ingredientes para criar um medicamento adaptado às necessidades de um determinado animal ou de um pequeno grupo de animais, sendo subdividido em duas categorias: (i) medicamento preparado a partir de especialidades farmacêuticas de uso aprovado pela agência reguladora americana (*Food and Drug Administration* - FDA) para uso humano ou animal, mediante mistura de dois ou mais medicamentos ou pela transformação de uma forma farmacêutica em outra; (ii) medicamento preparado a partir dos IFAs e demais insumos (FDA, 1994).A atualização de 1996 do ato omite a manipulação de um novo medicamento a partir de insumos. Conforme Davidson (2017), dados do FDA estimam que 75.000 farmácias manipulavam, até o ano de 2015, 6.350.000

medicamentos ao ano. Assim como nos EUA, na Nova Zelândia a manipulação e dispensação do medicamento veterinário pode ser realizada por ambos profissionais, sendo feita majoritariamente por veterinários (MCDOWELL *et al*., 2011).

No Brasil, a manipulação de medicamentos veterinários é atividade privativa do farmacêutico, sendo normatizada pela RDC 67/2007 e pela Instrução Normativa (IN) n° 11 de 8 de junho de 2005, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Ambas dispõem sobre os requisitos mínimos de boas práticas de manipulação, regulamento técnico, inspeção e fiscalização dos estabelecimentos que manipulam medicamentos para animais, sendo a IN específica para animais de companhia, esporte, peixes e aves ornamentais. No Brasil há dois tipos de estabelecimentos que realizam manipulação veterinária: as exclusivas para fins veterinários e as que realizam manipulação veterinária e humana. Qualquer farmácia que manipule produtos veterinários, independentemente se o IFA é de uso veterinário exclusivo ou de uso comum para humanos e animais, requer licenciamento e autorização do MAPA (MAPA, 2005; ANVISA, 2007). Ao contrário dos Estados Unidos, no Brasil é permitida a manipulação de medicamentos de uso veterinário a partir de especialidades em casos justificados, como falta do IFA e impossibilidade de substituição deste por outro (ANVISA, 2007).

A falta de harmonização na legislação que trata da manipulação de medicamentos de uso veterinário, entre os diferentes países e entre o MAPA e a ANVISA no Brasil, se constitui como um desafio para o farmacêutico. Em um cenário mais apropriado, um órgão único deveria normatizar todos os atos que assegurem a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos manipulados. A exemplo, Lima *et al.* (2021) pontuam situações em que há irregularidades no âmbito da manipulação de medicamentos antineoplásicos veterinários em estabelecimentos que nem mesmo contam com a presença do farmacêutico responsável, ressaltando o risco inerente à saúde animal.

3 PERSPECTIVAS PARA O SETOR MAGISTRAL VETERINÁRIO

O setor magistral tem experimentado um crescimento exponencial no Brasil, demonstrando avanço significativo a cada ano, colocando o país em posição de destaque. Dados do relatório setorial de 2022 da Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais (ANFARMAG) mostram que o Brasil contava, em 2021, com 8.381 farmácias magistrais, apresentando crescimento de 15% em número de estabelecimentos ao longo de seis anos. O faturamento atingiu a marca de R$9,58 bilhões em 2021, representando um aumento de 10,5% em relação a 2020 e superando o crescimento registrado no país. Um comparativo entre o

crescimento do setor magistral e o crescimento do país, medido pelo Produto Interno Bruto (PIB) é mais um fator que corrobora com os dados que apontam para o crescimento do setor magistral no Brasil (ANFARMAG, 2019). Na Figura 1 podem ser visualizados dados que mostram o crescimento do setor entre 2016 e 2021. Dados de 2022 ainda não foram publicizados.

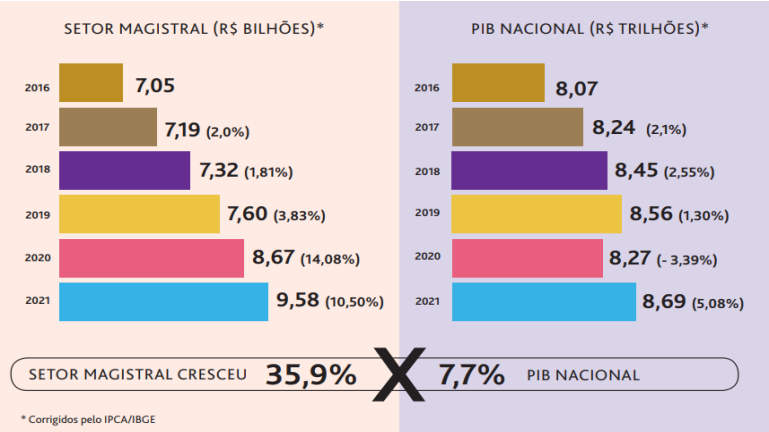


Figura 1 - Comparativo do faturamento do setor magistral x PIB Brasil (2016 a 2021).
Fonte: Anfarmag (2019).

Segundo informações da Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação (ABINPET), houve crescimento de 17,2% em faturamento no segmento de produtos veterinários no ano de 2022 quando comparado a 2021. No que se refere à comercialização de medicamentos, o crescimento foi de 12% no mesmo período de comparação. O crescimento pode ser justificado pelo aumento da população de animais domésticos no país, que contabilizou 67,8 milhões de cães e 33,6 milhões de gatos em 2022, representando um aumento de 3,5% e 6%, respectivamente, em relação aos dados de 2021.Destacam-se também o crescimento na população de peixes ornamentais, répteis e pequenos mamíferos como animais de companhia, com um percentual de 4% no acumulado de 2021/2022 (ABINPET, 2023).

O Brasil se destaca como exportador de produtos para o mercado de animais de companhia e movimentou mais de R$435 milhões de dólares só em 2022, com crescimento de 5,6% em relação a 2021 (ABINPET, 2023). A tendência de crescimento do setor veterinário e principalmente do setor magistral para o mesmo público segue evoluindo (WERNER, 2021). O Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN) prevê um crescimento de 15% no setor para o ano de 2024 (SINDAN, 2023).

O crescimento do segmento magistral veterinário se deve ao aumento da conscientização em torno da saúde animal, alinhado ao fortalecimento dos laços dos humanos

com seus animais de estimação, culminando na maior disposição dos tutores em atender as necessidades dos seus pets (NOGUEIRA *et al*., 2010). Outro ponto de favorecimento se dá pelo desenvolvimento de tecnologias para o setor farmacêutico, que garante a inserção de novas formas farmacêuticas (FF)para a terapêutica animal.

Rodríguez-Pombo *et al.* (2022) sugerem a tecnologia de impressão tridimensional (3D) como um novo método de manipular fórmulas farmacêuticas orais veterinárias de forma individualizada, com flexibilidade de dose e excipientes específicos, se configurando como uma tendência de mercado. Os benefícios dessas formulações se dão pela possibilidade de desenvolver produtos com associação de IFAs, podendo beneficiar pacientes que fazem uso contínuo de diferentes princípios ativos, simplificando o regime posológico. Outro benefício seria para a incorporação de substâncias de baixo índice terapêutico (SBIT) e seu potencial para resolver problemas com propriedades organolépticas, característica imprescindível a adesão ao tratamento de muitos animais de companhia.

Dentre as inovações no setor magistral veterinário tem-se comprimidos palatáveis ou tabletes orodispersíveis (TODs), que são formas farmacêuticas (FFs) destinadas a favorecer a administração de FFs orais sólidas, uma vez que se desintegram na cavidade bucal, facilitando a deglutição, sem a necessidade de água. Yi (2016) descreveu a preparação de tabletes de desintegração oral de citrato de mosaprida para cães, com o objetivo de obter rápida desintegração e baixo custo no tratamento. O mesmo autor também descreveu sobre a importância do uso dessa FF para cães, podendo contornar necessidades que vão desde a dosagem conveniente para animais com disfagia à melhoria da biodisponibilidade dos IFAs incorporados na formulação (YI,2017). Além dos TODs, filmes orodispersíveis (ODFs) podem ser manipulados para cães. Brambati (2021) preparou e investigou a existência de atividade antimicrobiana *in vitro* de ODFs contendo digluconato de clorexidina nas concentrações de 0,125, 0,25 e 0,50% p/p, para uso como adjuvante na higiene bucal de cães. Os ODFs foram submetidos ao teste de disco-difusão para avaliação da sensibilidade sobre cepas de bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e um fungo. De acordo com os resultados, foi constatada atividade antimicrobiana para todos os ODFs contendo DC, em todas as concentrações de estudo.

Alguns exemplos de produtos inovadores para o setor magistral veterinário são as soluções antissépticas em *spray* para higiene bucal e das patas, espumas, adesivos e produtos para administração *spot-on*, entre os quais, os géis transdérmicos. Os benefícios dos sistemas transdérmicos para animais são descritos por Brambati *et al*. (2020), ao discorrerem sobre formas farmacêuticas alternativas para uso na farmacoterapia veterinária, com benefícios tais

como facilidade de administração em relação a medicamentos por via oral, especialmente para animais irrequietos e absorção através da pele, fazendo com que o IFA atinja a corrente sanguínea de forma rápida e sem risco de degradação durante sua passagem ao longo do trato digestivo.

Em relação à utilização de cosméticos veterinários, além de produtos e de formas de apresentação convencionais, há relatos de produtos manipulados como *balms* para patas e focinhos, espumas e névoas corporais. Estas FFs vêm se tornando uma tendência crescente no segmento veterinário e apresentam vantagens em relação a cremes e loções, pois não deixam o pelo com uma sensação gordurosa. Esses produtos são desenvolvidos especialmente para atender às necessidades específicas dos animais de estimação, levando em consideração características como tipo de pelagem, cor, propriedades fisiológicas e hábitos de higiene. Deve-se levar em consideração que a pele dos animais é mais fina e sensível do que a pele humana, portanto, os produtos devem ser hipoalergênicos e livres de substâncias tóxicas. Produtos que vêm ganhando destaque no mercado veterinário são aqueles que contêm ingredientes ativos nanoencapsulados com diversas finalidades, incluindo a hidratante e a antisséptica. Ingredientes ativos nanoencapsulados em xampus podem aderir à pelagem do animal e proteger contra a deposição de sujeira, prolongando o intervalo entre os banhos (ANFARMAG, 2019).

Outras inovações são descritas por Silva *et al*. (2021) em sua revisão sobre novas tendências em sistemas de administração de medicamentos para aplicações veterinárias, são os sistemas de liberação modificada (SLMs) para uso veterinário. Pesquisas que visam o uso de diversos nanomateriais em SLMs, tais como, nanopartículas lipídicas e poliméricas, nanocápsulas, nanotubos de carbono e lipossomas, entre outras, são apresentadas pelos autores. SLMs micro ou nanoparticulados permitem a modulação da liberação do fármaco, aumentando ou diminuindo a concentração plasmática e reduzindo oscilações na biodisponibilidade. Os SLMs têm como principais vantagens, redução da dose terapêutica e consequente toxicidade; que o IFA alcance o sítio de ação com maior velocidade; eficácia na proteção contra degradação enzimática ou diferença de pH; e, aumento na biodisponibilidade e na permanência dos IFAs em tecidos alvo (KARIM *et al*., 2016; SILVA *et al*., 2021).

Atrelado ao desenvolvimento de novas formas farmacêuticas, o setor também se destaca por acompanhar as tendências do mercado de saúde. Uma delas é a disponibilidade de serviços de assistência farmacêutica via telefarmácia. Em linha com os movimentos realizados pelos Conselhos Federais de Medicina, Enfermagem e Medicina Veterinária, o Conselho Federal de Farmácia publicou a Resolução nº 727 de 20 de julho de 2022, que dispõe sobre a

regulamentação da telefarmácia (CFF, 2022). O telemonitoramento pode ser uma ferramenta útil para acompanhar pacientes veterinários com doenças crônicas ou quaisquer outros que requeiram cuidados contínuos. Além disso, pode contribuir para uma melhor gestão de tratamentos e a identificação precoce de complicações ou alterações nos parâmetros de saúde (CAETANO; SAMMARCO, 2022).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A farmácia magistral veterinária é um segmento em ascensão no mercado brasileiro e, apesar das diversas oportunidades, o setor apresenta desafios para os profissionais farmacêuticos, exigindo conhecimentos específicos relacionados à anatomia, fisiologia animal e atualização da regulamentação. É fundamental que os profissionais estejam preparados para atender às demandas do mercado veterinário, compreendendo que a cooperação entre farmacêuticos e médicos veterinários é essencial para oferecer um serviço de saúde de maior qualidade aos animais. Para isso, é necessário um reconhecimento mútuo das habilidades e expertise de cada profissão, a fim de potencializar os benefícios dessa parceria. No âmbito acadêmico, é importante que os currículos dos cursos de farmácia e medicina veterinária contemplem disciplinas relevantes e contemporâneas relacionadas à fisiologia, farmacologia e farmacotécnica veterinária. Dessa forma, os futuros profissionais terão uma formação sólida e preparada para atender às demandas do mercado magistral veterinário. Além disso, é fundamental que os farmacêuticos se mantenham atualizados sobre as inovações no setor magistral, incluindo novos ativos, tecnologias de formulação e regulamentações específicas. A capacitação contínua é essencial para acompanhar o crescimento e as exigências desse segmento em constante evolução.

5 AGRADECIMENTO

Os autores agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES; Universal no 03/2021) pelo apoio financeiro e pela concessão de bolsas.

6 REFERÊNCIAS

ABINPET (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS PARA ANIMAIS DE ESTIMAÇÃO). **Mercado pet Brasil 2022.** Folha informativa. São Paulo: Bela Vista. 2023. Disponível em: <https://abinpet.org.br/dados-de-mercado/>. Acesso em: 10 jun. 2023.

ALLEN, L. V. Compounding for veterinary patients: pharmaceutical, biopharmaceutical, pharmacokinetic and physiologic considerations. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v. 1, n. 4, p. 233-234, 1997.

ANFARMAG (ASSOCIAÇÃO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS MAGISTRAIS). Dicas farmacotécnicas: manipulação veterinária. **Revista Anfarmag**, n. 116, p. 9-24, 2019.

ANVISA (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA). Resolução da Diretoria Colegiada nº 67, de 8 de outubro de 2007. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil,** Brasília, 9 out. 2007. Seção 1, p. 29.

BAGGOT, J. D. **The physiological basis of veterinary clinical pharmacology.** 1. ed**.** Ames: Wiley-Blackwell, 2001. 304p.

BEDFORD, P. G. C.; CLARKE, E. G. Experimental benzoic acid poisoning in the cat. **Veterinary Record,** v. 90, n.3, p.53-58, 1972.

BENNETT, S. A. *et al*. Assessing pet owner and veterinarian perceptions of need for veterinary compounding services in a community pharmacy setting. **Pharmacy Practice**, v. 16, n. 3, p. 1-6, 2018.

BEZERRA, T.; MACEDO FILHO, N. A.; SOLER, O. Veterinary pharmacy and pharmaceutical services for companion animals: integrative review. **Research Society and Development**, v. 11, n.4, p. 1-13, 2022.

BONFILIO, R. *et al.* Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 34, n. 3, p. 653-664, 2010.

BOOTHE, D. M. Veterinary compounding in small animals: a clinical pharmacologist's perspective. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 36, n. 5, p. 1129-1173, 2006.

BRAMBATI, R. A. **Delineamento farmacotécnico de filmes orodispersíveis contendo digluconato de clorexidina para uso como coadjuvante na higienização bucal de cães.** 2021. 99f. Dissertação (Mestrado Programa de Pós Graduação em Ciências Veterinárias). Universidade Federal do Espírito Santo, Alegre, 2021.

BRAMBATI, R.A. *et al*. Formas farmacêuticas alternativas para uso na farmacoterapia veterinária. *In:* SILVA, M.A.da. *et al*. 1.ed.**Tópicos Especiais em Ciência Animal IX**. Alegre: CAUFES, 2020. p.207-224. Disponível em: http://www.cienciasveterinarias.ufes.br/pt-br/ topicos-especiais-em-ciencia-animal-teca. Acesso em: 30 jun. 2023.

CAETANO, G.S.; SAMMARCO, A.C. **Conselho Federal de Farmácia regula atividades de telefarmácia**. São Paulo: Mattos Filho, 2022. Disponível em: <https://www.mattosfilho.com.br/unico/conselho-federal-telefarmacia/>. Acesso em: 30 jun. 2023.

CERESIA, M. L. *et al.*The role and education of the veterinary pharmacist. **American Journal of Pharmaceutical Education**, v. 73, n. 1, p. 1-9, 2009.

CFF (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA). Resolução nº 504, de 29 de maio de 2009. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, 10 jul. 2009. Seção 1, p. 22.

CFF (Conselho Federal de Farmácia). Resolução n° 727, de 30 de junho de 2022. **Diário Oficial da União**. Brasília, 20 jun. 2022. Seção 1, p.179.

CHRISTOPHER, M. M.; PERMAN, V.; EATON, J. W. Contribution of propyleneglycol-induced Heinz body formation to anemia in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 194, n. 8, p.1045-1056, 1989.

CORTINOVIS, C.; CALONI, F. Household food items toxic to dogs and cats. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 3, n. 26, p. 1-7, 2016.

DAVIDSON, G. To benzoate or not to benzoate: cats are the question. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v.5, n. 2, p. 89-90, 2001.

DAVIDSON, G. Veterinary compounding: regulation, challenges and resources.**Pharmaceutics**, v. 9, n. 1, p. 5-16, 2017.

DAVIDSON, R. J. *In vitro* activity and pharmacodynamic/pharmacokinetic parameters of clarithromycin and azithromycin: why they matter in the treatment of respiratory tract infections.**Infection and Drug Resistance**, v. 12, n. 1, p. 585-596, 2019.

DIAS, R.S.S. **Medicamentos e terapêutica para animais de companhia: contribuição para o estudo do impacto da dispensa farmacêutica na saúde animal**. 2018. 153f. Dissertação (Mestrado integrado em Medicina Veterinária). Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária, Lisboa, 2018.

FDA (FOOD & DRUG ADMINISTRATION). **Animal Medicinal Drug Use Clarification Act of 1994**. Guidance & Regulations, title 21,Code of Federal Regulations,part. 530, 1994. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/guidance-regulations/animal-medicinal-drug-use-clarification-act-1994-amduca>. Acesso em: 10 jun. 2023.

FREDRICKSON, M. E. *et al*. The role of the community pharmacist in veterinary patient care: a cross-sectional study of pharmacist and veterinarian view points. **Pharmacy Practice**, v. 18, n. 3, p. 1-7, 2020.

JONES, L. M. Pharmacy and veterinary medicine. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 6, n. 1, p. 144-146, 2004.

KARARLI, T. T.*et al*. Comparisonof the gastrointestinal anatomy, physiology, and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals. **Biopharmaceutics & Drug Disposition**, v.16, n. 5, p. 351-380, 1995.

KARIM, R. *et al*. Nanocarriers for the treatment of glioblastoma multiforme: current state of the art. **Journal of Controlled Release**, v. 227, n. 1, p. 23-37, 2016.

KARRIKER, M.; WIEBE, V. Pharmacists in veterinary education: bridging the gap. **Journal of Veterinary Medical Education**, v.33, n. 2,p. 248-252, 2006.

KELLEY, K. Animals on drugs: the role of pharmacists in veterinary medicine. **BUWell Journal**, v. 6, n.1, p. 1-3, 2021.

LIMA, T. M. *et al.* Perspectivas da atuação do farmacêutico hospitalar no âmbito veterinário. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 3, n. 4, p. 10-17, 2021.

LUST, E. Compounding for animal patients: contemporary issues**. Journal of the American Pharmacists Association**, v. 44, n. 3, p. 375–386, 2004.

LUST, E. Educational out comes in Vet 101; a continuing education course for practicing pharmacists in veterinary therapeutics. **Pharmacy Education**, v.3, n.4, p. 237-247, 2003.

MAPA (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO). Instrução Normativa nº 11, de 8 de junho de 2005. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil,** Brasília, 10 jun. 2005. Seção 1, p. 27-33.

MCCLANAHAN, S. *et al.* Propyleneglycol toxicosis in a mare. **Veterinary and Human Toxicology**. v.40, n.5, p.294-296, 1998.

MCDOWELL, A. *et al.* Comparison of prescribing and dispensing processes between veterinarians and pharmacists in New Zealand: are there opportunities for cooperation?. **Pharmacy Practice**,v.9, n.1, p. 23-30, 2011.

MERRIT, A. M. *et al.* Effect of Gastrogard® and three compounded oral omeprazol e preparations on 24h intragastric pH in gastrically cannulated mature horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 35, n. 7, p. 691–695, 2003.

MOON, P. F. Acute toxicosis in two dogs associated with etomidate-propyleneglycol in fusion. **Laboratory Animal Science**, v. 44, n. 6, p. 590-594, 1994.

MURPHY, L. A.; DUNAYER, E. K. Xylitol toxicosis in dogs: an update. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practic**, v. 48, n. 6, p. 985-990, 2018.

NIETO, J. E. *et al*. Comparison of paste and suspension formulations of omeprazole in the healing of gastriculcers in racehorses in active training. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 221, n. 8, p. 1139-1143, 2002.

NOGUEIRA, J. L. *et al.* O comportamento animal e a utilização de terapias alternativas. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 13, n. 2, p. 121-124, 2010.

O'DRISCOLL, N. H. *et al.* Veterinary pharmacy: coverage in the under graduate pharmacy curriculum and perspectives of practising pharmacists. **Pharmacy Education**, v. 14, n.1, p. 86-92, 2014.

PAPICH, M. G. Drug compounding for veterinary patients. **AAPS Journal**, v. 7, n. 2, p. 281-287, 2005.

PEREIRA, M. L.; NASCIMENTO, M. M. G. Das boticas aos cuidados farmacêuticos: perspectivas do profissional farmacêutico. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 92, n. 4, p.245-252, 2011.

PETERSON, M. E. Xylitol. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 28, n. 1, p.18-20, 2013.

PLUMB, D. C. **Plumb's Veterinary Drug Handbook.** 6. ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2008. 265p.

POULIOT, M. *et al.* Polysorbate 80-induced anaphylactoid reaction and the effectson cardiovascular function: dose thresholdand species comparison. **International Journal of Toxicology**, v. 41, n. 2, p. 99-107, 2022.

RODRÍGUEZ-POMBO, L. *et al* . Innovations in chewable formulations: the novelty and applications of 3d printing in drug product design. **Pharmaceutics**,v. 14, n. 8 p. 1-36, 2022.

ROWE,R.; SHESKEY,P.; QUINN,M. **Handbook of pharmaceutical excipients**.6.ed. London: Pharmaceutical Press, 2009. 944p.

SILVA, C. F. *et al*. New trends in drugs delivery systems for veterinary applications. **Bentham Science Publishers**, v.9, n. 1, p. 15-25, 2021.

SINDAN (SINDICATO NACIONAL DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS PARA A SAÚDE ANIMAL). **Crescimento setorial para 2024**. São Paulo. 2023. Disponível em: <https://sindan.org.br/>. Acesso em: 21 jun. 2023.

SOMBERG, J. C. *et al.* Pharmacology and toxicology of a new aqueous formulation of intravenous amiodarone (Amio-Aqueous) compared with Cordarone IV. **American Journal of Therapeutics**, v. 12, n. 1, p. 9-16, 2005.

STAFFORD, E. G. High lighting the role of veterinary pharmacists in zoonotic diseases including COVID-19. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 60, n. 6, p. 84-87, 2020.

THEBERGE, C. R. Bringing more veterinary pharmacy into the pharmacy curriculum. **American Journal of Pharmaceutical Education**, v. 80, n. 5, p. 1-2, 2016.

VAN DEN WOLLENBERG, L.; PELLICAAN, C. H.; MÜLLER, K. Intoxication with propyleneglycol in two horses. **Tijdschrift Voor Diergeneeskunde**, v. 125, n. 17, p. 519-523, 2000.

WATSON, A. D. J.; RIJNBERK, A.; MOOLENAAR, A. J. Systemic availability of o,p'-DDD in normal dogs, fasted and fed, and in dogs with hyperadrenocorticism. **VeterinarySciences**, v. 43, n. 2, p. 160-165, 1987.

WERNER, C. A. D. **Um perfil de prescrição magistral em cães e gatos na região metropolitana de Belém**. 2021. 49 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural da Amazônia, Belém, PA, 2021.

YI, T. Development and evaluation of mosapride citrate orally disintegrating tablets for dogs. **Ciência Rural**, v. 46, n. 11, p. 2064-2069, 2016.

YI, T. The application prospects and development trend so forally disintegrating tablets to dogs. **Ciência Rural**,v. 47, n. 4, p. 1-6, 2017.

YOUNG, N. W.; ROYAL, K. D.; DAVIDSON, G. S. Baseline knowledge of potential pet toxins: a survey of pharmacists. **Pharmacy Practice**, v. 15, n. 4, p. 1-6, 2017.

Capítulo 13

Atuação do farmacêutico no segmento magistral veterinário e relatos da manipulação de produtos farmacêuticos para cães e gatos no Brasil

Nayhara Madeira Guimarães [1]
Gabriel Mendes da Cunha [2]
Larissa Kéllen Ferreira Silva [3]
Vitória Ribeiro Mantovanelli [4]
Natanael Roque da Silva [5]
Matheus Anastácio de Souza [6]
Janaina Cecília Oliveira Villanova [7]

[1] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: nayhara.mg2@gmail.com
[2] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: gabriel.m.cunha@edu.ufes.br
[3] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: larissa.k.silva@edu.ufes.br
[4] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: vitoriarmantovanelli@hotmail.com
[5] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: natanaelrock17@gmail.com
[6] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: matheus.souza.55@edu.ufes.br
[7] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: pharmacotecnica@yahoo.com.br

1 INTRODUÇÃO

O farmacêutico recebe formação, durante a graduação, para atuar em inúmeros segmentos do setor farmacêutico veterinário, incluindo o magistral, responsável pela manipulação de medicamentos e produtos de higiene e beleza. Entre as especialidades do farmacêutico, segundo a Resolução do Conselho Federal de Farmácia (CFF) nº 572 de 25 de abril de 2013 estão previstas, além da assistência farmacêutica, o delineamento e a manufatura de produtos de uso veterinário, em grande e pequena escala (CFF, 2013).

Entre os diversos segmentos do mercado veterinário, um que merece destaque é o de produtos para pets ou de animais de companhia, que nos dois anos de pandemia, apresentou aumento de 42,5% no faturamento, incluindo alimentos e produtos de saúde – medicamentos, produtos de higiene e beleza e cuidados em saúde. Informações do Instituto pet Brasil (IPB) apontam uma perspectiva de crescimento para 2022 de 14,7% e, para 2023, a projeção é de alta de 22% (IPB, [2023]). Embora em expansão, a participação dos farmacêuticos e de estabelecimentos magistrais para o segmento ainda é pequena. De acordo com o Conselho Regional de Farmácia de São Paulo (CRFSP), em 2018 haviam cerca de 500 estabelecimentos de manipulação de produtos veterinários licenciados no Brasil, sendo que 75% se encontravam nas regiões sul e sudeste (CRFSP, [2023]). Não foram encontrados dados atualizados.

Inovações na área de produtos farmacêuticos veterinários aliadas ao crescimento na humanização dos animais de estimação por parte dos tutores e familiares também impactam no crescimento nas farmácias magistrais no país (PAZINI, 2018). O mercado magistral veterinário é promissor, vantajoso e atrativo, pois, além de oferecer para a população pet uma farmacoterapia personalizada, com formulações adequadas às necessidades terapêuticas de cada espécie, conta com profissionais farmacêuticos qualificados para atuar tanto na manipulação de formulações com qualidade, eficácia e segurança, bem como na assistência farmacêutica e na farmacovigilância, contribuindo para a promoção da saúde e do bem estar dos animais. Ainda segundo os autores, contribuem para a expansão do setor, o aumento no número de pets nos domicílios brasileiros, a carência de medicamentos de uso veterinário exclusivo e as demais vantagens que os medicamentos manipulados oferecem quando comparados aos industrializados. Entre estas, se destacam a personalização da dose consoante a espécie e peso dos animais; a inclusão de insumos de acordo com a população alvo; e, a possibilidade de preparo de formas farmacêuticas alternativas, a fim de facilitar a administração

dos medicamentos e melhorar a adesão ao tratamento (ALVES, 2019; CARVALHO *et al.*, 2017; COIMBRA, 2019; IKEDA *et al.*, 2021; FERREIRA, 2021; RICCA, 2020).

Tendo em vista a importância do setor nos contextos econômico e da saúde animal, foram objetivos do presente capítulo, destacar a importância da atuação do farmacêutico no segmento veterinário, com ênfase na manipulação e, reunir relatos de resultados de trabalhos que tratam da manipulação de produtos veterinários no país. Uma vez que a atuação do farmacêutico na saúde animal é abrangente, é requerido que estes profissionais adquiram conhecimentos e habilidades que os tornem aptos a assumirem responsabilidades na manipulação de medicamentos a partir de critérios e normas de qualidades previstas na legislação vigente, justificando a relevância da presente revisão.

2 ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO SEGMENTO VETERINÁRIO

Na farmacoterapia veterinária, o farmacêutico está apto a fornecer orientações sobre a posologia e possíveis reações adversas dos medicamentos prescritos por médicos veterinários para as diversas populações animais, realizando o acompanhamento farmacoterapêutico e ações de farmacovigilância necessárias (COIMBRA, 2019). Para Lima *et al.* (2021) e Paim *et al.* (2021), o farmacêutico está apto a atuar também na veterinária hospitalar, acompanhando todas as demandas de assistência especializada da saúde animal, realizando a revisão da farmacoterapia e fornecendo informações sobre o uso racional de medicamentos para os veterinários e tutores. Além disso, atua na seleção, aquisição, controle e distribuição de medicamentos e no setor de farmacotécnica hospitalar, realizando transformações de formas farmacêuticas e manipulação de antineoplásicos e de produtos para nutrição parenteral, nos moldes da Resolução nº 67 de 8 de outubro de 2007, que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficinais para Uso Humano em farmácias (ANVISA, 2007; LIMA *et al.*, 2019).

Um estudo realizado por Ceresia *et al.* (2009) constatou que o papel do veterinário farmacêutico nos Estados Unidos envolve, basicamente, a dispensação, a manipulação e o fornecimento de informações sobre medicamentos. No entanto, de acordo com os autores, um farmacêutico especializado pode expandir suas responsabilidades para fornecer, entre outros serviços, consultoria, pesquisa e ensino em saúde animal. No entanto, para que os farmacêuticos atuem em parceria com os médicos veterinários e contribuam para a melhoria na qualidade dos serviços de saúde prestados para a população animal, faz-se necessário que estes recebam

formação especializada (BEZERRA; MACEDO FILHO; SOLER, 2022a; FRANKEL; LOUIZOS, 2016; RODRIGUES; COSTA; SOLER, 2022).

Neste cenário, o ensino de conteúdos que fundamentam as inúmeras atividades a serem exercidas pelo farmacêutico veterinário, com inclusão de disciplinas relacionadas à fisiologia, farmacologia e farmacotécnica veterinária nos currículos dos cursos de graduação em Farmácia ofertados no Brasil, deve ser amplamente discutido (KARRIKER; WIEBER, 2006; MACDOWEL *et al.*, 2017; THEBERGE; SEHGAL, 2016).

3 MANIPULAÇÃO DE PRODUTOS VETERINÁRIOS NO BRASIL

Segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª edição, medicamento magistral é todo aquele cuja prescrição pormenoriza a composição, a forma farmacêutica, a posologia e o modo de uso, preparado em uma farmácia magistral por profissional farmacêutico habilitado ou sob sua supervisão direta (ANVISA, 2019). Enquanto a Farmacopeia Americana 43ª edição, define medicamento magistral como a preparação destinada ao uso humano ou animal, preparada conforme as necessidades individuais de cada paciente, a partir de prescrição médica individualizada ou de acordo com solicitação individualizada de um veterinário (USP, 2020).

O processo de manipulação envolve uma série de operações unitárias e procedimentos farmacotécnicos, executados e/ou supervisionados por farmacêuticos segundo normas de boas práticas, ações de garantia de qualidade e do monitoramento do processo magistral que, associadas, garantem a rastreabilidade e a qualidade dos produtos manipulados, bem como sua eficácia e segurança. Vale destacar que além dos medicamentos, as farmácias magistrais podem manipular produtos para higiene e embelezamento dos animais (MAPA, 2014; DIAS; FREY; MARQUEZ, 2020). Nas farmácias magistrais, todos os produtos manipulados devem ser preparados e dispensados mediante prescrição veterinária que determinará a composição, a forma farmacêutica, a posologia e o modo correto de uso (DIAS; FREY; MARQUEZ, 2020). É item obrigatório para todos os produtos manipulados destinados ao uso em animais, a presença do dizer "USO VETERINÁRIO" em seus rótulos (MAPA, 2005).

Em conformidade com a RDC 67/2007, o farmacêutico é o único profissional capaz e, portanto, responsável, por todas as atividades relativas à manipulação de medicamentos de uso humano e veterinário (ANVISA, 2007). Além da referida resolução, o Decreto n° 5.053 de 22 de abril de 2004 e a Instrução Normativa (IN) n° 11 de 8 de junho de 2005, ambas do MAPA, dispõem sobre os requisitos mínimos exigidos para registro e fiscalização dos estabelecimentos

que realizam a manipulação e dispensação de preparações magistrais, além de normatizar as atividades do farmacêutico no setor magistral (MAPA, 2004; MAPA, 2005). De acordo com a IN 11/2005, todo estabelecimento dedicado à manipulação de produtos de uso veterinário deve estar registrado no MAPA para fins de licenciamento, sendo proibida a manipulação e a dispensação de preparações magistrais e oficinais para qualquer espécie animal utilizada na alimentação humana, bem como produtos veterinários de natureza biológica. Se são manipulados medicamentos a partir de insumos de uso humano e veterinário, os estabelecimentos devem ser licenciados pelo MAPA. Neste caso, a farmácia poderá compartilhar as salas e áreas, sendo recomendado que a armazenagem e a manipulação sejam separadas. Em ambos os casos, é obrigatória a presença do farmacêutico como responsável técnico pela farmácia e por todas as atividades relativas à manipulação e dispensação executadas no estabelecimento (MAPA, 2005).

Não existem muitos relatos de resultados de estudos sobre o perfil de manipulação de produtos veterinários no país. Oliveira *et al.* (2022), avaliaram o perfil farmacoterapêutico de prescrições manipuladas para cães e gatos, em uma farmácia magistral veterinária em Belém (PA, Brasil), mediante análise dos parâmetros: erros de prescrição, classes farmacológicas e principais formas farmacêuticas prescritas. Dados compilados pelos autores apontam que a frequência de prescrição de produtos de uso oral foi maior que aqueles administrados por outras vias, sendo a cápsula a forma farmacêutica mais prescrita (37,85%), seguida de suspensão (15,62%), biscoito veterinário (13,19%) e solução (9,72%). Ao analisar a forma farmacêutica relacionada à classe farmacêutica, por espécie animal, os autores observaram que, para os cães, os agentes anti-hipertensivos manipulados nas formas de cápsulas, soluções e biscoitos e, as vitaminas manipuladas como cápsulas, suspensões e biscoitos, foram as principais. Para gatos, os autores notaram que houve uma maior prescrição de antidepressivos, manipulados nas formas farmacêuticas cápsulas, géis e pastas. Antifúngicos apresentados como cápsulas e soluções ou suspensões para administração na forma de *spray* também foram muito prescritos para os felinos.

Werner (2021) realizou um trabalho semelhante e analisou registros de prescrições veterinárias manipuladas entre janeiro e junho de 2021, em uma farmácia magistral de Belém (PA, Brasil). Entre as 3770 prescrições avaliadas, 82,81% foram de administração oral e 12,25% de administração tópica. A forma farmacêutica cápsula foi a mais solicitadas para cães e gatos. Outras formas farmacêuticas orais prescritas foram biscoitos, pastas, pós, xaropes e soluções sublinguais. Enquanto entre as tópicas, as principais foram loções, xampus, soluções, pomadas, cremes, géis transdérmicos e espumas. Para os gatos, a gabapentina, a amitriptilina e

o itraconazol foram os IFAs mais prescritos. Para os cães, a prescrição do S-adenosil-L-metionina, a gabapentina e a associação entre o pimobendan e o benazepril prevaleceu. Para ambas as espécies, os flavorizantes salgados foram mais solicitados pelos prescritores quando comparados aos doces ou frutados, sendo o de sabor picanha e peixe os mais pedidos para cães e gatos, respectivamente.

Para Pereira e Cardoso (2018), antigamente os animais de estimação eram tratados com medicamentos de uso humano e de uso veterinário exclusivo, adaptados ou não, para ajustes de doses e das formas de apresentação mais adequadas às necessidades terapêuticas dos animais. Na atualidade, há a oferta de produtos exclusivos, delineados exclusivamente para uso em populações alvo de animais, dispondo de formas de apresentação diferenciadas e exclusivas para o arsenal veterinário. A utilização destes medicamentos aumentam a segurança e a eficácia da farmacoterapia veterinária, bem como diminuem as dúvidas dos tutores sobre a administração e favorecendo o cumprimento da prescrição.

Neste cenário, a produção de medicamentos de uso veterinário em escala magistral cumpre papel fundamental na saúde animal uma vez que oportuniza a oferta de uma maior diversidade de formulações farmacêuticas para cada espécie, respeitando as diferenças fisiológicas e necessidades terapêuticas de cada uma (JESUS; ANDRADE; PAESE, 2023). Apesar do crescimento, relatos na literatura acerca de medicamentos e produtos de higiene e beleza de uso veterinário manipulados no país são escassos. Aqueles encontrados na literatura são apresentados a seguir.

4 RELATOS DE TRABALHOS QUE TRATAM DA MANIPULAÇÃO DE PRODUTOS VETERINÁRIOS NO BRASIL

Entre os medicamentos manipulados, as principais formas farmacêuticas orais destinadas aos animais de companhia, nomeadamente, cães e gatos, são as suspensões, os géis, as pastas, os biscoitos veterinários e os tabletes mastigáveis. Nestas formas farmacêuticas podem ser incorporados flavorizantes de uso veterinário, com sabor e odor característicos de carne, frango, bacon, linguiça, azeitona, queijo, entre outros, resultando em melhor palatabilidade para os animais e, como consequência, na maior aceitação e maior facilidade para administração pelos tutores (JESUS; ANDRADE; PAESE, 2023; LIMBERGER, 2022; PANONTIN; OLIVEIRA, 2022; RAMINELLI, 2016).

Os biscoitos veterinários, embora preferidos para cães e gatos, representam desafios para a manipulação, relacionados à espécie, porte e idade dos animais, que não têm padrão de mastigação semelhante ao dos humanos animais. Biscoitos com textura macia são preferidos por animais idosos enquanto os crocantes, por animais mais jovens. Os animais maiores conseguem engolir biscoitos grandes e os pequenos, com cavidade bucal menor, não. Portanto, moldes de preparo de diferentes tamanhos e formatos devem estar disponíveis (PALUDETTI, 2019).

Rodrigues *et al.* (2022) avaliaram a eficácia de um suplemento alimentar destinado a auxiliar no fortalecimento e na recuperação da pelagem de cães com carência de vitaminas e minerais que apresentavam queda de pelo leve a grave. Os biscoitos contendo vitaminas (A, B, D e E) e minerais (manganês, selênio, cobre, zinco, iodo) em doses adequadas para o porte e peso dos animais incluídos no estudo foram manipulados na forma de biscoitos veterinários. A eficácia do produto manipulado foi avaliada por meio da escovação com rasqueadeira e, de acordo com os autores, foi eficaz em reduzir a queda dos pelos dos animais. Ainda, segundo os autores, os excipientes selecionados e a forma de apresentação contribuíram para uma boa aceitação pelos animais e para a eficácia do tratamento.

Ricca (2020) preparou biscoitos veterinários contendo extrato de *Ginkgo biloba* para o tratamento da disfunção cognitiva em cães. Os biscoitos foram obtidos por moldagem, empregando biscoito de água e sal com gergelim, quinoa, sorbato de potássio, gelatina, água purificada e flavorizante de carne. Para a manipulação, foi realizada a calibração prévia dos moldes. Após manipulação, os seguintes critérios de qualidade foram pesquisados: teor de umidade, peso médio e características organoléptica. Após todos os testes de desenvolvimento e estabilidade, a formulação final apresentou as características organolépticas desejáveis e com boa estabilidade, desde que armazenados corretamente. Os excipientes utilizados mostraram compatibilidade entre si e com o princípio ativo, garantindo que suas propriedades não fossem alteradas.

Ramos e Guimarães (2019) manipularam biscoitos veterinários contendo praziquantel (PZQ) nas formas pura e nanoparticulada para administração em cães, objetivando melhorar a biodisponibilidade e a eficácia do IFA. Foram preparadas sete formulações base entre as quais uma foi selecionada, a partir de critérios físicos e organolépticos. Nesta, o PZQ puro e nanoparticulado foram incorporados. A formulação escolhida foi preparada a partir da mistura de base para biscoito, gelatina, solubilizante lipídico e flavorizante de carne, que após homogeneização foi submetida ao processo de compressão e moldagem. Em seguida, foram realizados ensaios para determinação do peso médio, friabilidade e umidade residual, além da

avaliação da estabilidade física em amostras mantidas em temperatura ambiente (25°C - 30°C), sob refrigeração (5°C - 8°C) e em estufa (37°C - 40°C), durante 8 semanas. Ao final do estudo, para amostras mantidas nas diferentes condições, o peso médio dos biscoitos com PZQ puro variou de 8,7 a 8,98 g; a friabilidade, entre 0,011 a 0,023%; e a umidade entre 4,2 a 5,2%. Amostras contendo o PZQ nanoparticulado tiveram peso médio que variou de 8,7 a 9,18 g; friabilidade entre 0,049 e 0,067%; e umidade entre 7,7 e 10,9%. As características organolépticas foram mantidas ao longo do tempo para as amostras mantidas sob todas as condições. Para os autores os resultados foram considerados promissores e indicam que houve confiabilidade no processo de manipulação.

Silva *et al.* (2017) manipularam biscoitos veterinários contendo 250 mg de albendazol com objetivo de facilitar a adesão ao tratamento. Os biscoitos manipulados, foram analisados quanto o aspecto, a palatabilidade e o peso médio avaliados. Foram produzidos biscoitos com um peso médio de 12 g, que atende às especificações farmacopeicas para produtos de dose unitária, além de apresentarem um aspecto e sabor considerados adequados do ponto de vista farmacotécnico. Além dos biscoitos, as pastas orais têm boa aceitação por animais. Oliveira (2022) propôs a elaboração de uma pasta oral para uso veterinário obtida a partir de produtos de origem vegana, capaz de mascarar o gosto desagradável de insumos farmacêuticos ativos (IFAs) e de facilitar a adesão dos animais ao tratamento, especialmente, animais de companhia, como cachorros e gatos. A pasta foi produzida de acordo com as boas práticas de manipulação e com excipientes considerados seguros, dando origem a um veículo farmacêutico palatável e alternativo para uso veterinário. Em um trabalho semelhante, Corrêa (2021) relatou o desenvolvimento de uma formulação base de origem vegana para uso na transformação de formas farmacêuticas sólidas, como cápsulas e comprimidos, visando facilitar a administração em cães e gatos. Assim como Oliveira (2022), o autor objetivou promover a melhora da palatabilidade dos medicamentos, mascarando odor e sabor desagradáveis, garantindo boa estabilidade e a administração integral da dose prescrita. Finalizada a manipulação, foram realizados ensaios de estabilidade, nos quais os produtos foram aprovados segundo critérios pré-determinados pelos autores.

Pereira, Figueiredo e Tescarollo (2022) realizaram o delineamento farmacotécnico e o preparo de tabletes mastigáveis contendo ivermectina, visando uso na prevenção de parasitoses em animais. Os excipientes utilizados foram flavorizante de carne, sorbato de potássio, crospovidona e proteína de soja, além de uma mistura de propilenoglicol, BHT e acetato de tocoferol, na qual a ivermectina foi levigada. Após manipulação segundo procedimentos

farmacotécnicos, amostras dos tabletes mastigáveis foram submetidas à avaliação da qualidade, mediante realização dos ensaios de descrição (aspecto, cor e odor), dimensões, peso médio, umidade, doseamento e uniformidade de dose. Para os autores, a abordagem adotada durante o desenvolvimento do trabalho permitiu a construção de uma base científica para o desenvolvimento de tabletes mastigáveis destinados ao uso veterinário em escala magistral, além de oportunizar a seleção das melhores condições para a manipulação da forma farmacêutica proposta.

Outra formulação sólida oral que pode ser bem aceita por animais é o filme orodispersível (ODF). Brambati *et al.* (2021) desenvolveram e investigaram a qualidade e a sensibilidade antimicrobiana *in vitro* de ODFs contendo digluconato de clorexidina (CD) para uso como adjuvante na higiene bucal de cães, com o objetivo de padronizar uma formulação e a técnica de manipulação para o setor magistral. Três formulações de dispersões poliméricas foram preparadas para incorporação de CD (0,125, 0,25, 0,5% p/p) utilizando polímeros naturais isolados ou associados à polivinilpirrolidona (PVP) (0,5% p/p). A partir dos resultados dos testes realizados para determinação da aparência, espessura, peso médio, resistência à dobra, tempo de desintegração (água e tampão de saliva simulada), pH, umidade residual e sensibilidade antimicrobiana, a melhor formulação foi escolhida. As cepas padrão de *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Escherichia coli* e *Candida albicans* foram sensíveis aos ODFs preparados com gelatina e PVP e, contendo CD a 0,25% p/v. Para esta formulação, foram encontrados os valores de 33,9 mg para o peso médio; 62,4 µm para a espessura; 8,42 para o pH; 5,04% de umidade residual; tempo de desintegração de 13 e 20 segundos em água e tampão saliva simulado, respectivamente; e, resistência a dobra de 105 vezes. Para os autores, a formulação foi considerada potencialmente útil para o uso pretendido e pode ser facilmente preparada em farmácias magistrais.

Há relatos da manipulação de formulações líquidas orais destinadas ao uso veterinário, como suspensões e soluções. Carvalho *et al.* (2018a) prepararam e avaliaram a qualidade de suspensões orais reconstituídas contendo albendazol (12,5 mg/mL) e flavorizante de bacon para administração em cães. Diferentes proporções de carboximetilcelulose sódica (CMC-Na) foram empregadas como agente de suspensão. As suspensões reconstituídas foram caracterizadas quanto a aparência, pH, viscosidade, volume de sedimentação e tempo de reconstituição após 48 horas. Os melhores resultados foram obtidos para as formulações contendo 0,5% p/v do espessante. Foi obtida formulação com coloração branco leitosa, isenta de grumos e partículas em flutuação e sem formação de aglomerado rígido no fundo dos frascos. Os volumes de sedimento após 8 e 48 horas foram 96% e 24%, respectivamente. O tempo de redispersão da

formulação foi de 15 segundos e o pH, 5,5. Em um estudo semelhante, Carvalho *et al*. (2018b) obtiveram uma suspensão oral contendo furazolidona complexada com β-ciclodextina (60 mg/mL) com o objetivo de tratar a leishmaniose cutânea em cães. A formulação foi flavorizada com aroma de carne e CMC-Na a 0,5% p/v foi usada como espessante. Foi obtida formulação de cor amarela intensa, com odor característico, sem aglomerados rígidos e isenta de partículas em flutuação. O pH da formulação foi 5,94. De acordo com os autores, em ambos os casos as formulações são passíveis do preparo em farmácias magistrais.

Karlinski, Cruz e Colet (2016) prepararam uma formulação líquida palatável contendo metadona na concentração de 10 mg/mL para administração oral em cães, mediante a transformação de comprimidos de metadona. Foi preparada uma formulação contendo o IFA em uma solução de água purificada, sacarose e metilparabeno. Embora os autores tenham denominado a formulação de xarope, foi observada formação de sedimento na formulação, atribuída à presença dos excipientes dos comprimidos. Possivelmente houve a formação de uma suspensão, mas, no entanto, os autores não relataram a caracterização e a estabilidade da formulação obtida.

Finalmente, formulações veterinárias de uso tópico, como xampus e géis, podem ser manipuladas. Sidor e Paula (2021) propuseram o desenvolvimento farmacotécnico de uma formulação de xampu veterinário contendo óleo de borragem (*Borago officinalis*) com finalidade antipruriginosa para uso em cães acometidos por dermatite. Foram preparadas 25 formulações contendo diferentes tensoativos (lauril sulfosuccinato de sódio, alquilpoliglucosídeo, cocoamidopropil betaína e lauril poliglucosídeo), às quais o óleo de borragem foi adicionado a 3% v/v. Após preparo, foram avaliados os seguintes parâmetros de qualidade nas formulações: descrição, cor e odor (caracteres organolépticos), capacidade espumógena, viscosidade, pH e estresse térmico (aquecimento/resfriamento). Uma formulação foi considerada adequada por apresentar, segundo os autores, características desejáveis (odor leve; pH entre 5,5 e 6; viscosidade média a alta; e, estabilidade após os ciclos de aquecimento e resfriamento.

Cosendey, Nascimento e Franzini (2021) desenvolveram um xampu e um condicionador para uso veterinário, destinados à higiene e embelezamento de cães de pelagem clara. Foram desenvolvidas duas formulações de xampu com finalidade clareadora, empregando o dióxido de titânio ou outro branqueador óptico não definido. Os valores de pH de ambas as formulações foram compatíveis com o pH requerido para uso em cães (entre 5,5 e 7,5). Os xampus demonstraram eficácia na remoção da sujeira e observou-se que ambas as formulações

atenderam a finalidade pretendida, sendo observado efeito branqueador mais intenso para a formulação contendo dióxido de titânio, após análise visual. Contudo o condicionador foi preparado empregando base de álcool cetoestearílico, enriquecida com ativos com propriedades hidratantes e reparadoras, tais como glicerina, d-pantenol, queratina hidrolisada, óleo de amêndoas doce e silicone. As formulações foram analisadas quanto a capacidade de promover maciez aos pelos, sendo avaliado também o pH, que se mostrou ácido (5,5). Segundo os autores, a pelagem dos cães ficou mais macia, brilhante e fácil de pentear após o uso do condicionador.

Brambati *et al.* (2019) manipularam um xampu antisséptico contendo digluconato de clorexidina a 2% v/v para uso veterinário. Depois de manipulado, parâmetros de qualidade do xampu foram avaliados, a saber, aspecto, pH, viscosidade aparente, densidade relativa, sedimentação e formação de espuma. Foi obtido um xampu de cor amarelo claro, com aspecto viscoso, translúcido, sem impurezas e sujidades ou separação de fases, com odor característico. Foi notada formação de espuma densa e persistente. Os valores encontrados para a densidade relativa e a viscosidade foram 1,013 g/mL e 2348 cP, respectivamente. Enquanto o pH foi de 6,3, sendo considerado adequado para uso em cães, uma vez que formulações com pH entre 3 e 4 podem afetar a fisiologia da pele e causar reações alérgicas nos animais, sendo recomendado para esta população, produtos tópicos com pH na faixa de 5,5 a 7,7 (DLUJNEWSKY; JAVIER, 2014). No teste de estresse térmico, não foi observada a presença de partículas sedimentadas ou em flutuação. Para os autores, o xampu obtido apresentou parâmetros de qualidade aceitáveis, podendo ser preparado em escala magistral.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ascensão do mercado de produtos farmacêuticos destinados ao uso veterinário vem promovendo também a ampliação da demanda por serviços farmacêuticos relativos ao bem-estar e à saúde animal, com destaque para o cuidado com a saúde dos animais de companhia. Associado a isto, o farmacêutico tem ganhado espaço nessa área, o que evidencia o quão importante é participação desse profissional não somente para assegurar o sucesso e a segurança da farmacoterapia veterinária mas, também, no que diz respeito ao delineamento e preparo de produtos farmacêuticos em escala magistral. Os serviços farmacêuticos no âmbito da manipulação veterinária objetivam assegurar o preparo de medicamentos e de produtos de higiene e beleza com qualidade assegurada, garantindo a eficácia e a segurança dos animais, em concordância com as boas práticas de manipulação e que atendam a critérios de qualidade. No entanto, o número de trabalhos que apresentam relatos sobre a manipulação de produtos de

uso veterinário ainda é escasso. Para tal, a educação continuada e a oferta de conteúdos relacionados à manipulação veterinária durante a graduação em farmácia podem contribuir para uma formação sólida do profissional na área, tornando-o apto para atuar em todos os setores relacionados ao cuidado animal, inclusive, na pesquisa.

5 AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio financeiro e a concessão de bolsas de Iniciação Científica recebidos da Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES), nos Editais Universal nº 03/2021 e PICJr nº 09/2019.

6 REFERÊNCIAS

ALVES, M. C. C. **Desenvolvimento e caracterização de sistema de liberação controlada contendo Piriproxifem para controle das formas imaturas de *Haematobia irritans* em bovinos.** 2019. 74 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2019.

ANVISA (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA). Resolução da Diretoria Colegiada nº 67, de 8 de outubro de 2007. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, 9 out. 2007. Seção 1, p. 29.

ANVISA (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA). **Farmacopeia Brasileira**. 6. ed., vol. 1. Brasília: ANVISA, 2019, p. 545.

BEZERRA, T.; MACEDO FILHO, N. A.; SOLER, O. Regulatory frameworks and the role of the pharmacist in the veterinary drug market for companion animals: integrative review. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 4, e36411427604, p. 1-18, 2022a.

BRAMBATI, R. A. *et al.* Preparo de xampu contendo digluconato de clorexidina para uso veterinário. *In*: SEMANA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, 4, 2019, Alegre. **Anais da 4ª semana de ciências farmacêuticas: Inovação na prática farmacêutica**. Alegre: Universidade Federal do Espírito Santo, 2019, v. 4, p. 146-150.

BRAMBATI, R. A. *et al.* Orodispersible films containing chlorhexidine digluconate: physical characterization and microbiological *in vitro* analysis. *In:* BRAZILIAN POLYMER CONFERENCE, 16, 2021. **Proceedings of the 16th Brazilian Polymer Conference (16 ° CBPOL)**, Ouro Preto, Brasil, 2021, v. 16, p. 1-5.

CARVALHO, S. G. *et al*. Medicamentos veterinários de uso dermatológico tópico. *In*: VIANNA, U. R.; CARVALHO, J. O.; CARVALHO, J. R. **Tópicos especiais em ciência animal**. 6. ed. Alegre: Unicopy, 2017. p. 76-87.

CARVALHO, S. G. *et al.* Physical stability of oral reconstituted suspension containing albendazole for use in companion animals. *In:* IV CONGRESS BRAZILIAN ASSOCIATION OF PHARMACEUTICAL SCIENCES (ABCF). **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences,** v. 54, n. 2, p.131-131, 2018a.

CARVALHO, S. G. *et al.* Pharmaceutical development of cyclodextrin-based furazolidone oral reconstituted suspension for treatment of canine cutaneous leishmaniasis. *In:* IV CONGRESS BRAZILIAN ASSOCIATION OF PHARMACEUTICAL SCIENCES (ABCF). **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 54, n. 2, p.103-103, 2018b.

CERESIA, M. L. *et al*. The role and education of the veterinary pharmacist. **American Journal of Pharmaceutical Education**. v. 73, n. 1, p. 1-9, 2009.

CFF (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA). Resolução nº 572, de 25 de abril de 2013. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, 06 mai. 2013. Seção 1, p. 143.

CRFSP (CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DE SÃO PAULO). **Oportunidades e desafios da prática farmacêutica na manipulação de medicamentos de uso veterinário.** 2023. Disponível em: <http://www.crfsp.org.br/images/arquivos/manipulacao_veterinaria.pdf>. Acesso em: 05 jul. 2023.

COIMBRA, V. S. C. **Diferenças na toxicidade de medicamentos entre o homem e os animais de companhia**. 2019. 75 f. Dissertação (Mestrado integrado em ciências farmacêuticas) - Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2019.

CORRÊA, G. C. **Base vegana composta por insumos regionais para adaptação de formas farmacêuticas de uso veterinário**. 2021. 16 f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Farmácia) – Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2021.

COSENDEY, V. M. P.; NASCIMENTO, A. C. M.; FRANZINI, C. M. Desenvolvimento de cosméticos veterinários para higiene e beleza de cães de pelagem clara e análise macroscópica e microscópica dos fios. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 5, p. 51859-51870, 2021.

DIAS, K. L. F.; FREY, J. A.; MARQUEZ, O. C. As vantagens dos medicamentos manipulados x medicamentos industrializados. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 6, n. 12, p. 341-351, 2020.

DLUJNEWSKY, M.V.; JAVIER, H. Medición de pH en champús y jabones, nacionales e importados destinados al uso en perros disponibles en Venezuela. **Revista del Colegio del Médicos Veterinarios del Estado Lara**, v. 7, n. 1, p. 21-26, 2014.

FERREIRA, L. B. S. **Avaliação do uso de medicamentos magistrais veterinários**. 2021. 22f. Trabalho de conclusão (Graduação em Farmácia) - Faculdade de Farmácia, Universidade de Uberaba, Uberaba, 2021.

FRANKEL, G.; LOUIZOS, C. Five things every community pharmacist should know when dispensing for 4-legged patients. Canadian Pharmacists Journal, v. 149, n. 2, p. 99-106, 2016.

IKEDA, R. K. *et. al*. A farmácia magistral veterinária no Brasil: mercado em ascensão. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 11, p. 105792-10581, 2021.

IPB (INSTITUTO PET BRASIL). **Mercado pet brasileiro: como o amor pelos animais impulsiona os negócios**. São Paulo, 2022. Disponível em: <https://institutopetbrasil.com/fique-por-dentro/amor-pelos-animais-impulsiona-os-negocios/>. Acesso em: 20 jun. 2023

JESUS, L. F.; ANDRADE, D. F.; PAESE, K. Aspectos regulatórios na produção de medicamentos veterinários em escala magistral e industrial. **Infarma: Ciências Farmacêuticas**, v. 35, p. 14-28, 2023.

KARLINSKI, C. R.; CRUZ, F. S. F.; COLET, C. F. Formulação de metadona para uso via oral na medicina de pequenos animais. **Salão do Conhecimento**, v. 2, n. 2, p. 1-5, 2016.

KARRIKER, M.; WIEBE, V. Pharmacists in the veterinary education: bridging the gap. **The Journal of Veterinary Medical Education**, v. 33, n. 2, p. 248-252, 2006.

LIMA, L. P. *et al. Farmácia veterinária:* a *importância* do *profissional farmacêutico*. **Revista *Saúde* em *Foco***, v. 11, p. 1303-1320, *2019.*

LIMA, T. M. *et al*. Perspectivas da atuação do farmacêutico hospitalar no âmbito veterinário. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 3, n. 4, p. 10-17, 2021.

LIMBERGER, D. C. H. Manipulação veterinária e favorecimento da saúde única. **Journal Archives of Health**, v. 3, n. 2, p. 476-479, 2022.

MACDOWEL, A. *et al*. Veterinary pharmaceutics: an opportunity for interprofessional education in New Zealand? **Pharmaceutics**, v. 9, n. 3, p. 1-9, 2017.

MAPA (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO). Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, 22 abr. 2004. Seção 1, p. 1.

MAPA (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO). Instrução Normativa nº 11, de 8 de junho de 2005. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, 10 jun. 2005. Seção 1, p. 27-33.

MAPA (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO). Instrução normativa nº 41, de 4 de dezembro de 2014. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, 5 dez. 2014. Seção 1, p. 52.

OLIVEIRA, L. C. *et al*. Análise do perfil farmacoterapêutico de prescrições de uma farmácia magistral veterinária em Belém (PA). **Research, Society and Development**, v. 11, n. 5, e21411528011, p. 1-12, 2022.

OLIVEIRA, T. C. A. **Pasta veterinária para adaptação de formas farmacêuticas**. 2022. 21 f. Trabalho (Conclusão de Curso) - Graduação em Farmácia, Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2022.

PAIM, A. T. *et al.* A atuação do farmacêutico hospitalar veterinário em território brasileiro. **Revista Científica Internacional**, v. 3, n.2, p. 1-19, 2021.

PALUDETTI, L. A. **Manipulando biscoitos veterinários. Como facilitar o preparo em farmácias magistrais**. 2019. 12p. Disponível em: <https://idealequipamentos.com.br/wp-content/uploads/2019/02/E-book-Moldes-Veterin%C3%A1rios-rc1.pdf>. Acesso em: 05 jul. 2023.

PANONTIN, J. F.; OLIVEIRA, J. R. S. Formulações magistrais veterinárias tópicas e de via oral para o tratamento de alergias em cães. **Revista Científica de Medicina Veterinária.** n. 28, p. 1-14, 2017.

PAZINI, V. C. N. **Farmácia de manipulação veterinária: aplicabilidade, legislação pertinente e atuação do profissional farmacêutico no município de Ariquemes-RO**. 2018. 36f. Trabalho (Conclusão de Curso) - Graduação em Farmácia, Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Ariquemes, 2018.

PEREIRA, K. D.; CARDOSO, S. R. A. Farmácia de manipulação veterinária. **Psicologia e Saúde em Debate**, n. 4, n. l1, p. 68-68, 2018.

PEREIRA, J. C.; FIGUEIREDO, L. R.; TESCAROLLO, I. L. Ivermectina: desafios na produção de tabletes mastigáveis para tratamento de zoonoses parasitárias em animais domésticos. **Ensaios USF**, v. 6, n. 2, p. 22-32, 2022.

RAMINELLI, A. C. P. Parece, mas pode não ser. ***Revista* da A*ssociação* Nacional de Farmacêuticos *Magistrais***, v. 108, p. 18-19, 2016.

RAMOS, R. M. F.; GUIMARÃES, M. Desenvolvimento, fabricação e estudo de estabilidade de medicamentos veterinários inovadores na forma de biscoitos contendo praziquantel. *In:* JORNADA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE (UPM), 15, 2019, Higienópolis. **XV Jornada de Iniciação Científica e IX Mostra de Iniciação Tecnológica.** Higienópolis: Universidade Presbiteriana Mackenzie, 2019, v. 15, p. 1-24.

RICCA, M. L. M. Desenvolvimento de biscoitos veterinários contendo extrato de *Ginkgo biloba*. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 3, p. 5715-5744, 2020.

ROCHA NETO, O. P.; MELO, M. A. S.; ALVES, S. M. C. Marketing social aplicado a uma farmácia de manipulação veterinária. *In:* SEMINÁRIO DE ESTÁGIO SUPERVISIONADO, 3, 2016, Anápolis. Anais: **Seminário de estágio supervisionado do campus Anápolis de de Ciências Socioeconômicas e Humanas: as decisões nas políticas públicas nacionais, estaduais e institucionais com reflexos na formação profissional.** Anápolis: Universidade Estadual de Goiás, 2016, v. 3, p. 1-10.

RODRIGUES, A. S. *et al.* Suplemento alimentar para cães domésticos com queda de pelagem: novas abordagens na manipulação veterinária. *In:* MOSTRA DE INOVAÇÃO DE

TECNOLOGIA SÃO LUCAS, 6, 2022, Rondônia. **VI Mostra de inovação de tecnologia São Lucas.** Porto Velho: Centro Universitário São Lucas, Rondônia, 2022, v. 6, p. 1-3.

RODRIGUES, B. de F. dos R.; COSTA, V. P.; SOLER, O. Veterinary pharmacy and pharmaceutical services for companion animals: integrative review. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 4, e36511427678, p. 1-13, 2022.

SIDOR, D. S.; PAULA, D. de. Formulação de shampoo veterinário a base de óleo de *Borago officinalis*: avaliação da ação antipruriginosa em cães. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 7, p. 74783-74800, 2021.

SILVA, T. M. *et al.* Manipulação de biscoitos veterinários contendo 250 mg de albendazol. *In:* ENCONTRO LATINO AMERICANO DE PÓS-GRADUAÇÃO, 17, 2017, São José dos Campos. **XXI Encontro Latino Americano de Iniciação Científica, XVII Encontro Latino Americano de Pós-Graduação e VII Encontro de Iniciação à Docência.** São José dos Campos: Universidade do Vale do Paraíba, 2017, v. 15, p. 1-5.

THEBERGE, C. R.; SEHGAL, I. Bringing more veterinary pharmacy into the pharmacy curriculum. **American Journal of Pharmaceutical Education**, v. 80, n. 5, p. 1-2, 2016.

USP. UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. General Chapter <795> Pharmaceutical Compounding - Nonsterile Preparations. 2020.

WERNER, C. A. D. **Um perfil de prescrição magistral em cães e gatos na região metropolitana de Belém**. 2021. 48 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária), Universidade Federal Rural da Amazônia, Belém, 2021.

Capítulo 14

Prevalência de genes de resistência a antimicrobianos em dejetos da pecuária leiteira do Brasil

Mateus Rodrigues Alves [1]
Enrico Mariano Fioresi Lacerda [2]
Nicolly Soares Ferreira [3]
Monique Vargas de Gouvêa [4]
Mariana Drummond Costa Ignacchiti [5]
Juliana Alves Resende [6]

[1] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: mateusrodriguesalves002@gmail.com
[2] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: marianoenrico91@gmail.com
[3] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: ni.colly_ferreira@hotmail.com
[4] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: moniquegouvea88@gmail.com
[5] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: mariana.ignacchiti@ufes.br
[6] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: juliana.resende@ufes.br

1 INTRODUÇÃO

A pecuária leiteira é uma atividade importante em todo o mundo, fornecendo leite e derivados para consumo humano. No entanto, essa atividade também apresenta desafios em relação à saúde animal e à produção de alimentos seguros. Um desses desafios é a resistência aos antimicrobianos (RAM), que é um problema crescente em todo o mundo e pode ser exacerbado pelo uso excessivo e inadequado desses medicamentos na pecuária leiteira (XU *et al.*, 2022).

Os antimicrobianos são amplamente utilizados na pecuária leiteira para prevenir e tratar doenças, mas o uso excessivo e inadequado desses medicamentos pode levar ao desenvolvimento e disseminação de Genes de Resistência a Antimicrobianos (GRA) em animais e no ambiente. A presença desses GRA em dejetos da pecuária leiteira pode representar risco para a saúde pública, pois pode contribuir para a disseminação de bactérias resistentes a antimicrobianos em humanos (MOLINERI *et al.*, 2021).

Atualmente, muitos estudos têm avaliado a prevalência de GRA em dejetos da pecuária leiteira em diferentes regiões do mundo. Esses estudos mostraram que os GRA são comuns em dejetos da pecuária leiteira e que a presença desses genes pode variar dependendo das práticas de manejo e do uso de antimicrobianos em diferentes sistemas de produção (NASCIMENTO *et al.*, 2023). Além disso, esses GRA podem ser transferidos horizontalmente entre diferentes espécies bacterianas, incluindo aquelas que habitam o trato gastrointestinal dos animais e as que estão presentes no ambiente (DARBY *et al.*, 2023).

A disseminação de GRA em dejetos da pecuária leiteira pode ser favorecida pelo armazenamento inadequado e pelo uso de dejetos como fertilizante em áreas agrícolas. Isso pode levar a contaminação do solo e da água e aumentar o risco de disseminação de bactérias resistentes a antimicrobianos em diferentes ambientes (TANG *et al.*, 2023). Dessa forma, é importante monitorar e controlar o uso de antimicrobianos na pecuária leiteira, a fim de minimizar a disseminação de GRA em dejetos da pecuária leiteira e prevenir o risco de ocorrência de infecções resistentes a essas drogas em humanos (FURLAN *et al*., 2020). Este capítulo tem como objetivo descrever a prevalência de GRA em dejetos da pecuária leiteira, bem como as implicações dessa prevalência para a Saúde Única e as possíveis estratégias para controlar a disseminação desses genes.

2 RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS

Os agentes antimicrobianos são medicamentos empregados no combate a infecções de origem bacteriana. Esses compostos químicos possuem características específicas que lhes conferem a capacidade de impedir o crescimento e a reprodução de bactérias, visando ao controle do desenvolvimento bacteriano e a erradicação da infecção. A atividade dos antimicrobianos pode ser classificada como bactericida, quando resulta na morte das bactérias, ou bacteriostática, quando inibe o crescimento e a multiplicação desses microrganismos (BOOTH; MCDONALDO, 1992; SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017).

A atividade bactericida dos agentes antimicrobianos é frequentemente mediada pela interferência nos processos metabólicos essenciais das bactérias, como inibição da síntese de proteínas, danos à membrana plasmática, a inibição da formação da parede celular bacteriana ou da síntese do material genético. Por outro lado, as drogas bacteriostáticas atuam inibindo o crescimento e a multiplicação, impedindo sua disseminação. Esses antimicrobianos geralmente interferem na síntese de proteínas bacterianas ou na replicação do material genético, dificultando a proliferação bacteriana e permitindo que o sistema imunológico do hospedeiro elimine efetivamente a infecção (FRIERI; KUMAR; BOUTIN, 2017; MUNITA; ARIAS, 2016). A Figura 1 ilustra os principais mecanismos de ação e as classes dos antimicrobianos mais utilizados.

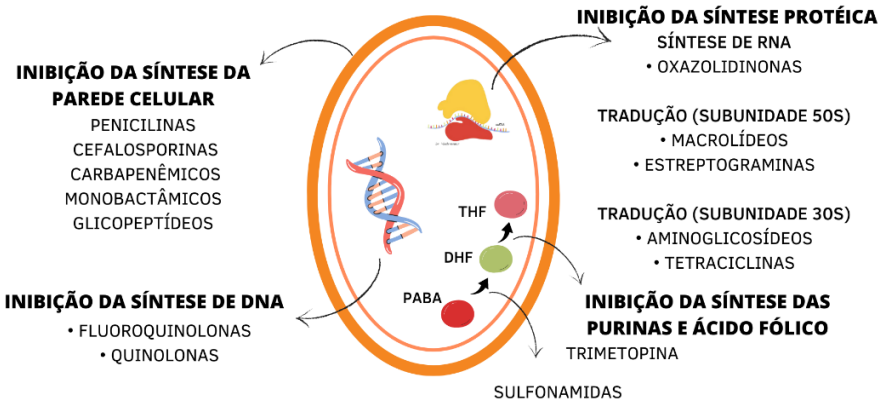


Figura 1 - Principais mecanismos de ação e as classes dos antimicrobianos.
Fonte: Adaptado de Tortora, Funke e Case (2016)

As bactérias podem se tornar resistentes aos antimicrobianos devido à presença de GRA em seu material genético. Esses GRA conferem às bactérias a capacidade de sobreviverem e se multiplicarem mesmo na presença desses agentes antimicrobianos. Esse fenômeno pode surgir devido à capacidade de adaptação e evolução das bactérias (PRESTINACI; PEZZOTTI; PANTOSTI, 2015).

As bactérias possuem grande capacidade de se adaptar e evoluir ao longo do tempo. Bactérias possuem uma taxa de reprodução exponencial e podem sofrer mutações genéticas aleatórias durante o processo de replicação do DNA. Essas mutações podem conferir vantagens seletivas às bactérias, permitindo que elas sobrevivam em presença de agentes antimicrobianos. Além disso, as bactérias têm a capacidade de transferir GRA entre si por meio de processos de transferência horizontal de genes (THG). Essa transferência pode ocorrer através da conjugação, em que há a transferência direta de material genético entre duas bactérias, ou por meio da transdução e transformação, em que o material genético é transferido por meio de vírus bacterianos ou absorvido do ambiente, respectivamente. Esses mecanismos de transferência de GRA facilitam a disseminação da resistência entre diferentes espécies bacterianas (BENNETT, 2008; NIKAIDO, 2009).

Uma vez que as bactérias adquirem os GRA, esses genes podem ser expressos, permitindo que as bactérias produzam proteínas ou enzimas ou bombas de efluxo que interferem na ação dos antimicrobianos (VALMORBIDA, 2021). Van Hoek *et al*. (2015) destacam a existência de diversos mecanismos que conferem resistência a uma ou várias classes de antimicrobianos em células bacterianas. Conforme apresentado na Figura 2, esses mecanismos podem ser agrupados em cinco categorias amplas: (1) redução do acúmulo do antimicrobiano no interior da célula, seja por meio de diminuição da permeabilidade celular e/ou ativo efluxo do antimicrobiano para fora da célula bacteriana; (2) modificação ou degradação enzimática do antimicrobiano; (3) aquisição de vias metabólicas alternativas às inibidas pelo antimicrobiano; (4) modificação ou proteção do alvo do antimicrobiano; e (5) superprodução do alvo mimetizado. Estes mecanismos proporcionam às bactérias uma capacidade de resistência frente ao tratamento antimicrobiano, tornando-se uma preocupação crescente na saúde pública (TORTORA; FUNKE; CASE, 2016; VAN HOEK *et al.* 2015).

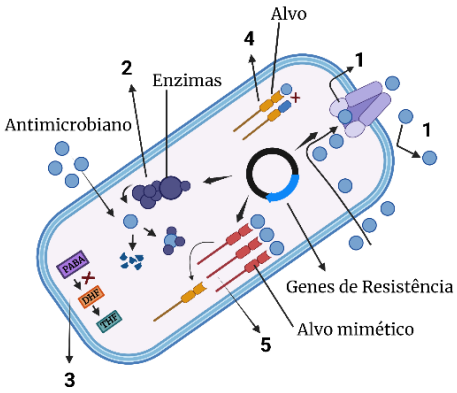


Figura 2 – Mecanismos que conferem resistência a uma ou várias classes de antimicrobianos em células bacterianas.
Fonte: Adaptado de Tortora, Funke e Case (2016) e Van Hoek *et al.* (2015)

De forma geral, quando um antimicrobiano é utilizado, as bactérias sensíveis a ele são eliminadas ou tem seu crescimento inibido. No entanto, as bactérias que possuem GRA tem maior probabilidade de sobreviver e se multiplicar, transmitindo esses genes para as gerações subsequentes. Com o tempo, a população bacteriana pode se tornar predominantemente resistente, limitando a eficácia do antimicrobiano utilizado inicialmente (POLIANCIUC *et al*., 2020).

É importante ressaltar que a RAM é um processo natural e antigo que ocorre devido à capacidade das bactérias de se adaptarem ao ambiente. No entanto, diferentes fatores impulsionam o aumento da prevalência de patógenos que apresentam GRA, tais como: prescrição inadequada de agentes antimicrobianos, o uso indiscriminado de antimicrobianos em animais de criação e pelas instituições de saúde, a THG, a falta de medidas de higiene e controle de infecção na pecuária e na saúde, a mobilidade humana e a escassez de novos antimicrobianos (MACGOWAN; MACNAUGHTON, 2017; YELIN; KISHONY, 2018). A medida que uma bactéria desenvolve resistência aos agentes antimicrobianos disponíveis comercialmente, a necessidade de introdução de novos antimicrobianos se torna mais urgente (SERWECIŃSKA, 2020).

3 PECUÁRIA LEITEIRA COMO FONTE DE GENES DE RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS

O leite é um produto de alto valor nutricional, fonte de proteínas, cálcio, fósforo, gorduras e açúcares, essencial ao crescimento, desenvolvimento e manutenção da saúde. Por este fator, nos últimos anos, tem sido crescente a preocupação com sua qualidade e origem. O Brasil figura entre os maiores produtores mundiais de leite, ocupando, no ano de 2023, a 3ª posição no ranking, com produção estimada em 34,8 milhões de toneladas (MAPA, 2023).

Em um estudo prospectivo conduzido por Tomazi e Santos (2020), foi realizado uma análise detalhada do tratamento e consumo de antimicrobianos para o controle da mastite em rebanhos leiteiros no Brasil. De acordo com os resultados, os aminoglicosídeos foram os antimicrobianos mais amplamente utilizados nas aplicações intramamárias, seguidos pela combinação de tetraciclina, aminoglicosídeo e polipeptídeo. Entre os antimicrobianos administrados sistemicamente, as fluoroquinolonas foram as mais utilizadas, seguidas pela penicilina e pela combinação de sulfonamida e pirimidina. Além disso, observou-se o uso frequente de terapia de combinação, ou seja, a associação de antimicrobianos administrados tanto por via intramamária quanto sistêmica, em aproximadamente 64,3% dos tratamentos em

vacas. Outro estudo, conduzido por Benedito *et al.* (2017), constatou, após a análise de fichas de animais atendidos em um hospital veterinário, que drogas como penicilinas, tetraciclinas e sulfametoxazol associado com trimetoprima foram os mais prescritos para o tratamento de bovinos.

É importante ressaltar que o uso de antimicrobianos, tanto em animais quanto em humanos, está aumentando em escala global. Estimativas indicam que até 2030 o consumo dessas substâncias em bovinos, frangos e suínos poderá aumentar em cerca de 67% (VAN BOECKEL *et al*., 2015). No entanto, é importante salientar que essas substâncias podem ser excretadas no ambiente sem sofrer alterações ou serem apenas parcialmente metabolizadas. Uma proporção significativa, variando de 40% a 90% (dependendo da classe de drogas), da dose de antimicrobiano administrada é excretada nas fezes e na urina na forma original do composto (forma ativa), podendo eventualmente atingir o meio ambiente e contaminar solos, corpos d'água, plantas, entre outros ecossistemas (POLIANCIUC *et al*., 2020). Desta forma, o uso de grandes quantidades de agentes antimicrobianos na pecuária pode levar à contaminação do agroecossistema por meio da aplicação de esterco contaminado nas terras agrícolas como fertilizante e irrigação das lavouras com águas residuais, entre outros (POLIANCIUC *et al*., 2020; TANNUS, 2017). No entanto, vale destacar que a estabilidade e eficácia dos antimicrobianos no meio ambiente dependem de suas propriedades físico-químicas, tipos de solo, condições climáticas e outros fatores ambientais (CYCOŃ; MROZIK; PIOTROWSKA-SEGET, 2019). A Figura 3 representa fatores predisponentes para a RAM neste ambiente e a seleção de GRA.

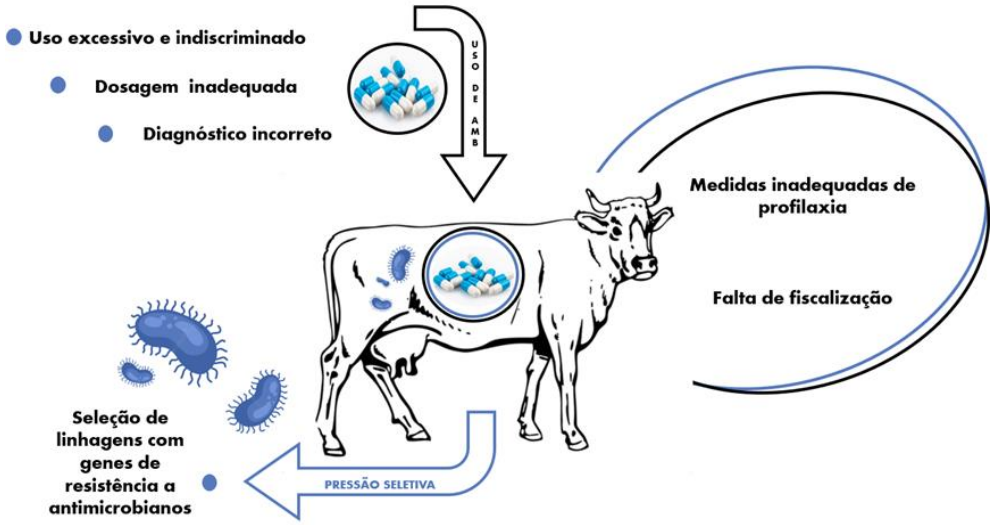


Figura 3 – Uso de antimicrobianos na pecuária leiteira e ocorrência da resistência bacteriana em dejetos bovinos.
Fonte: Adaptado de Sharma *et al.* (2018)

Uma vez no ambiente, esses resíduos de antimicrobianos têm o potencial de entrar no solo e nos ecossistemas aquáticos por meio dos dejetos animais, resultando em pressão seletiva sobre as populações bacterianas presentes. A pressão seletiva exercida pelos antimicrobianos é um fenômeno pelo qual esses medicamentos favorecem a sobrevivência e a multiplicação de bactérias resistentes em detrimento das suscetíveis (POLIANCIUC *et al*., 2020).

O fenômeno de THG é um dos principais mecanismos responsáveis pela disseminação de GRA, pois possibilita a transmissão da resistência de uma bactéria patogênica doadora para uma bactéria comensal receptora. Esse fenômeno explica a ocorrência de genes codificadores de RAM de importância clínica em microrganismos de origem ambiental, clínica e alimentar (BRIGULLA; WACKERNAGEL, 2010; THOMAS; NIELSEN, 2005). Genes adquiridos horizontalmente podem conferir vantagens seletivas para a célula receptora que está sob constante pressão seletiva, resultando na permanência desta característica na população microbiana (TENOVER, 2006). Alguns estudos demonstram que a THG no trato intestinal é 25 vezes maior do que no ambiente (WANG *et al.*, 2021).

4 PREVALÊNCIA DE GENES DE RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS EM DEJETOS DA PECUÁRIA LEITEIRA

A prevalência de GRA provenientes de dejetos bovinos no ambiente, é uma importante questão de saúde pública, uma vez que esses genes podem persistir no ambiente por longos períodos (LIMA; DOMINGUES; SILVA, 2020). Em geral, as concentrações de GRA em dejetos de gado são maiores do que em dejetos humanos, e em solo adubado, os níveis de GRA podem ser 28.000 vezes maiores em comparação com solo não adubado (HE *et al*., 2020). O uso de esterco bovino como fertilizante em áreas agrícolas não fornece apenas nutrientes e matéria orgânica, mas também facilita a disseminação de microrganismos que podem ser benéficos ou prejudiciais ao ambiente e impactar indiretamente na saúde humana e animal (WANG *et al*., 2020). Além dos nutrientes, o esterco bovino contém cádmio, cobalto, cobre, chumbo, manganês, níquel, zinco e selênio, metais pesados que podem exercer pressão seletiva contínua sob as bactérias presentes nesta biomassa, contribuindo para a permanência dos GRAs na população microbiana (LIMA; DOMINGUES; SILVA, 2020).

O estudo conduzido por Knapp *et al.* (2011) investigou a associação entre metais pesados e a abundância relativa de GRA no solo. Os pesquisadores observaram que o gene *tetM* estava fortemente correlacionado com as condições de presença de metais pesados no solo, indicando que esse gene é especialmente influenciado por tais condições. No mesmo estudo,

foram avaliados os genes *bla CTX-M, bla OXA, ermB* e *ermF* e sua relação com os níveis de cobre no solo e todos eles correlacionam-se positivamente com o metal. Segundo os autores, esses resultados corroboram pesquisas anteriores, sugerindo que a existência de metais pesados pode favorecer as células bacterianas na disseminação de GRA.

A relação entre o uso intensivo de antimicrobianos na pecuária e a disseminação de GRA tem sido amplamente documentada na literatura científica. Diversos estudos demonstram a presença de GRA em fazendas de pecuária leiteira, destacando a prevalência desses genes nesse tipo de atividade agropecuária (FURLAN *et al*., 2020; FURLAN; STEHLING, 2018).

Benites *et al*. (2021) investigaram a ocorrência de genes de resistência *blaZ* (60%), *femA* (75,4%), *aacA-aphD* (50%), *femB* (75,4%), *mecA* (8,3%) em 57 linhagens de *Staphylococcus* spp. isoladas de bovinos com mastite clínica. Ainda neste estudo, os autores identificaram o gene $mecA_{lga251}$ em *Staphylococcus equorum* isolado de bovino com mastite bovina, no entanto sua expressão não foi observada. O gene $mecA_{lga251}$, homólogo do gene *mecA*, confere resistência a quase todos os antimicrobianos β-lactâmicos. A presença deste gene é de elevada importância, uma vez que eles conferem resistência aos principais agentes antimicrobianos utilizados tanto na saúde humana quanto animal. Destaca-se ainda que a maioria dos genes que expressam β-lactamases estão localizados em plasmídeo e transposons, fator que facilita a disseminação desta resistência para outras bactérias (DARBY *et al*., 2023).

Furlan *et al*. (2020) relataram a presença de 23 GRA, bem como a detecção de 12 elementos móveis contendo esses genes (plasmídeos e transposons) em amostras fecais de bezerros e vacas leiteiras. Observou-se uma maior prevalência de GRA nas fezes dos bezerros, enquanto a detecção de elementos móveis foi mais pronunciada nas fezes das vacas leiteiras.

O gene *sul1* é frequentemente encontrado em estrumes, solo adubado com esterco, solos agrícolas e não agrícolas, águas residuais e superficiais, evidenciando sua alta transmissibilidade (LIMA; DOMINGUES; SILVA, 2020). Além disso, a família de genes *tet* é relatada como uma das mais abundantes em esterco animal, com aumento significativo em sua detecção quando o solo é adubado com esterco bovino (WICHMANN *et al*., 2014).

Oliveira *et al*. (2022) avaliaram um total de 321 amostras de leite de vacas com mastite subclínica, sendo identificados 72 isolados. Este trabalho investigou a presença de GRA nestes isolados e revelou prevalência de resistência múltipla (83,4% dos isolados) em um rebanho do nordeste brasileiro. O gene *tetM* foi identificado em 43,0%, seguido por *tetL* (31,9%) e *blaZ* (26,3%). Cerca de 5,5% dos isolados apresentaram os três genes simultaneamente.

A Tabela 1 oferece uma visão dos GRA investigados em dejetos provenientes da pecuária leiteira brasileira, detalhando os grupos de antimicrobianos aos quais esses genes conferem resistência, além de fornecer informações sobre a localização. Observa-se a presença de genes relacionados a produção de enzimas do tipo β-lactamases, que conferem resistência aos antimicrobianos betalactâmicos (*blaCTX-M, blaCMY, blaGIM, mexA e blaSHV*), genes relacinados a bomba de efluxo (*tetA, tetB, tetC, mefAE, clmA e floR*), enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (*aac, aad, ant e aph*), genes que codificam resistência mediada por plasmídeo às quinolonas (*qnr, aac(6')-Ib-cr, QepAB e OqxAB*), além de genes que conferem resistência a sulfonamidas através da associação de enzimas que fazem alteração do metabólito essencial (*sul1, sul2, sul3*).

Tabela 1 - Genes de resistência avaliados em dejetos da pecuária leiteira no Brasil (continua).

Classe dos antimicrobianos	Genes	Localização do rebanho*	Referências
Aminoglicosídeos	*aac(6')-Iaa, aadA1, aph(4)-Ia, aac(3)-IV, aph(6)-Id, aph(3'')-Ib, aadA2, aac(3)-Iia, aac(6')-Ib3, aac(3)-IId*	-	Rodrigues *et al*. (2019)
	aac(6')-Ib, aac(3')-IIa, aac(3')-Ia, aac(6')-Ih, aph(3')- VI, aph(3')-Ia, ant(2'')-Ia, aadA	SP	Furlan *et al*. (2020)
β-lactâmicos	*mecA e mecA LGA251, blaZ, femA, femB, aac A- aphD*	MG	Benites *et al*. (2021)
	mecA, $mecA_{lga251}$	MG	Borges *et al*. (2019)
	blaZ	PI	Oliveira *et al*. (2022)
	bla_{SHV}, bla_{CMY}, bla_{PER}, bla_{VEB}, $bla_{CTX\text{-}M\text{-}like}$ *(groups 1, 2, 8, and 9)*, $bla_{OXA\text{-}1\text{-}like}$, $bla_{OXA\text{-}48\text{-}like}$, bla_{GES}, bla_{KPC}, bla_{VIM}, bla_{GIM}, bla_{SIM}, bla_{IMP}, bla_{SPM}, bla_{NDM}	SP	Furlan *et al*. (2020)
Fenicóis	*floR, cmlA*	SP	Furlan *et al*. (2020)
	floR, catA1	-	Rodrigues *et al*. (2019)
	floR, catA2, cm1A	SP, BA, MG e GO	Nóbrega *et al*. (2021)

Tabela 1 - Genes de resistência avaliados em dejetos da pecuária leiteira no Brasil (conclusão).

Classe dos antimicrobianos	Genes	Localização do rebanho	Referências
Fluorquinolona	*qepA, oqxA, oqxB, qnrA, qnrB, qnrS*	SP	Furlan *et al.* (2020)
	qnrB, qnrS, aac(6')-Ib	SP, BA, MG e GO	Nóbrega *et al.* (2021)
Glicopeptídeos	*vanA, vanB, vanC1, vanC2/3*	SP	Furlan *et al.* (2020)
	vanA, vanB	PI	Oliveira *et al.* (2022)
Macrolídeos	*ermA, ermB, ermC, mefAE*	MG	Furlan *et al.* (2020)
Polimixinas	*mcr-1, mcr-2, mcr-3, mcr-4, mcr-5*	SP	Furlan *et al.* (2020)
Sulfonamidas	*sul*	-	Rodrigues *et al.* (2019)
	sul1, sul2, sul3	SP	Furlan *et al.* (2020)
Tetraciclinas	*tetA, tetB, tetC, tetD, tetE, tetG, tetM*	SP	Furlan *et al.* (2020)
	tetL, tetM, tetO	PI	Oliveira *et al.* (2022)
	tetA, tetB, tetC, tetD, tetG	SP, BA, MG e GO	Nóbrega *et al.* (2021)

*Localização dos rebanhos: SP – São Paulo; MG – Minas Gerais; PI – Piauí; BA – Bahia; GO – Goiás; - não citado.
Fonte: Os autores

5 IMPACTOS DA DISSEMINAÇÃO DE GENES DE RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS EM DEJETOS DA PECUÁRIA LEITEIRA

Observa-se que a disseminação de GRA representa uma ameaça global à saúde única. Dessa forma, os GRA podem ser transferidos horizontalmente entre diferentes espécies bacterianas, aumentando a diversidade genética e a disseminação da resistência. Isso torna mais difícil o controle e o tratamento de infecções bacterianas, uma vez que os antimicrobianos utilizados anteriormente podem se tornar ineficazes (RABELLO *et al.*, 2020; TANG *et al.*,

2023). A RAM é um problema global e emergente, visto que este fenômeno natural é intensificado pela pressão seletiva gerada pelo uso incorreto e doses subterapêuticas de drogas antimicrobianas, que ameaça a terapêutica antimicrobiana com o desenvolvimento de patógenos multirresistentes (SHARMA *et al*., 2018).

De acordo com Prates *et al.* (2020), estima-se que a RAM acarrete custo anual de cerca de 4 a 5 bilhões de dólares nos Estados Unidos. Isso acontece, pois a terapia ineficaz devido à RAM resulta em consultas adicionais, realização de novos exames e prescrições de medicamentos adicionais, além do risco de hospitalização e ocupação de leitos hospitalares. Esses custos adicionais representam um desafio econômico e operacional para os sistemas de saúde. Além disso, atualmente, infecções causadas por microrganismos multirresistentes resultam em aproximadamente 700 mil óbitos anuais em todo o mundo, representando ônus socioeconômico significativo.

Além disso, existe a preocupação de que os GRAs presentes nos dejetos da pecuária leiteira possam ser transferidos para bactérias patogênicas que podem infectar os seres humanos, através do consumo de água ou alimentos contaminados, especialmente em alimentos crus ou pouco processados. Este problema levanta preocupações em segurança alimentar, pois existe a possibilidade de contaminação das lavouras agrícolas por patógenos de origem alimentar, a partir da fertirrigação de fertilizantes a base de dejetos animais nas lavouras (RESENDE; SILVA; DINIZ, 2020).

Em um estudo realizado por Cerqueira *et al.* (2019), foi investigada a distribuição de GRA em campos agrícolas e plantações, afim de avaliar a presença de microrganismos resistentes aos antimicrobianos no solo e em plantações fertilizadas com dejetos animais. Os resultados revelaram a presença do gene *blaTEM* em bactérias pertencentes tanto ao solo, como aos vegetais. Ainda, estudo realizado por Fanton (2021), foi observado nas amostras de hortaliças adubadas com dejetos bovinos a presença de microrganismos resistentes a pelo menos um antibiótico. Vale destacar que a falta de saneamento e práticas de higiene aumentam as chances de contaminação e que indivíduos imunocomprometidos são particularmente mais suscetíveis a infecções de veiculação alimentar (RESENDE; SILVA; DINIZ, 2020).

Com o objetivo de examinar as consequências do uso agrícola de fertilizantes à base de esterco, Graham *et al.* (2016) conduziram uma análise de amostras de solo abrangendo os últimos 100 anos. Os resultados desse estudo revelaram que a fertilização do solo com esterco resultou em um aumento dos níveis de GRA, como bla_{TEM}, bla_{SHV} e bla_{OXA}, que estão associados à resistência a β-lactâmicos, especialmente na década de 1970. O estudo demonstra que exatamente nesse período, surgiram os primeiros relatos desses genes em isolados clínicos

de hospitais. Essa associação sugere que os GRA detectados no solo podem refletir disseminação mais ampla na sociedade humana, tanto em ambientes hospitalares quanto na comunidade em geral.

6 ESTRATÉGIAS PARA REDUÇÃO DA DISSEMINAÇÃO DE GENES DE RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS NA PECUÁRIA LEITEIRA

A mitigação dos impactos da disseminação de GRA em dejetos da pecuária leiteira requer uma abordagem multidisciplinar e integrada. É fundamental implementar medidas de controle e prevenção, como a adoção de práticas adequadas de higiene e manejo, a promoção do uso responsável de antimicrobianos e a implementação de sistemas de vigilância epidemiológica para monitorar a prevalência e a disseminação da RAM (KASIMANICKAM; KASIMANICKAM; KASIMANICKAM, 2021). No Quadro 1 são apresentadas as principais estratégias que podem reduzir a disseminação de GRA na pecuária leiteira.

A prescrição adequada de antimicrobianos com base em resultados de exames de antibiograma e em conformidade com as recomendações de médicos veterinários desempenha um papel fundamental na contenção da disseminação de GRA na pecuária leiteira. Ao seguir o tempo e as dosagens adequadas, é possível garantir o uso apropriado dos medicamentos, evitando o surgimento e a propagação de GRA. Além disso, o monitoramento rigoroso do fornecimento e uso de antimicrobianos é essencial para avaliar os benefícios terapêuticos e limitar a comercialização e prescrição indiscriminada desses agentes. Essas medidas de controle contribuem para a obtenção de diagnósticos precisos e promovem uma prática terapêutica de qualidade, minimizando os riscos de seleção e disseminação de GRA (ECONOMOU; GOUSIA, 2015; MEGID; RIBEIRO; PAES, 2016; PALMA; TILOCCA; RONCADA, 2020).

Quadro 1 - Estratégias para redução da disseminação de genes de resistência a antimicrobianos na pecuária leiteira.

Estratégia	Descrição
Uso racional de antimicrobianos	Promover o uso prudente de antimicrobianos na pecuária leiteira, limitando sua aplicação apenas quando necessário e seguindo as diretrizes estabelecidas por autoridades regulatórias e profissionais da saúde.
Monitoramento da resistência	Realizar monitoramento regular da resistência aos antimicrobianos na pecuária leiteira, por meio de testes laboratoriais, para identificar a presença de genes de resistência e sua disseminação.
Melhoria das práticas de higiene	Implementar medidas de higiene rigorosas nas instalações de produção leiteira, incluindo limpeza adequada, desinfecção e prevenção da contaminação cruzada, a fim de reduzir a disseminação de microrganismos resistentes.
Implementação de programas de vacinação	Adotar programas de vacinação adequados para a prevenção de doenças infecciosas em bovinos leiteiros, reduzindo assim a necessidade de uso de antimicrobianos para tratamento dessas enfermidades.
Boas práticas de manejo	Implementar boas práticas de manejo, incluindo o manejo adequado de dejetos animais, a fim de minimizar a contaminação ambiental e reduzir o potencial de disseminação de genes de resistência.

Fonte: Andreotti e Nicodemo (2004), FAO; IDF (2013), Kasimanickam; Kasimanickam e Kasimanickam (2021).

Outro aspecto de grande importância é o tratamento adequado dos dejetos provenientes da pecuária leiteira. A correta gestão desses resíduos desempenha um papel importante na proteção do meio ambiente. Devido à possibilidade de conterem resíduos de drogas antimicrobianas excretados pelos animais, os dejetos devem ser manejados de forma a minimizar o contato direto com o solo e a água (ALEGBELEYE; SANT'ANA, 2020).

Além das estratégias mencionadas, outras medidas como a introdução de medicamentos fitoterápicos, prebióticos e probióticos, desempenham um papel significativo na redução do uso indiscriminado de antimicrobianos na pecuária leiteira (ANDREOTTI; NICODEMO, 2004)

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pecuária leiteira desempenha um papel fundamental na garantia da produção de alimentos em escala global. No entanto, enfrenta desafios significativos relacionados a RAM. A utilização inadequada e excessiva de agentes antimicrobianos tem contribuído para o surgimento e disseminação de GRA em animais e no ambiente. A propagação desses genes nos dejetos provenientes da pecuária leiteira pode ser facilitada por meio de práticas inadequadas

de armazenamento e utilização desses resíduos como fertilizantes em áreas agrícolas. Isso acarreta na contaminação do solo e da água, aumentando substancialmente o risco de disseminação de bactérias resistentes em diversos ambientes.

No entanto, a implementação de medidas de controle na produção leiteira de maneira integrada e contínua, que envolva todos os participantes da cadeia produtiva, associado a respaldos políticos regulatórios além de programas de controle, pode ser uma estratégia possível para enfrentar, de forma eficaz, o crescente desafio da RAM. Dessa forma, é possível garantir a sustentabilidade na produção da pecuária leiteira e a segurança dos alimentos comercializados. Ademais, a conscientização e a educação dos produtores de leite e dos profissionais envolvidos na cadeia produtiva são essenciais para garantir a compreensão dos riscos associados à disseminação de RGA e a importância de práticas sustentáveis na pecuária leiteira.

Diante desse cenário, é imprescindível refletir sobre a necessidade de um uso controlado e racional de antimicrobianos, adotando uma abordagem baseada no conceito de Saúde Única, que reconhece a interconexão entre a saúde humana, animal e ambiental. Para mitigar os impactos decorrentes da disseminação de GRA e reduzir a incidência de RAM na pecuária leiteira, é fundamental implementar estratégias integradas e contínuas. Além disso, a conscientização tanto dos produtores quanto dos consumidores acerca dos riscos associados ao uso excessivo de antimicrobianos desempenha papel crucial nesse contexto.

É de suma importância compreender que a RAM não reconhece fronteiras, em termos humanos, animais ou geográficos. Portanto, a adoção de medidas abrangentes e coordenadas em nível global é o desafio. Por meio da cooperação entre os setores da saúde humana, veterinária e ambiental, é possível trabalhar em conjunto para preservar a eficácia dos antimicrobianos, assegurar a segurança alimentar e proteger o meio ambiente. Somente por meio de uma abordagem holística e a participação ativa de todas as partes interessadas, será possível combater efetivamente a RAM e garantir um futuro sustentável para a pecuária leiteira e para a saúde em geral.

8 AGRADECIMENTOS

A Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo – FAPES, Edital FAPES nº 03/2021 – Universal (TO nº 428/2021); Edital PDPG (Programa de Desenvolvimento da Pós-Graduação – PDPG) através do projeto “Consolidação dos Programas de Pós-Graduação

– parcerias estratégicas no estado na área de Ciências Agrárias do Estado do Espírito Santo – Medicina Veterinária" (TO nº 137/2021); Edital nº 04/2022 Programa de Apoio aos Programas de Pós-Graduação Capixaba Emergentes (PROAPEM) (TO nº 378/2022); Edital FAPES nº 06/2021 Bolsa Pesquisador Capixaba – BPC (TO nº 326/2022)

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio, código de financiamento 001.

9 REFERÊNCIAS

ALEGBELEYE, O. O.; SANT'ANA, A. S. Manure-borne pathogens as an important source of water contamination: an update on the dynamics of pathogen survival/transport as well as practical risk mitigation strategies. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 227, p. 1-20, 2020.

ANDREOTTI, R.; NICODEMO, M. L. F. **Uso de antimicrobianos na produção de bovinos e desenvolvimento de resistência**. Campo Grande: Embrapa Gado de Corte, 2004. 50p.

BENEDITO, G. S. *et al*. Incidência de medicação sem prescrição em um hospital veterinário na cidade de Umuarama, Paraná, no período entre 2011 e 2015. **Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública**, v. 5, n. 2, p. 140-157. 2017

BENITES, N. R. *et al*. Genotypic evaluation of antimicrobial resistance in *Staphylococcus* spp. isolated from bovine clinical mastitis. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 73, n. 2, p. 302-310, 2021.

BENNETT, P. M. Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. **British Journal of Pharmacology**, v. 153, p. 347-357, 2008.

BOOTH, N. H.; MCDONALDO, L. E. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. 1216p.

BORGES, L. F. F. *et al*. Uso da PCR para detecção dos genes *mecA e mecA LGA251* em *Staphylococcus aureus* isolados de leite mastítico no Norte de Minas Gerais. *In:* III SIMPÓSIO DE ENGENHARIA DE ALIMENTOS: INTERDISCIPLINARIDADE E INOVAÇÃO NA ENGENHARIA DE ALIMENTOS, 2019. **Anais SIMEALI III Simpósio de Engenharia de Alimentos.** Montes Claros: Biblioteca Universitária do ICA/UFMG, 2019. p. 844-849, 2019.

BRIGULLA, M.; WACKERNAGEL, W. Molecular aspects of gene transfer and foreign DNA acquisition in prokaryotes with regard to safety issues. **Applied Microbiology Biotechnology**, v. 86, p. 1027-1041, 2010.

CERQUEIRA, F. *et al.* Antibiotic resistance gene distribution in agricultural fields and crops. A soil-to-food analysis. **Environmental Research**, v. 177, p. 1-9, 2019.

CYCOŃ, M.; MROZIK, A.; PIOTROWSKA-SEGET, Z. Antibiotics in the soil environment—degradation and their impact on microbial activity and diversity. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 1-45, 2019.

DARBY, E. M. *et al*. Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. **Nature Reviews Microbiology**, v. 21, p. 280-295, 2023.

ECONOMOU, V.; GOUSIA, P. Agriculture and food animals as a source of antimicrobial-resistant bacteria. **Infection and Drug Resistance**, v. 8 p. 49-61, 2015.

FANTON, E. A. S. **Prevalência de cepas resistentes a antibióticos no solo, água, e vegetais, sob influência de dejetos de animais**. 2021. 67 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Ambiental) - Programa de Pós-Graduação em Engenharia Ambiental, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Francisco Beltrão, 2021.

FAO (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION); IDF (INTERNATIONAL DAIRY FEDERATION). **Guia de boas práticas na pecuária de leite. Produção e saúde animal diretrizes**. 2013. Disponível em: < https://www.fao.org/3/ba0027pt/ba0027pt.pdf>. Acesso em: 2 jun 2023.

FRIERI, M.; KUMAR, K.; BOUTIN, A. Antibiotic resistance. **The Journal of Infection and Public Health**, v. 10, p. 369-378, 2017.

FURLAN, J. P. R. *et al*. Fecal cultivable aerobic microbiota of dairy cows and calves acting as reservoir of clinically relevant antimicrobial resistance genes. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 51, p. 1377-1382, 2020.

FURLAN, J. P. R.; STEHLING, E. G. Detection of β-lactamase encoding genes in feces, soil and water from a Brazilian pig farm. **Environmental Monitoring and Assessment**, v. 190, n. 76, p. 1-7, 2018.

GRAHAM, D. W. *et al*. Appearance of β-lactam resistance genes in agricultural soils and clinical isolates over the 20(th) century. **Scientific Reports**, v. 6, p. 1-8, 2016.

HE, Y. *et al.* Antibiotic resistance genes from livestock waste: occurrence, dissemination, and treatment. **NPJ Clean Water**, v. 4, p. 1-11, 2020.

KASIMANICKAM, V.; KASIMANICKAM, M.; KASIMANICKAM, R. Antibiotics use in food animal production: escalation of antimicrobial resistance: where are we now in combating AMR? **Medical Sciences**, v. 9, n. 14, p. 1-13, 2021.

KNAPP, C. W. *et al*. Antibiotic resistance gene abundances correlate with metal and geochemical conditions in archived scottish soils. **Plos One**, v. 6, n. 11, p. 1-6, 2011.

LIMA, T; DOMINGUES, S; SILVA, G. J. Manure as a potential hotspot for antibiotic resistance dissemination by horizontal gene transfer events. **Veterinary Sciences**, v. 7, n. 110, p. 1-21, 2020.

MACGOWAN, A.; MACNAUGHTON, E. Antibiotic resistance. **Medicine**, v. 45, n. 10, p. 622-628, 2017.

MAPA (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO). **Mapa do leite**. Brasília, DF, 2023. Disponível em: https://www.gov.br/agricultura/pt br/assuntos/producao-animal/mapa-doleite#:~:text=O%20Brasil%20%C3%A9%20o%20terceiro,de%204%20milh%C3%B5es%20de%20pessoas. Acesso em: 03 jun 2023.

MEGID, J.; RIBEIRO, M. G.; PAES, A. C. **Doenças infecciosas em animais de produção e companhia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. 1272p.

MOLINERI, A. I. *et al*. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis: systematic review and meta-analysis. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 188, n. 105261, p. 1-10, 2021.

MUNITA, J. M.; ARIAS, C. A. Mechanisms of antibiotic resistance. **Microbiology Spectrum**, v. 4, n. 2, p. 1-24, 2016.

NASCIMENTO, G. R. S do *et al*. Resistência antimicrobiana em *Staphylococcus sp.* causadores de mastite bovina–revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 1, p. 4375-4391, 2023.

NIKAIDO, H. Multidrug resistance in bacteria. **Annual Review of Biochemistry**, v. 78, p. 119-146, 2009.

NÓBREGA, D. B. *et al.* Molecular characterization of antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae* isolated from Brazilian dairy herds. **Journal of Dairy Science**, v. 104, n. 6, p. 7210-7224, 2021.

OLIVEIRA, R. P. de *et al*. Bovine mastitis in northeastern Brazil: occurrence of emergent bacteria and their phenotypic and genotypic profile of antimicrobial resistance. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 85, p. 1-6. 2022.

PALMA, E.; TILOCCA, B.; RONCADA, P. Antimicrobial resistance in veterinary medicine: an overview. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 6, p. 1-21, 2020.

POLIANCIUC, S. I. *et al.* Antibiotics in the environment: causes and consequences. **Medicine and Pharmacy Reports**, v. 93, n. 3, p. 231-240, 2020.

PRATES, F. I. R. *et al*. Agravos provocados pela resistência bacteriana: um problema de saúde pública mundial. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 32, n. 2, p. 131-138, 2020.

PRESTINACI, F.; PEZZOTTI, P.; PANTOSTI, A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. **Pathogens and Global Health**, v. 109, n. 7, p. 309-318, 2015.

RABELLO, R. F. *et al*. Antimicrobial resistance in farm animals in Brazil: an update overview. **Animals**, v. 10, n. 4, p. 1-43, 2020.

RESENDE, J. A.; SILVA, V. L.; DINIZ, C. G. Aquatic environments in the one health context: modulating the antimicrobial resistance phenomenon. **Acta Limnologica Brasiliensia**, v. 32, p. 1-10. 2020.

RODRIGUES, G. L. *et al*. Epidemiological analysis of the antimicrobial resistance genes distribution of *Salmonella Typhimurium* in Brazil. **Higiene Alimentar**, v. 33, n. 288/289, p. 3613-3617, 2019.

SERWECIŃSKA, L. Antimicrobials and antibiotic-resistant bacteria: a risk to the environment and to public health. **Water**, v. 12, n. 3313, p. 1-17, 2020.

SHARMA, C. *et al*. Antimicrobial resistance: its surveillance, impact, and alternative management strategies in dairy animals. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 4, p. 1-27, 2018.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIAK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. 972p.

TANG, M. *et al.* Effects of different composting methods on antibiotic-resistant bacteria, antibiotic resistance genes, and microbial diversity in dairy cattle manures. **Journal of Dairy Science**, v. 106, n. 1, p. 257-273, 2023.

TANNUS, M. M. Poluição ambiental causada por fármacos para usos humanos e veterinários. **Revista Acadêmica Oswaldo Cruz**, v. 4, n. 15, p. 1-14, 2017.

TENOVER, F. C. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. **The American Journal of Medicine**, v. 34, n. 5, p. 3-10, 2006.

THOMAS, C. M.; NIELSEN, K. M. Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria. **Nature Reviews Microbiology**, v. 3, p. 711– 721, 2005.

TOMAZI, T.; SANTOS, M. V. Antimicrobial use for treatment of clinical mastitis in dairy herds from Brazil and its association with herd-level descriptors. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 176, p. 1-8, 2020.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016. 964p.

VALMORBIDA, M. K. **Caracterização de *Staphyloccocus aureus* em relação à resistência e virulência de estirpes isoladas de leite bovino mastítico**. 2021. 33 f. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Agropecuária) - Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Agropecuária, Universidade Estadual de São Paulo, São Paulo, 2021.

VAN BOECKEL, T. P. *et al*. Global trends in antimicrobial use in food animals. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 18, p. 5649-5654, 2015.

VAN HOEK, A. H. A. M. *et al*. Molecular characteristics of extended-spectrum cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae from humans in the community. **Plos One**, v. 10, n. 6, p. 1-12, 2015.

WANG, F. *et al.* Fifteen-year application of manure and chemical fertilizers differently impacts soil args and microbial community structure. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, n. 62, p. 1-14, 2020.

WANG, W. *et al*. The occurrence of antibiotic resistance genes in the microbiota of yak, beef and dairy cattle characterized by a metagenomic approach. **The Journal of Antibiotics**, v. 74, n. 8, p. 508–518, 2021.

WICHMANN, F. *et al.* Diverse antibiotic resistance genes in dairy cow manure. **MBio**, v. 5, n. 2, p. 1-9, 2014.

XU, C. *et al*. A review of current bacterial resistance to antibiotics in food animals. **Frontiers in Microbiology**, v. 13, n. 822689, p. 1-16, 2022.

YELIN, I.; KISHONY, R. Antibiotic resistance. **Cell**, v. 172, n. 5, p. 1136-1136, 2018.

Capítulo 15

Importância da suplementação com selênio e vitamina E no tratamento de bovinos com hematúria enzoótica

Carlos Alberto Moreira Junior [1]
Louisiane de Carvalho Nunes [2]

[1] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: carlosamj_moreira@outlook.com
[2] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: louisiane.nunes@ufes.br

1 INTRODUÇÃO

O Brasil possui o maior rebanho bovino comercial do mundo com 224,6 milhões de cabeças sendo a produção leiteira anual de 35,3 bilhões de litros de leite. A região Sudeste é a segunda maior produtora (IBGE, 2021) e o Espírito Santo se destaca com a produção de 415 milhões de litros de leite por ano. A região sul do Espírito Santo equivale a 39,5% da produção de leite do estado o que proporciona a renda familiar dos produtores rurais da região (IBGE, 2019; INCAPER, 2022).

Todavia, muitas enfermidades, incluindo as intoxicações por plantas, podem interferir com a produção leiteira, seja de forma direta ou indireta (MÉNDEZ; RIET-CORREA, 2001). No Espírito Santo, a planta que mais causa quadros tóxicos em bovinos é *Pteridium* sp., conhecida popularmente como samambaia. Na microrregião do Caparaó, região Sul, há alta prevalência de hematúria enzoótica bovina (HEB), uma das formas clínicas da intoxicação por esta planta (SILVA *et al*., 2009).

A HEB não possui tratamento e a hematúria crônica e intermitente ocasiona sérios prejuízos aos produtores (TOKARNIA *et al*., 2012). Neste sentido, a alternativa da suplementação alimentar com selênio e vitamina E pode ser viável (LANNA NETA, 2018; LATORRE *et al*., 2011; LATORRE *et al*., 2014).

O selênio (Se) é um micromineral utilizado para a melhora da fertilidade, desenvolvimento corporal e na prevenção de doenças em bovinos (SILVA, 2015). Contudo, o limite entre os níveis de exigência e de toxidez é muito baixo (GIERUS, 2007). Por outro lado, a vitamina E, um importante antioxidante, tem sua ação muito ligada ao Se e podem interferir na melhora da reprodução, produção animal e na manutenção da sanidade (LIMA; DOMINGUES, 2007).

Diante do exposto e, ainda, por haver pouca literatura disponível, objetivou-se realizar uma revisão de literatura sobre a importância da suplementação com selênio associado à vitamina E em bovinos com hematúria enzoótica.

2 INTOXICAÇÃO DE BOVINOS POR *Pteridium* sp.

2.1 *Pteridium* sp.

Pteridium se refere a um gênero de plantas pertencentes inicialmente à família Polipodiceae, a qual era representada apenas por uma espécie, *Pteridium aquilinum*. Esta se

dividia em duas subespécies, as quais possuíam diversas variedades (ALONSO-AMELOT, 1999). Entretanto, após estudos moleculares e morfométricos desenvolvidos por Thomson (2000), o gênero passou a pertencer à família Dennstaedtiaceae tendo o reconhecimento de espécies que anteriormente foram tidas como variedades de *Pteridium aquilinum.* Além disso, estudos recentes mostram a complexidade taxonômica da classificação do gênero devido à diversidade de exemplares existentes (SCHWARTSBURD; MORAES; LOPES-MATTOS, 2014).

As plantas do gênero *Pteridium* são consideradas cosmopolitas e estão presentes em todos os continentes, com exceção a regiões de clima excessivamente seco ou frio (SCHWARTSBURD; YAÑEZ; PRADO, 2018; TRYON, 1941). Sua bem-sucedida disseminação pelo mundo relaciona-se ao processo de desmatamento, iniciado pelo homem na fase neolítica, com a abertura de áreas para a criação de animais, plantação de lavouras e outras atividades de subsistência (CRUZ; BRACARENSE, 2004).

As espécies de *Pteridium* descritas de ocorrência na América do Sul, de acordo com a classificação proposta por Der *et al.* (2009), são *Pteridium aracnoideum* (Kaulf) Maxon e *Pteridium caudatum* (L.) Maxom (YAÑEZ; MARQUEZ; MORBELLI, 2016). Há relatos também da ocorrência de *Pteridium sculentum* (SCHWARTSBURD; YAÑEZ; PRADO, 2018).

No Brasil, as plantas pertencentes ao gênero *Pteridium* são conhecidas popularmente como “samambaia”, “samambaia do campo”, “samambaia-das-taperas”, “pluma” e “feto” variando de uma região para outra (OLIVEIRA *et al*., 2018; TOKARNIA *et al*., 2012). Elas ocorrem em praticamente todos os estados e estão presentes em regiões montanhosas e serranas, que vão do sul da Bahia ao Rio Grande do Sul, incluindo o Espírito Santo (SILVA *et al*., 2009), e regiões de clima quente e de topografia plana como a Amazônia (TOKARNIA *et al*., 2012).

Por conter em toda sua estrutura princípios ativos considerados tóxicos para animais e seres humanos, sendo o rizoma considerado a parte mais tóxica, seguido da brotação e plantas adultas, as samambaias representam potenciais riscos às atividades pecuárias (TOKARNIA *et al*., 2012) e à saúde pública (CRUZ; BACARENSE, 2004).

2.1.2 Princípios tóxicos

Diversos compostos ativos estão presentes nas estruturas vegetativas da samambaia, como glicosídeos cianogênicos, antagonistas da tiamina, taninos, flavonoides, ácido químico,

pterosinas e pterosídeos (TOURCHI-ROUDSARI, 2014). Dentre esses, os que se tem maior conhecimento da toxicidade em animais pecuários são ptaquilosídeo e tiaminase (TOKARNIA *et al*., 2012).

As intoxicações em ruminantes, sobretudo na espécie bovina, pelo composto bioativo norsesquiterpeno denominado ptaquilosídeo, são frequentes. Seus efeitos estão ligados a ações anti-hematopoéticas, ao desenvolvimento de neoplasias em diferentes sistemas do organismo (MÉNDEZ; RIET-CORREA, 2001), além de efeitos imunossupressores pela redução da citotoxidade de células NK, pertencentes ao sistema imune inato, predispondo o organismo a infecções e neoplasias (LATORRE *et al*., 2011).

Por outro lado, as tiaminases presentes na samambaia são as tiaminases I e II (RIBEIRO; SOTO-BLANCO, 2020), as quais, por mecanismo de reações de hidrólise, têm a capacidade de promover a inibição da tiamina (vitamina B1) (HANES; KRAFT; BEGLEY, 2007). Diante disso, os quadros clínicos observados são relacionados ao sistema nervoso, ocorrendo principalmente em monogástricos como equinos e suínos. Os ruminantes, por possuírem microbiota ruminal capaz de produzir satisfatoriamente a tiamina, possuem baixa sensibilidade a este tipo de intoxicação (TOKARNIA *et al*., 2012).

2.1.3 Quadros de intoxicação por *Pteridium* sp. em bovinos

As intoxicações por samambaia em bovinos são comumente relatadas após ingestão das plantas presentes nas pastagens, principalmente em situações de brotação após queimadas ou roçagem, condições de alta taxa de lotação animal e escassez de forragem devido aos períodos de estiagem (MÉNDEZ; RIET-CORREA, 2001). Inicialmente os bovinos ingerem a planta, devido à fome, porém mesmo quando interrompido a motivação inicial, alguns animais continuam a ingeri-la, sendo esse comportamento justificado pela possível deficiência de fibra na dieta do animal e também ao desenvolvimento do vício a ingestão da planta (MARÇAL *et al*., 2002; TOKARNIA *et al*. 2012).

Em decorrência da quantidade de ingestão diária e do tempo de ingestão da samambaia, são observadas diferentes formas clínicas da intoxicação em bovinos jovens e adultos (OLIVEIRA *et al*., 2018). Segundo Méndez e Riet-correa (2001), é possível identificar o desenvolvimento de três formas da intoxicação pela planta; a saber: uma de curso agudo, denominada “síndrome hemorrágica aguda”, e duas de curso crônico, quais sejam, “hematúria enzoótica bovina (HEB)” e outra associada ao desenvolvimento de neoplasias no trato alimentar superior (TAS).

Estima-se que para o desenvolvimento da síndrome hemorrágica aguda a ingestão diária de samambaia supere a quantidade de 10 g/Kg de peso vivo no interstício de poucas semanas. Todavia, a ingestão de quantidades inferiores a 10 g/Kg de peso vivo de planta por dia, durante um ou mais anos, pode desencadear quadros de hematúria enzoótica bovina. Ademais, nos quadros de neoplasias do trato digestivo superior acredita-se que a quantidade diária ingerida seja menor do que as que levam ao quadro de HEB, porém, por períodos mais longos, além da possível associação ao vírus da papilomatose bovina (DIAS *et al*., 2012; SOUSA *et al*., 2014; TOKARNIA *et al*., 2012).

Nos quadros de síndrome hemorrágica aguda, a média de idade dos bovinos acometidos é de dois anos, porém pode ocorrer em bezerros e animais com mais idade (FURLAN *et al*., 2014; MARÇAL *et al*., 2002; TOKARNIA *et al*., 2012). A intoxicação é caracterizada por apresentar alta mortalidade e letalidade (ANJOS *et al*., 2008). Como sinais clínicos são observados cansaço, letargia, fraqueza, febre alta (entre 41 a 42ºC), mucosas hipocoradas, presença de petéquias em mucosas e pele, epistaxe (FURLAN *et al*., 2014), além de sangramentos espontâneos em pele decorrente a picadas de ectoparasitas (OLIVEIRA *et al*., 2018). Contudo, também são relatados distúrbios entéricos que cursam com diarreia sanguinolenta e, com a progressão do quadro, pode-se observar dispneia, taquicardia, evolução para decúbito e óbito de uma a duas semanas após o aparecimento dos sinais clínicos (FURLAN *et al*., 2014; MARÇAL *et al*., 2002; MÉNDEZ; RIET-CORREA, 2001).

A forma crônica da intoxicação por samambaia denominada hematúria enzoótica bovina caracteriza-se pela presença de sangue na urina dos bovinos, associada ou não a lesões neoplásicas na vesícula urinária (RIBEIRO; SOTO-BLANCO, 2020). A intoxicação atinge bovinos com faixa etária superior a 2 anos e não possui predisposição sexual (TOKARNIA *et al*., 2012). É frequentemente relatada em vacas de leite (LANNA NETA, 2018; MÉNDEZ; RIET-CORREA, 2001; SILVA *et al*., 2009) e apresenta letalidade de aproximadamente 100% (GAVA *et al*., 2002).

Segundo Tokarnia *et al*. (2012), a ação carcinogênica do ptaquilosídeo presente na samambaia é capaz de desenvolver nódulos na vesícula urinária de diferentes diâmetros variando de milímetros a centímetros, podendo apresentar aspecto de couve-flor de coloração amarelada, esbranquiçada ou avermelhadas, sendo esses responsáveis pela hematúria. Por outro lado, em casos de origem não neoplásica observa-se associação da hematúria com proliferação capilar, ectasias e congestão presentes na vesícula urinária (SILVA *et al*., 2012; SILVA *et al*., 2013).

Assim, o principal sinal clínico observado em casos de HEB é a hematúria, a qual, segundo Méndez e Riet-Correa (2001), pode apresentar-se de forma intermitente ou contínua. Com isso, a presença de hemácias na urina lhe confere uma coloração avermelhada, todavia, há a possibilidade de não haver alteração na coloração da urina macroscopicamente a despeito de, na avaliação microscópica, ser verificada a presença de hemácias, condição denominada de microhematúria (RIBEIRO; SOTO-BLANCO, 2020).

Com a evolução clínica da HEB, os bovinos podem apresentar outros sinais clínicos como emagrecimento progressivo, mucosas hipocoradas, redução do desempenho produtivo, anemia intensa e caquexia, podendo vir a óbito meses ou anos após o surgimento dos sinais clínicos (RADOSTITS *et al*., 2007; TOKARNIA *et al*., 2012).

Na necropsia, as alterações macroscópicas observadas são palidez geral em vísceras, presença de conteúdo avermelhado e coágulos sanguíneos na vesícula urinária, além de parede espessada com presenças de hematomas (MÉNDEZ; RIET-CORREA, 2001). No exame histopatológico, essas diferentes formações presentes na vesícula urinária, tem sido diagnosticadas como diferentes tipos de processos neoplásicos de origem epitelial e mesenquimal, podendo ocorrer vários tipos no mesmo animal, além de reações inflamatórias e anaplasia (SILVA *et al*., 2012; TOKARNIA *et al*., 2012).

O segundo quadro clínico de curso crônico da intoxicação por samambaia em bovinos está ligado à ocorrência de neoplasias no TAS em função dos efeitos carninógenos de biocompostos da planta, além da possível associação com o vírus da papilomatose bovina (SOUTO *et al*., 2006; TOKARNIA *et al*., 2012). Este fato é sustentado pela alta incidência de neoplasias no TAS em bovinos criados em pastagens com elevada presença da planta, sendo a ocorrência desse tipo e localização de neoplasias bastante raras em animais criados em regiões livres da planta (LUCENA *et al*., 2011; TOKARNIA *et al*., 2012).

A forma de intoxicação com ocorrência de neoplasias no TAS pode ser observada o ano todo, ocorrendo em animais com idade mais avançada (MÉNDEZ; RIET-CORREA, 2001), em torno de 3 a 13 anos (SOUTO *et al*., 2006). Segundo Tokarnia *et al*. (2012), a evolução clínica dos bovinos acometidos por esse quadro é crônica podendo levar de meses a anos, sendo a letalidade de 100% dos animais acometidos.

As manifestações clínicas dos quadros de neoplasias no TAS estão diretamente relacionadas ao local de desenvolvimento dos processos neoplásicos, sendo os mais frequentemente observados a tosse, o emagrecimento progressivo, dificuldade de deglutição, regurgitação, halitose, atonia ruminal, timpanismo crônico e diarreias em estágios avançados

(MÉNDEZ; RIET-CORREA, 2001; OLIVEIRA *et al*., 2018; SOUTO *et al*., 2006; TOKARNIA *et al*., 2012).

Na necropsia, os tumores do TAS são observados na cavidade oral, na base da língua, esôfago e entrada do rúmen, podendo ocorrer em mais de um lugar simultaneamente. Além disso, há a possibilidade de metástase para linfonodos regionais e outros órgãos (LUCENA *et al*., 2011). Macroscopicamente, apresentam-se em formas de massas infiltrativas, múltiplas de coloração amarelada a acinzentada, às vezes ulceradas, podendo estar associadas a papilomas (TOKARNIA *et al*., 2012). No exame histopatológico, a principal neoplasia observada são os carcinomas de células escamosas (LUCENA *et al*., 2011; PESSOA *et al*., 2019).

2.1.4 Diagnóstico e tratamento

Para o estabelecimento do diagnóstico da intoxicação por *Pteridium* sp., seja na forma aguda ou crônica, é necessário fundamentar-se nos aspectos epidemiológicos, clínicos, clínicos-laboratoriais e anatomopatológicos (ANJOS *et al*., 2008; CARVALHO, 2009; MÉNDEZ; RIET-CORREA, 2001; TOKARNIA; DÖBEREINER; CANELLA, 1967; TOKARNIA *et al*., 2012). Contudo, é importante realizar o diagnóstico diferencial, com a exclusão de outras doenças que cursam com quadros clínicos semelhantes aos apresentados na intoxicação (TOKARNIA *et al*., 2012).

Em quadros da síndrome hemorrágica aguda são considerados diagnósticos diferenciais enfermidades que cursem com quadros de diáteses ou síndromes hemorrágicas, como por exemplo, a pasteurelose pneumônica e septicêmica (ANJOS *et al*., 2008), carbúnculo hemático, acidentes ofídicos botrópicos e envenenamentos cumarínicos (TOKARNIA *et al*., 2012). Em casos de HEB, doenças que manifestem hematúria ou mesmo hemoglobinúria como babesiose, leptospirose e hemoglobinúria bacilar são apontadas como importantes diagnósticos diferenciais (TOKARNIA; DÖBEREINER; CANELLA, 1967). Por fim, para o diagnóstico diferencial da forma clínica de neoplasias do TAS, devem-se levar em consideração enfermidades como actinobacilose e tuberculose além da presença de corpo entranho em região de faringe (TOKARNIA *et al*., 2012).

No que se refere ao tratamento dos casos de intoxicação por *Pteridium* sp., ainda não há terapias específicas descritas na literatura, sendo encontradas apenas terapias paliativas, que dependendo do estágio clínico do animal, cursam com o insucesso (MÉNDEZ; RIET-CORREA, 2001).

Entretanto, em estudo feito por Latorre *et al*. (2011), verificou-se por meio da suplementação com Se em camundongos, a reversão total e prevenção dos efeitos tóxicos causados pela ingestão de *Pteridium*. Além disso, estes mesmos autores em estudos posteriores, mostraram aumento da atividade citotóxica de células NK de bovinos quando suplementados com selênio e vitamina E, comprovando os efeitos imunoestimulatórios da suplementação. Esse fato é sustentado devido ao papel central das células NK no combate a células infectadas e tumorais no organismo e na mediação de respostas imunes adaptativas. Com isso, sugere-se que bovinos suplementados com Se e vitamina E são menos susceptíveis à infecções e desenvolvimento de neoplasias (LATORRE *et al*., 2014).

2.1.5 Controle e prevenção

Devido aos elevados prejuízos acarretados a bovinocultura nacional associado a ausência de terapias clínicas totalmente eficientes, sabe-se que a melhor alternativa para evitar os danos gerados pela intoxicação por *Pteridium* sp. aos animais fundamenta-se na adoção de medidas de controle e profilaxia (PESSOA *et al*., 2019).

As samambaias são plantas altamente invasivas e a adoção de práticas agronômicas que visem a melhoria da fertilidade e acidez do solo como a aração e calagem, além da utilização de herbicidas em períodos estratégicos, são meios descritos que viabilizam a eliminação lenta das plantas nas pastagens (MÉNDEZ; RIET-CORREA, 2001; PESSOA *et al*., 2019). Caso não for possível essas práticas, recomenda-se o arrancamento da planta e ou a construção de cercas que restrinjam o acesso dos animais (CARVALHO, 2009; MARÇAL *et al*., 2002).

Oliveira *et al*. (2018) recomendaram que quando for feita a retirada dos animais de pastagens amplamente infestadas por samambaia para áreas livres da planta, os mesmos devem ser mantidos em locais reservados por três a cinco dias antes de serem introduzidos em novas pastagens. Esse isolamento é recomendado para reduzir os propágulos da samambaia presentes na superfície corporal e trato gastrointestinal dos animais, diminuindo assim a possibilidade de contaminação do novo pasto. Todavia, em algumas regiões, essas práticas se mostram economicamente inviáveis, não surtindo impactos positivos em animais que apresentam sinais clínicos da intoxicação (GALVÃO *et al*., 2012).

Dessa forma, manter os animais bem nutridos com pastagens de boa qualidade e correta suplementação mineral são fatores fundamentais para manutenção da saúde e redução da possibilidade de intoxicação por plantas tóxicas. Para isso, a formação e o correto manejo de

pastagens, com corretas taxas de lotação animal por área aliados a cuidados culturais, devem ser instaurados (MARÇAL, 2003; TOKARNIA *et al*., 2012).

Na última década alguns estudos têm sido desenvolvidos no sentido de utilizar a suplementação alimentar, mineral e vitamínica na prevenção dos quadros tóxicos causados pelo ptaquilosideo. Latorre *et al*. (2011) demonstraram que o ptaquilosideo causa efeitos imunossupressivos e que o Se pode tanto prevenir como reverter estes efeitos. Por outro lado, a vitamina E quando associada ao Se age como importante oxidante na proteção da membrana celular contra a ação dos radicais livres (LIMA; DOMINGUES, 2007). Assim, o uso da suplementação mineral e vitamínica pode ser uma alternativa viável na prevenção da HEB (OLIVEIRA, 2021).

2.2 SELÊNIO

A descoberta do microelemento Se é datada do ano de 1817 na Suécia, nas minas de Gripsholm, pelo químico Jons Jacob Berzelius. Ao utilizarem uma perita de ferro proveniente das minas de Falum, verificaram a ocorrência de um precipitado de cor avermelhada que nas primeiras análises químicas sugeriram presença do elemento Telúrio. Mais tarde, em novos testes laboratoriais, constatou-se que se tratava de um novo elemento (TROFAST, 2011). Pela semelhança ao telúrio, cujo nome origina do latim “Tellus” que significa terra, Berzelius nomeou o novo elemento de “selene” palavra grega cujo significado é lua (BOYD, 2011).

O Se é um componente natural da crosta terrestre, distribuído de forma desuniforme nos diversos tipos de solos. Suas concentrações variam de 0,01 – 2 mg/Kg e, alguns locais as concentrações ultrapassam 2 mg/Kg, o que faz com que existam solos ricos, moderados e pobres em relação a presença do microelemento em sua composição (PRAUCHNER, 2014).

O Se encontra-se biodisponível em condições naturais sob formas orgânicas e inorgânicas. Nos solos estão presentes quatro formas inorgânicas: selenato, selenito, selênio elementar e seleneto. As formas orgânicas de Se como a seleniometionina (SeMet) e seleniocisteína (SeCis), são obtidas por plantas que absorvem as formas inorgânicas do solo as convertendo em orgânicas, os selenioaminoácidos (GIERUS, 2007; PRAUCHNER,2014).

No interstício de muitos anos, o interesse biológico e o conceito que predominavam sobre o Se giravam em torno de sua toxidez. A partir do ano de 1957, com desenvolvimento de pesquisas nas quais foram observadas a prevenção de necrose hepática em ratas e de diátese exsudativa em frangos, por meio da suplementação com Se, foi constatada a importância

biológica do elemento para os animais, tornando-se um importante e atrativo campo de pesquisa (UNDERWOOD; SUTTLE, 1999).

Contudo, o papel bioquímico e a importância da ingestão do Se ficaram claros a partir de 1973, após constatarem que o microelemento era um importante componente estrutural da enzima antioxidante glutationa peroxidase (FLOHE; GUNZLER; SCHOCK, 1973), sendo esta responsável por reger um importante sistema de combate a radicais livres do organismo animal (UNDERWOOD; SUTTLE, 1999).

2.2.1 Importância do selênio para os bovinos

Os minerais de forma geral são considerados essenciais para a saúde, eficiência produtiva e reprodutiva dos animais, exercendo importantes papeis nas funções metabólicas do organismo. Estes encontram-se distribuídos no organismo em pequenas concentrações, variando entre um tecido e outro. Decorrente da necessidade e quantidade requerida pelo organismo, os minerais são classificados em macro e microminerais (SILVA; MARTINS; BORGES, 2017). Neste contexto, o Se insere-se no grupo dos microminerais sendo considerado essencial para a saúde animal (LIMA; DOMINGUES, 2007).

Além de ser um micronutriente fundamental para o crescimento adequado, fertilidade e prevenção de doenças, o Se atua protegendo as membranas celulares contra efeitos tóxicos de peróxidos lipídicos e radicais livres, por meio da glutationa peroxidase importante selenoproteína antioxidante que catalisa a oxidação da glutationa reduzida para a oxidada (CARDOZO *et al*., 2013; SILVA, 2015).

Por meio da selenoprotína iodotironina desidrogenase, o Se exerce outra importante função no metabolismo basal do organismo junto à glândula tireoide. A enzima iodotironina desidrogenase atua na conversão do hormônio tiroxina (T4) em sua forma ativa triiodotironina (T3) (COMINETTI; DUARTE; COZZOLINO, 2017). O T3 estimula o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios, além de promover o aumento de captação de glicose pelas células (AVANTE *et al*., 2019).

Evidenciando a importância metabólica do microelemento, em estudo desenvolvido por Reis *et al*. (2008), foi observado que a suplementação de bezerros com Se promoveu o aumento no ganho de peso 45,58% em animais suplementados em relação aos que não receberam o micromineral.

Ademais, efeitos positivos em relação à resposta imune da glândula mamária frente a mastites subclínicas, foram observadas por Paschoal, Zanetti e Cunha (2005). Neste estudo,

realizou-se a suplementação com Se associado a vitamina E em vacas holandesas no pré-parto, sendo possível observar a redução da contagem de células somáticas no leite desses animais após o parto. Corroborando com o descrito no estudo anterior, a redução de mastites clínicas em rebanhos leiteiros suplementados com Se no pré-parto também foi observado por Harrison, Hancock e Conrad (1984).

Outro importante papel do microelemento Se em bovinos está relacionado ao efeito imunomodulatório do sistema imune inato por meio de células de defesa, incluindo linfócitos e neutrófilos (ARTHUR; MCKENZIE; BECKETT, 2003). Latorre *et al*. (2014) verificaram o aumento da citotoxicidade de células *Natural killer* (NK) em touros da raça Nelore suplementados com Se e vitamina E, evidenciando a importância do mineral para o sistema imunológico destes animais.

Além disso, propriedades antimutagênicas também têm sido atribuídas ao Se devido a proteção das células contra o estresse oxidativo, por meio das selenoproteínas (ALMONDES *et al*., 2010). Em estudos recentes, evidenciou-se a melhora de quadros clínicos de bovinos leiteiros intoxicados cronicamente por *Pteridium* sp. com quadros de hematúria enzoótica bovina, pela suplementação parenteral, por via intramuscular, com doses de 0,05; 0,1 e 0,2 mg/Kg de Se associado a vitamina E (LANNA NETA, 2018; OLIVEIRA, 2021).

No âmbito da reprodução animal, o Se é relevante para diversos processos reprodutivos. Em touros, com sua ação antioxidante, protege os espermatozoides dos radicais livres. Por outro lado, de forma indireta, por meio dos hormônios da tireoide T4 e T3, pode conduzir à impotência sexual e perda da libido, em situações de excesso ou deficiência (AVANTE *et al*., 2019).

Em fêmeas bovinas com suplementação adequada de Se, observa-se a redução de cistos foliculares, metrites, retenção de placenta (HARRISON; HANCOCK; CONRAD, 1984), aumento das taxas de concepção, redução do número de serviços e intervalo entre partos (ALONSO *et al*., 1997). Além disso, a função antioxidante do Se é de extrema importância para a manutenção da saúde uterina (LIMA; DOMINGUES, 2007).

Apesar de seus inúmeros benefícios e essencialidade ao organismo animal, o Se é um microelemento que possui estreita margem entre os níveis de exigência e toxidade. Desta forma, valores abaixo que 0,1 mg/kg de matéria seca (MS) na dieta são considerados deficientes e, concentrações maiores 2 mg/kg de MS podem gerar toxicidade (GIERUS, 2007).

Há muitos anos, estudos vem buscando os níveis ideais de Se no sangue de bovinos. Lucci *et al.* (1984), ao fazerem um levantamento dos níveis de Se no soro de bovinos no estado

de São Paulo, consideraram níveis abaixo de 0,020 ppm como deficiência acentuada; de 0,021 a 0,040 ppm deficiência; de 0,041 a 0,060 ppm nível médio e acima de 0,060 ppm nível bom deste elemento. Villar *et al*. (2002), também relataram que níveis de selênio iguais a 9,7 ± 7,2 ppb em plasma e menores que 35 ppb em sangue total são considerados deficiência severa em bovinos leiteiros. Em estudos mais recentes, descreveu-se como nível adequado de Se no sangue de bovinos concentrações acima de 0,18 µg/ L em sangue total, e acima de 0,08 µg/ L no plasma (ARSHAD; EBEID; HASSAN, 2021).

Portanto, ao suplementar bovinos com Se, deve-se considerar a forma de administração do micromineral. Quando administrado por via oral, os níveis ideais de selênio estão entre 0,1ppm e 0,5ppm. Na suplementação parenteral por via intramuscular a dosagem recomendada é de 0,1 mg/Kg, sendo considerado tóxica doses a partir de 0,3 mg/Kg (GONZÀLEZ, 2000).

2.2.2 Fontes de selênio

O Se está disponível para bovinos em suas formas orgânicas e inorgânicas. Conforme Lima e Domingues (2007), as formas de maior uso na suplementação para os animais são as inorgânicas, como selenito e selenato. Entretanto, as formas orgânicas como selenometionina e selenocisteína além de leveduras enriquecidas com selênio também são utilizadas na composição mineral da dieta dos animais.

Naturalmente, as formas orgânicas do Se estão presentes em concentrações variadas em diversas plantas utilizadas na alimentação dos bovinos, sendo exemplos os alimentos volumosos como gramíneas e leguminosas forrageiras. Também estão presentes nos alimentos concentrados, como farelo de soja, milho moído e farelo de arroz. Todavia, a concentração do Se nesses alimentos é incapaz de atender à exigência nutricional dos bovinos, assim, é crucial o fornecimento de mistura mineral para cobrir o correto funcionamento das atividades que dependem do microelemento (GIERUS, 2007).

Nas misturas minerais, disponíveis para a suplementação de bovinos, formas orgânicas e inorgânicas de selênio são encontradas. O selenito é descrito sendo a forma inorgânica mais abundante nas misturas, por outro lado o Se orgânico na forma de selemetionina está presente por meio de leveduras enriquecidas com selênio (COMINETTI; DUARTE; COZZOLINO, 2017; GIERUS, 2007; LIMA; DOMINGUES, 2007; NRC, 2001).

Além das fontes de Se presentes nos alimentos, o mineral também pode ser encontrado em apresentações farmacêuticas e na forma de soluções de Se as quais podem ser administradas via parenteral (LANNA NETA, 2018; OLIVEIRA, 2021).

2.2.3 Deficiência de selênio

A deficiência de minerais na bovinocultura é responsável por acarretar diversos prejuízos à produção animal estando entre eles a baixa produção de leite, problemas de fertilidade, baixo rendimento de carcaça e desenvolvimento retardado dos animais (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000).

Neste contexto, diferentes distúrbios físicos e metabólicos estão relacionados à deficiência de Se nos animais, tendo destaque as desordens musculares, anemia, fraqueza, alterações cardíacas e rápido envelhecimento celular (LIMA; DOMINGUES, 2007).

Em bovinos jovens a deficiência de Se é responsável por causar a distrofia muscular conhecida como "doença do músculo branco" (RODRIGUEZ *et al*., 2018; TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000). Os sinais clínicos observados estão relacionados à musculatura acometida, incluindo faringe, laringe, língua, músculos respiratórios, cardíacos, musculatura de pescoço e membros. Em bezerros recém-nascidos, pode-se verificar a dificuldade de ingestão de leite e pneumonia por aspiração devido à flacidez da língua. Outros sinais clínicos como dispneia, andar rígido, fraqueza, tremores musculares, sopros e arritmias cardíacas incluindo morte súbita também são relatados na deficiência de Se (GUARD, 2008).

Ademais, diversas desordens reprodutivas estão relacionadas à deficiência de Se em ruminantes. Dentre elas encontram-se a alta mortalidade embrionária, infertilidade, nascimentos de crias prematuras e fracas (UNDERWOOD; SUTTLE, 1999), aumento de susceptibilidade a infecções como metrite e endometrite, retenção de placenta, ocorrência de ovários císticos (NRC, 2001; SCOTT; PENNY; MACRAE, 2011) além de anormalidades na espermatogênese e infertilidade em touros (NICODEMO; SERENO; AMARAL, 2008).

2.2.4 Intoxicação por selênio

Nos animais, a intoxicação por Se pode ocorrer de forma espontânea em bovinos, equinos, suínos e ovinos principalmente pela ingestão de plantas acumuladoras de Se, as quais são denominadas plantas seleníferas por concentrarem altos níveis do mineral em sua estrutura. Contudo, também são descritos quadros de intoxicação oriundos da ingestão exacerbada do micromineral em decorrência de erros na formulação de dietas ou mistura ineficiente do núcleo mineral nas rações além do uso de aditivos nas rações com elevadas concentrações de Se (GOMES *et al*., 2014).

Três apresentações clínicas são descritas na intoxicação por Se, sendo uma de curso clínico aguda, e duas de curso crônico, também denominadas selenose. Na forma aguda, os animais intoxicados podem apresentar graves sinais de alterações gastrointestinais, falência de miocárdio, com rápida evolução dos sinais clínicos (NÉSPOLI *et al*., 2001). As outras duas formas consideradas crônicas da intoxicação por Se são descritas em inglês como *blind stagger* e *alcali desease*.

Nos quadros de manifestação crônica, pode-se observar sinais clínicos como o aparecimento súbito de alterações envolvendo o sistema nervoso central, observados na *alcali desease*, e sinais de emaciação, alteração dos anexos da pele como alterações em cascos, pelos sem vitalidades, perda de pelo em regiões de cauda e crina, além de anorexia, depressão e tremores musculares (OLIVEIRA *et al*., 2007).

2.2.5 Metabolismo do selênio no organismo animal

Após a ingestão do microelemento Se, seja em sua forma orgânica ou inorgânica, diversos processos metabólicos ocorrem no organismo, que vão da absorção, anabolização, catabolização até excreção (PRAUCHNER, 2014).

Nos ruminantes, os microrganismos presentes no rúmen favorecem a redução das principais fontes de Se inorgânicas utilizadas na ração, selenito e selenato, reduzindo-os à Se elementar. Tal fato reduz a disponibilidade do mineral para o organismo, pois o selênio elementar possui baixa solubilidade e é eliminado em grande quantidade pelas fezes (GIERUS, 2007).

Por outro lado, segundo este mesmo autor, os microrganismos ruminais também exercem a importante função de incorporar o Se inorgânico da dieta à proteína microbiana, principalmente nas formas de selenometionina e selenocisteína, fazendo com que o mineral possa ser absorvido na forma orgânica no intestino. Entretanto, o pH do líquido ruminal também exerce influência sobre a disponibilidade do Se dietético. Quando mais ácido, menor a presença de formas oxidadas do mineral, assim, ocasiona a menor disponibilidade para aproveitamento (PRAUCHNER, 2014).

É importante destacar que a disponibilidade do Se para os animais está intimamente relacionada a sua forma química, sendo que quanto mais reduzida, menor a biodisponibilidade (ORTOLANI, 2017).

Com isso devido as particularidades do ambiente ruminal, os ruminantes absorvem o Se de maneira menos eficiente que os monogástricos (ORTOLANI, 2017). Assim, o Se oriundo

da dieta é absorvido via intestinal, em maior parte no duodeno e jejuno. As formas inorgânicas no metabolismo pós absorção são captadas por eritrócitos, em seguida reduzidas podendo ser acopladas ou não a albumina. Logo depois são transferidas para o plasma para, enfim, chegarem ao fígado (GIERUS, 2007). Por outro lado, os compostos orgânicos presentes na dieta, após a absorção, são direcionados ao fígado pela via porta (PRAUCHNER, 2014).

No fígado, as formas orgânicas do Se (SeMet e SeCis) podem ser metabolizadas em aminoácidos e estes serem armazenados no músculo esquelético, com função de depósito do micromineral para o organismo, ou direcionada ao sistema circulatório, entrando no pool de aminoácidos por meio da proteólise. No entanto as formas inorgânicas como o selenato e o selenito sofrem metabolismo redutivo, principalmente nos hepatócitos, para a produção do seleneto de hidrogênio (H_2Se), metabólito central do Se no organismo animal, o qual poderá ser catabolizado ou anabolizado conforme demanda do organismo (PRAUCHNER, 2014).

Todavia, para a incorporação do Se às proteínas funcionais, tanto as formas orgânicas quanto as formas inorgânicas precisam ser inicialmente convertidas à seleneto de hidrogênio o qual, posteriormente, será metabolizado à SeCis (GIERUS, 2007).

Segundo Francesconi e Painnier (2004), em situações de excedentes de Se no organismo, este é eliminado primordialmente pela urina em formas menos nocivas como trimetil-selenol, metil-selenol e selenoaçúcares. Ademais, frente a situações de altos níveis de Se no organismo, a via respiratória pode ser ativada eliminando-o na forma metilada, sendo a principal o dimetilseleneto.

2.3 VITAMINA E

A vitamina E foi descoberta por Evans e Bishop (1922), os quais, em estudo com vegetais de folhas verdes, atribuíram ao denominado “fator x” papel fundamental na reprodução de ratos. Posteriormente, este fator foi designado como vitamina E ou tocoferol.

Desta forma, o termo “vitamina E” é utilizado para designar um grupo de oito espécies naturais de tocoferóis e tocotrienóis. Em conjunto com as vitaminas A, D e K, constituem o grupo de vitaminas lipossolúveis caracterizadas por derivarem do núcleo isoprenóide, por serem solúveis em lipídeos e solventes orgânicos (SAYAGO, 2007).

A ação da vitamina E no organismo está intimamente associada ao elemento Se, juntos atuam como importantes oxidantes na proteção da membrana celular contra a ação dos radicais livres (LIMA; DOMINGUES, 2007). Outas importantes participações da vitamina E no

organismo estão associados a participação na produção de hormônios como o T4 e as gonadotrofinas (SERAFINI FILHO *et al*., 2014).

Diversos trabalhos demonstrando os efeitos benéficos da suplementação da vitamina E em associação com o Se tem sido descritos na literatura, dentre eles o efeito positivo na redução de células somáticas no leite de vacas da raça holandesa suplementadas por via oral com 5 mg de selenito de sódio associado a 1.000 UI de vitamina E, redução na incidência de mastite clínica pela suplementação oral com 2,5 mg de selenito de sódio e 1.000 UI de vitamina E (PASCHOAL; ZANETTI; CUNHA, 2005), aumento nas taxas de concepção e redução do intervalo entre partos (ALONSO *et al*., 1997), aumento da citotoxidade de células *natural killer* do sistema imune inato de bovinos pela administração via oral de 2,5 mg associado a 500 UI/Kg de matéria seca (LATORRE *et al*., 2014) e redução do quadro de hematúria e aumento de peso de bovinos acometidos por HEB (LANNA NETA, 2018).

Por outro lado, a deficiência de vitamina E e Se no organismo de bovinos são responsáveis por desordens musculares, reprodutivas e produtivas sendo responsáveis por impactar negativamente a produção animal (NICODEMO; SERENO; AMARAL, 2008; TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000;).

3 CONCLUSÕES

Diante do exposto, nota-se que a suplementação de selênio associada à vitamina E apresenta-se como uma alternativa promissora na redução dos quadros de hematúria em animais acometidos por HEB. Além disso, a suplementação com Se e vitamina E apresenta potencial ação na redução dos danos causados ao organismo.

4 AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES) edital nº 04/2022 Programa de Apoio aos Programas de Pós-Graduação Capixaba Emergentes (PROAPEM).

À Fundação de Amparo à Pesquisa e inovação do Espírito Santo (FAPES) Edital FAPES nº 21/2018 UNIVERSAL.

5 REFERÊNCIAS

ALMONDES, K. G. S, *et al*. O papel das selenoproteínas no câncer. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 4, p. 484-488, 2010.

ALONSO-AMELOT, M. E. Helecho macho, salud animal y salud humana. **Revista de la Facultad de Agronomía (LUZ)**, v. 16, p. 528-541, 1999.

ALONSO, M. L. *et al*. Glutatión peroxidasa (GSH-Px) en las patologías asociadas a deficiencias de selenio en ruminantes. **Archivos de Medicina Veterinaria**, v. 29, n. 2, p. 171-180, 1997.

ANJOS, B. L. *et al*. Intoxicação aguda por samambaia (*Pteridium aquilinum*) em bovinos na região central do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, n. 10, p. 501-507, 2008.

ARSHAD, M. A.; EBEID, H. M.; HASSAN, F. Revisiting the effects of different dietary sources of selenium on the health and performance of dairy animals: a review. **Biological Trace Element Research**, v. 199, n. 9, p. 3319-3337, 2021.

ARTHUR, J. R.; MCKENZIE, R. C.; BECKETT, G. J. Selenium in the immune system. **The Journal of Nutrition**, v. 133, n. 5, p. 1457S-1459S, 2003.

AVANTE, M. G. *et al*. O selênio na alimentação de bovinos. **Veterinária e Zootecnia**, v. 25, p. 27-37, 2019.

BOYD, R. J. Selenium stories. **Nature Chemistry**, v. 3, p. 570, 2011.

CARDOZO, L. *et al*. Estabilidade oxidativa e perfil de ácidos graxos do leite de vacas suplementadas com óleo de linhaça na dieta associado ou não ao selenito de sódio injetável. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 65, n. 3, p. 826 832, 2013.

CARVALHO, G. D. Quadro clínico-patológico das intoxicações por Samambaia (*Pteridium aquilinum*) em bovinos. **PUBVET**, v. 3, n. 4, p.1-15, 2009.

COMINETTI, C.; DUARTE, G. B.S.; COZZOLINO, S. M. F. **Selênio**. São Paulo: ILSI Brasil-Internacional Life Sciences Institute do Brasil, 2017. 40p.

CRUZ, G. D.; BRACARENSE, A. P. F. R. L. Role of bracken fern (*Pteridium aquilinum* (L.) Kuhn) in animal and human heath. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 25, n. 3, p. 249-258, 2004.

DER, J. P. *et al*. Global chloroplast phylogeny and biogeography of bracken (*Pteridium*; Dennstaedtiaceae). **American Journal of Botany**, v. 96, n. 5, p. 1041-1049, 2009.

DIAS, J. D. C. *et al*. Detecção do papilomavírus bovino tipo 2 em bexigas de bovinos com hematúria enzoótica pela técnica de reação em cadeia de polimerase no Sul do Espírito Santo, Brasil. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v. 34, n. 2, p. 146-151, 2012.

EVANS, H. M.; BISHOP, K. S. On the existence of a hitherto unrecognized dietary factor essential for reproduction. **Science**, v. 56, n. 1458, p. 650-651, 1922.

FLOHE, L.; GUNZLER, W. A.; SCHOCK, H. H. Glutathione peroxidase: a selenoenzyme. **FEBS Letters**, v. 32, n. 1, p. 132-134, 1973.

FRANCESCONI, K. A.; PANNIER, F. Selenium metabolites in urine: a critical overview of past work and current status. **Clinical Chemistry**, v. 50, n. 12, p. 2240-2253, 2004.

FURLAN, F. H. *et al*. Intoxicação aguda por *Pteridium arachnoideum* e *Pteridium caudatum* em bovinos e distribuição das plantas em Mato Grosso. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 4, p. 343-348, 2014.

GALVÃO, A. *et al*. Sobrevivência / viabilidade de bovinos com hematúria enzoótica após transferência para região livre de *Pteridium arachnoideum*. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 9, p. 887-902, 2012.

GAVA, A. *et al*. Bracken fern (*Pteridium aquilinum*) poisoning in cattle in southern Brazil. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 44, n. 6, p. 362-365, 2002.

GIERUS, M. Fontes orgânicas e inorgânicas de selênio na nutrição de vacas leiteiras: digestão, absorção, metabolismo e exigências. **Ciência Rural**, v. 37, n. 4, p. 1212-1220, 2007.

GOMES, D. C. *et al*. Intoxicação por selênio em suínos no Sul do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 12, p. 1203-1209, 2014.

GONZÁLEZ, F. H. D. Indicadores sanguíneos do metabolismo mineral em ruminantes. *In*: GONZÁLEZ, F. H. D. *et al*. **Perfil metabólico em ruminantes: seu uso em nutrição e doenças nutricionais**. Porto Alegre, Brasil: Gráfica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2000. p. 31-51.

GUARD, C. Musculoskeletal disorders. *In*: DIVERS, T. J.; PEEK. S. F. **Rebhun`s diseases of dairy cattle**. 2. ed. Saint. Louis: SAUNDERS Elsevier, 2008. p. 467-503.

HANES, J. W.; KRAFT, C. E.; BEGLEY, T. P. An assay for thiaminase I in complex biological samples. **Analytical Biochemistry**, v. 368, n. 1, p.33-38, 2007.

HARRISON, J. H.; HANCOCK, D. D.; CONRAD, H. R. Vitamin E and selenium for reproduction of the dairy cow. **Journal of Dairy Science**, v. 67, n. 1, p. 123-132, 1984.

INCAPER (INSTITUTO CAPIXABA DE PESQUISA, ASSISTÊNCIA TÉCNICA E EXTENSÃO RURAL). **Pecuária**, 2022. Disponível em: <https://incaper.es.gov.br/pecuaria> Acesso em: 20 ago. 2022.

IBGE (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATISTICA). Produção da pecuária municipal, 2019. **Prodção Pecuária Municipal**, v. 47, p. 1-8, 2019.

IBGE (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATISTICA). Produção da pecuária municipal, 2021. **Prodção Pecuária Municipal**, v. 49, p. 1-12, 2021.

LANNA NETA, A. T. **Selênio como suplemento para bovinos intoxicados cronicamente por *Pteridium* sp. no Espírito Santo.** 2018. 41f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Espírito Santo, Alegre, 2018.

LATORRE, A. O. *et al*. A dieta enriquecida com selênio e vitamina E aumenta a citotoxicidade celular NK no gado. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 11, p. 1141-1145, 2014.

LATORRE, A. O. *et al*. Selenium reverses *Pteridium aquilinum*-induced immunotoxic effects. **Food and Chemical Toxicology**, v. 49, n. 2, p. 464-470, 2011.

LIMA, L. G.; DOMINGUES, J. L. Uso do selênio na produção de bovinos. **Revista Eletrônica Nutritime**, v. 4, n. 4, p. 462-474, 2007.

LUCENA, R. B. *et al*. A retrospective study of 586 tumours in Brazilian cattle. **Journal of Comparative Pathology**, v. 145, n. 1, p. 20-24, 2011.

LUCCI, C. S. *et al*. Selênio em bovinos leiteiros do estado de São Paulo. I níveis de selênio em soros sanguíneos. **Revista da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo**, v. 21, n. 1, p. 65-70, 1984.

MARÇAL, W. S. A intoxicação por samambaia em bovinos criados no Estado do Paraná. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 24, n. 1, p. 197-208, 2003.

MARÇAL, W. S. *et al*. Intoxicação aguda pela samambaia (*Pteridium aquilinum*, L. Kuhn), em bovinos da raça aberdeen angus. **Archives of Veterinary Science**, v. 7, n. 1, p. 77-81, 2002.

MÉNDEZ, M. C.; RIET-CORREA, F. Intoxicação por plantas e micotoxinas. *In*: RIET-CORREA, F. *et al*. **Doenças de ruminantes e equinos**. 2. ed. v. II. São Paulo: Livraria Varela, 2001. p. 221-300.

NÉSPOLI, P. B. *et al*. Aspectos clínico-patológicos da intoxicação experimental por selenito de sódio em equinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 21, n. 3, p. 109-116, 2001.

NICODEMO, M. L. F.; SERENO, J. R. B.; AMARAL, T. B. **Minerais na eficiência reprodutiva de bovinos**. São Carlos: Embrapa pecuária sudeste, 2008. Disponível em: <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/CPPSE/18191/1/documentos-80.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2022.

NRC (NATIONAL RESEARCH COUNCIL). **Nutrient requirements of dairy cattle, seventh revised edition**. Washington, DC: National Academy Press, 2001. 450p.

OLIVEIRA, E. V. **Avaliação da suplementação com selênio associado a vitamina eE em bovinos leiteiros com hematúria enzoótica.** 2021. 57f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Espírito Santo, Alegre, 2021.

OLIVEIRA, K. D. *et al*. Enfermidades associadas à intoxicação por selênio em animais. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 27, n. 4, p. 125-136, 2007.

OLIVEIRA, V. M. *et al*. **Plantas tóxicas em pastagens: Samambaia-do-campo (*Pteridium esculentum* subsp. *arachnoideum* (Kaulf.) Thomson, Família Dennstaedtiaceae**.1. ed. Juiz de Fora: Embrapa, 2018, 21p.

ORTOLANI, E. L. Macroelementos e microelementos. *In*: SPINOSA, H. S.; GÓRNIAK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LTDA, 2017. 972p.

PASCHOAL, J. J.; ZANETTI, M. A.; CUNHA, J. A. Mastite clínica em vacas leiteiras suplementadas com selênio e vitamina E. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 40, n. 10, p. 1043-1046, 2005.

PESSOA, G. A. *et al*. Intoxicação crônica por *Pteridium aquilinum* em bovinos no nordeste do estado do Rio Grande do Sul, Brasil. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v. 26, n. 1, p. 12-16, 2019.

PRAUCHNER, C. A. **A importância do selênio para a agropecuária e saúde humana**. Santa Maria: Editora da UFSM, 2014. 376p.

RADOSTITS, O. M. *et al*. **Veterinary medicine**. A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats. 10. ed. London: Saunders, 2007, 2065p.

REIS, L. S. L. S. *et al*. Selenium supplementation enhances weight gain in cattle. **Archivos de Zootecnia**, v. 57, n. 218, p. 271-274, 2008.

RIBEIRO, D. S. F; SOTO-BLANCO, B. Intoxicação por plantas do gênero *Pteridium* (Dennstaedtiaceae) em animais de produção. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, v. 14, n. 1, p. 90-107, 2020.

RODRIGUEZ, A. M. *et al*. White muscle disease in three selenium deficient beef and dairy calves in Argentina and Uruguay. **Ciência Rural**, v. 48, n. 5, p. 1-6, 2018.
SAYAGO, A. *et al*. Vitamina E y aceites vegetales. **Grasas y Aceites**, v. 58, n. 1, p. 74-86, 2007.

SCHWARTSBURD, P. B.; MORAES, P. L. R; LOPES-MATTOS, K. L. B. Recognition of two morpho-types in eastern South American brackens (*Pteridium*—Dennstaedtiaceae —Polypodiopsida). **Phytotaxa**, v. 170, n. 2, p. 103-117, 2014.

SCHWARTSBURD, P. B.; YAÑEZ, A.; PRADO, J. Formal recognition of six subordinate taxa within the South American bracken fern, *Pteridium esculentum* (*P. esculentum* subsp. *arachnoideum* sl-Dennstaedtiaceae), based on morphology and geography. **Phytotaxa**, v. 333, n. 1, p. 22-40, 2018.

SCOTT, P. R.; PENNY, C. D.; MACRAE, A. I. Trace element and vitamin deficiencies. *In*: SCOTT, P. R.; PENNY, C. D.; MACRAE, A. I. **Cattle medicine**. London: Manson Publishing Ltd., 2011. p. 258-265.

SERAFINI FILHO, A. *et al*. Interferência da nutrição de vitaminas na eficiência reprodutiva em ruminantes: revisão. **Nucleus Animalium**, v. 6, n. 1, p. 19, 2014.

SILVA, J. F. Selênio, atividade biológica e sua relação com o câncer: uma revisão de literatura. **Nutrivisa**, v. 2, n. 1, p. 33-40, 2015.

SILVA, M. A. *et al*. Caracterização imunoistoquímica de neoplasias de bexigas associadas à hematúria enzoótica bovina. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 34, n. 1, p. 281-292, 2013.

SILVA, M. A. *et al*. Prevalência de hematúria enzoótica bovina em rebanhos leiteiros na microrregião do Caparaó, Sul do Espírito Santo, entre 2007 e 2008. **Ciência Rural**, v. 39, n.6, p. 1847-1850, 2009.

SILVA, M. A.; SOUSA, D. R.; MADUEIRA, A. P.; NUNES, L. C. Caracterização histopatológica de bexigas associadas à hematúria enzoótica bovina. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v. 34, n. 4, p. 319-326, 2012.

SILVA, N. C. D.; MARTINS, T. L. T.; BORGES, I. Efeito de microminerais na alimentação de ruminantes. **Ciência Animal**, v. 27, n. 1, p. 75-98, 2017.

SOUSA, D. R. *et al*. PCR Amplification of DNA sequence of bovine Papillomavirus type 2 in urinary bladder of cattle with enzootic hematuria in Espírito Santo, Brazil. **Brazilian Journal Veterinary Pathology**,v. 7, n. 3, p. 146-150, 2014.

SOUTO, M. A. M. *et al*. Neoplasias do trato alimentar superior de bovinos associadas ao consumo espontâneo de samambaia (*Pteridium aquilinum*). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 26, n. 2, p. 112-122, 2006.

THOMSON, J. A. Morphological and genomic diversity in the genus *Pteridium* (Dennstaedtiaceae). **Annals of Botany**, v. 85, p. 77-99, 2000.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; CANELLA, C. F. C. Ocorrência da intoxicação aguda pela "samambaia' (*Pteridium aquilinum* (L.) kuhn) em bovinos no Brasil'. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 2, n. 1, p.329-336, 1967.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P. V. Deficiências minerais em animais de fazenda, principalmente bovinos em regime de campo. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 20, n. 3, p. 127-138, 2000.

TOKARNIA, C. H. *et al*. **Plantas tóxicas do Brasil**: para animais de produção. 2. ed. Rio de Janeiro: Helianthus, 2012, 566 p.

TOURCHI-ROUDSARI, M. Multiple effects of bracken fern under in vivo and in vitro conditions. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 15, n. 18, p. 7505-7513, 2014.

TROFAST, J. Undersökning af en ny mineral-kropp, funnen i de orenare sorterna af det vid Fahlun tillverkade svaflet. **Chemistry International - Newsmagazine for IUPAC**, v. 33, n. 5, p. 16-19, 2011.

TRYON, R. M. A revision of the genus *Pteridium*. **Contributions from the Gray Herbarium of Harvard University**, n. 134, p. 1-67, 1941.
UNDERWOOD, E. J.; SUTTLE, N. F. **The mineral nutrition of livestock.** 3. ed. New York: CABI Publishing, CAB international, 1999. 614p.

VILLAR, D. *et al*. Selenium status in cattle: interpretation of laboratory results. **The Bovine Practitioner**, v. 36, n. 1, p. 73-80, 2002.

YAÑEZ, A.; MARQUEZ, G. J.; MORBELLI, M. A. Palynological analysis of Dennstaedtiaceae taxa from the Paranaense Phytogeographic Province that produce Trilete spores II: *Microlepia speluncae* and *Pteridium arachnoideum*. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 88, n. 2, p. 877-890, 2016.

Capítulo 16

Aspectos morfofisiológicos da tuba uterina e sua relação com gametas e embrião

Livia Martino Duarte [1]
Michele Ricieri Bastos [2]
José de Oliveira Carvalho [3]

[1] University of Wisconsin-Madison, e-mail: martinoduart@wisc.edu
[2] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: michelericieribastos@gmail.com
[3] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: joseocneto@hotmail.com

1 INTRODUÇÃO

Ao longo das décadas, maior ênfase foi direcionada para a importância da tuba uterina nos processos necessários à uma boa eficiência reprodutiva de fêmeas bovinas. Inicialmente, os estudos envolvendo tuba uterina descreviam esse segmento como uma estrutura passiva no trato reprodutivo, responsável apenas pelo transporte de gametas e embriões no seu interior (SUAREZ *et al.*, 1998).

Entretanto, atualmente, sabe-se que a tuba uterina é um órgão dinâmico, com sua composição tecidual se modificando quanto à proporção de células e substâncias secretadas ao longo do ciclo estral. Além disso, auxilia na modulação dos processos de seleção e formação dos reservatórios espermáticos, transporte de gametas, fecundação e desenvolvimento embrionário inicial (BINELLI *et al*., 2018).

Anatomicamente a tuba uterina bovina consiste de uma estrutura tubular, de aproximadamente 20 centímetros, situada entre o útero e ovário, sendo sua estrutura suspensa dentro da cavidade abdominal, pela mesossalpinge (WEETH; HERMAN, 1952). Sua conexão com o segmento final do corno uterino se dá pela junção útero-tubárica (JUT), a qual requer coordenação e sincronia precisa dos movimentos uterinos e tubáricos, servindo de barreira para o controle da entrada de espermatozoides na tuba uterina, assim como também permite a chegada do embrião ao útero (SILVA, 2020).

Após a JUT, a tuba uterina é dividida em 3 segmentos distintos, cada um possuindo suas particularidades anatômicas e importante papel nos eventos reprodutivos. O segmento proximal à JUT é denominado istmo, seguido da ampola e mais distal ao útero e recobrindo o ovário, está localizado o infundíbulo (SILVA, 2020).

Todos os processos reprodutivos que ocorrem na tuba uterina, são dependentes de componentes que auxiliam na sua realização, como: atividades das células ciliadas e secretoras que revestem a mucosa da tuba uterina, secreção do fluido tubárico e a contratilidade de sua musculatura lisa. Tudo isto pode apresentar grandes variações ao longo do ciclo estral, devido a influência dos esteroides ovarianos, presença de gametas e embrião (MCDANIEL; SCALZI; BLACK, 1968).

Desta forma, o objetivo desse capítulo é unir os mecanismos fisiológicos da tuba uterina, e sua resposta frente a diferentes níveis hormonais, presença de gametas e embriões.

2 ASPECTOS ANATÔMICOS, HISTOLÓGICOS E METABÓLICOS DA TUBA UTERINA

A tuba uterina pode ser dividida anatomicamente em três segmentos distintos: infundíbulo, ampola e istmo. Cada um destes segmentos possui características anatômicas distintas e desempenham importantes funções. O infundíbulo se encontra adjacente ao ovário, possuindo uma borda irregular e franjada chamada de fimbria, a qual se estende em direção ao ovário, o envolvendo de forma parcial ou completa para realizar a captação do oócito no momento da ovulação (FRANDSON; WILKE; FAILS, 2011).

O segmento intermediário é chamado de ampola, sendo este o segmento mais longo e de lúmen de maior diâmetro do órgão. É na ampola onde ocorre a fecundação, assim como o desenvolvimento inicial do embrião, com suas primeiras divisões celulares (SUAREZ *et al.*, 1998). O segmento mais proximal ao útero é denominado de istmo, o qual se comunica com o útero por meio da JUT. Este segmento possui lúmen mais estreito, e possui como principal função a manutenção da viabilidade espermática por meio da formação dos reservatórios espermáticos (SILVA, 2020).

Da porção mais externa para a mais interna, a parede da tuba uterina é composta por serosa, camada muscular, lâmina própria e epitélio. A camada muscular é composta, principalmente, por musculatura lisa circular, sendo essa a porção mais espessa do istmo (SILVA, 2020) (Figura 1).

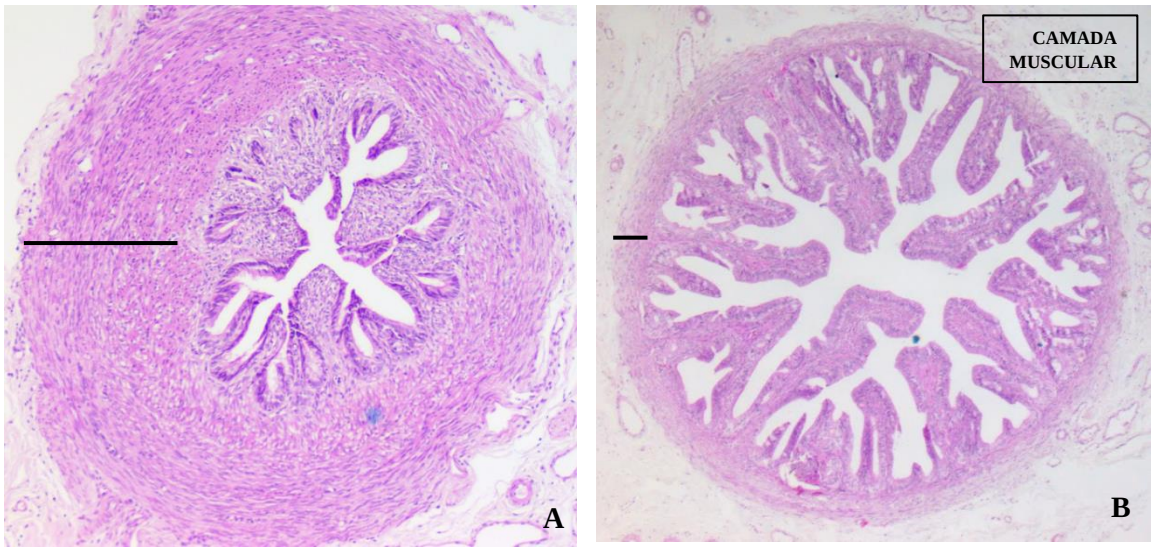


Figura 1 – Lâmina histológica da tuba uterina bovina apresentando a diferença da camada muscular entre dois diferentes segmentos (A – segmento do istmo; B – segmento da ampola).
Fonte: Os autores.

Todo o lúmen tubárico é revestido por dois tipos celulares: células ciliadas ou não ciliadas, também conhecidas como secretoras, sendo ambas influenciadas diretamente por hormônios esteroides ovarianos. A predominância é das células ciliadas, as quais são mais abundantes na ampola e infundíbulo. Sendo assim, as células ciliadas apresentam maior abundância na fase estrogênica e têm seu pico máximo de atividade no momento após a ovulação. Ao decorrer do estro, as células não ciliadas tornam-se secretoras (MENEZO; GUERIN, 1997).

Estas células estão intimamente envolvidas em diferentes eventos como, maturação de gametas, fecundação e desenvolvimento embrionário pré-implantação (THOMPSON *et al*., 1998). Sendo assim, além da característica granulo secretora, as células não ciliadas atuam em ciclos de contração, hipertrofia e atrofia, no decorrer do ciclo estral. Sendo assim, a maior quantidade dessas células secretoras está presente principalmente no decorrer da fase luteal, com a presença da progesterona (YÁNIZ *et al*., 2000).

A fim de identificar o desenvolvimento celular do epitélio tubárico, pesquisadores imunomarcaram a tuba uterina de camundongos pós-parto, em diferentes estágios de desenvolvimento, com marcadores específicos para células secretoras (PAX 8) e células ciliadas (Ac-TUB). No primeiro dia pós-parto, o epitélio consistia basicamente em células marcadas para PAX8+. As células identificadas por Ac-TUB apresentaram suas primeiras evidencias na presença de progesterona (P_4), e ao decorrer do tempo as células PAX8+ foram gradualmente diminuindo e, ao mesmo tempo, aumentando as células ciliadas. No dia 28 pós-parto, ambos tipos celulares foram identificados. Dessa forma, sugere-se que células marcadas com PAX8+ se diferenciam em células marcadas por Ac-TUB+ (GHOSH; SYED; TANWAR, 2017). Análises de qPCR também identificaram resultados semelhantes, através de outros marcadores distintos (PARDO-SAGANTA *et al*., 2015).

As secreções destas células secretoras, associadas ao fluido peritoneal e ao transudato do plasma sanguíneo, formam o fluido ovidutal (FO). Sendo assim, sua composição é complexa, envolvendo carboidratos simples e complexos, íons, lipídios, fosfolipídios e proteínas (HUGENTOBLER *et al.*, 2007). Estes componentes, são importantes para a manutenção da viabilidade dos gametas e desenvolvimento embrionário. Entre eles, glicoproteínas específicas da tuba uterina fazem parte do FO e tem a capacidade de se ligar à zona pelúcida do oócito e ao embrião em estágio inicial, demonstrando a importância destes e outros componentes para o desenvolvimento embrionário (THOMPSON *et al*., 2000).

Contudo, para que a fecundação ocorra, faz-se necessário um microambiente tubário ideal. Além dos mecanismos de contração, as células tubáricas produzem vários fatores

autacoides, que são agentes classificados como hormônios locais ou substância de ação somática difusa (SILVA, 1969). Estes fatores irão estabilizar o ambiente para que haja o encontro de gametas e o embrião seja gerado (LI; WINUTHAYANON, 2017). Entre eles incluem, óxido nítrico, sulfeto de hidrogênio, prostaglandinas, tromboxano, adenosina, fator inibidor de leucemia, citocinas inflamatórias, endotelina, fator de crescimento transformador – β e microRNAs (ALMIÑANA *et al*., 2018). Ademais, há a secreção de vesículas extracelulares, que participam do transporte de moléculas de sinalização para células adjacentes (SAYNER *et al*., 2019).

Entre os componentes orgânicos do FO, foi observado que a sua concentração da glucose é menor em relação ao soro (tuba – 1 a 3 mM; soro – 5 a 6 mM). Enquanto a concentração de lactato é superior em relação ao soro, em decorrência do metabolismo da glucose no próprio ambiente tubário. Ao se tratar de lipídeos, apesar da presença ser baixa, encontra-se todas as classes: fosfolipídeos, triglicerídeos, colesterol livre e estratificado. Como transportadores lipídicos, é possível identificar as lipoproteínas de alta densidade (HDL) e albumina, também carreadores de esteroides (MENEZO; GUERIN, 1997).

3 RESPOSTA DA TUBA UTERINA A DIFERENTES NÍVEIS HORMONAIS DE ESTRÓGENO E PROGESTERONA

Ao longo da fase periovulatória, acredita-se que a tuba uterina desempenha seu papel mais importante que é estabelecer interações físico-químicas com gametas e embriões (AVILÉS; GUTIÉRREZ-ADÁN; COY, 2010).

A tuba uterina dos mamíferos passa por significativas alterações morfológicas, bioquímicas e fisiológicas em decorrência das alterações hormonais que ocorrem ao longo do ciclo estral. Tais alterações são, principalmente, em resposta aos níveis séricos de progesterona (P_4) e estradiol (E_2). Isso se deve a presença de receptores de E_2 (ERα e ERβ) e P_4 (PR) ao longo dos segmentos tubáricos. Tais receptores podem ser classificados como nucleares ou de membrana. O E_2 é produzido por células da granulosa no ovário e sua atividade avaliada por meio dos receptores (codificados pelos genes Esr1 e Esr2) (HEWITT; WINUTHAYANON; KORACH, 2015). A P_4 se origina da secreção da granulosa periovulatória e pelas células lúteas (MULAC-JERICEVIC *et al*., 2003).

Nesse sentido, uma vez que esses esteroides se ligam em seus receptores, eles modulam o ambiente tubárico bem como a sua morfologia, proporcionando a formação de um

microambiente tubárico adequado para os eventos reprodutivos que ocorrem na tuba uterina. Desta forma, a produção de fluidos e macromoléculas são essenciais para manutenção da viabilidade dos gametas, capacitação do espermatozoide, desenvolvimento embrionário em seu estágio inicial, ativação do genoma embrionário e transporte do mesmo até o útero (BINELLI *et al*., 2018).

Em 1968, dados publicados por McDaniel, Scalzi e Black avaliaram a influência dos esteroides ovarianos na histologia e histoquímica da tuba uterina. Os autores avaliaram amostras de vacas ovariectomizadas suplementadas com E_2, P_4 e sua combinação, identificando que a secreção de fluidos tubáricos eram estimulados pelo E_2. Neste estudo, os autores concluíram que o E_2 aumenta a velocidade de transporte dos gametas e estimula modificações e proliferação celular. Enquanto sob estímulo de P_4, a velocidade do transporte e secreção é reduzida, desencadeando um processo de auto renovação do epitélio para o ciclo estral subsequente, além de proporcionar transporte mais lento do embrião até o útero.

Após a ovulação, inicia-se a fase de metaestro e diestro com aumento dos níveis de P_4. Com isso, ocorre diminuição da amplitude das pregas da mucosa e aumento da quantidade de células secretoras no lúmen da tuba uterina (YÁNIZ *et al*., 2000). Outras alterações observadas na tuba uterina que também estão associadas à fase luteal são: inibição da expressão de genes ligados a comunicação celular, desenvolvimento de vasos sanguíneos, respostas imunes inatas e adquiridas e a ativação do sistema complemento, resultando em possível diminuição da resposta imune frente à presença do embrião (HESS *et al*., 2013).

Um estudo demonstrou que em macacos, no dia 2 do ciclo menstrual as células da tuba uterina na fímbria são cúbicas e nos dias 5 e 6, classificados como fase folicular, sob influência de maior nível sérico de E_2 circulante, há aumento das células epiteliais e as células ciliadas começam a aparecer. No dia 15, início da fase lútea, há queda nos níveis de E_2 e aumento de P_4. Nesse momento, há regressão e consequente atrofia das células epiteliais. Ao final do ciclo, por volta do dia 27, o E_2 e a P_4 se encontram em níveis basais, com as células epiteliais retornando à morfologia cuboide e sem cílios (BRENNER, 1969). Ademais, no istmo não há a regressão drástica das células ciliadas e secretoras na fase lútea, diferentemente da região do infundíbulo e ampola (STEFFL *et al*., 2008).

Em outro estudo foi realizado coleta de tubas uterinas contra e ipsilateral ao folículo pré-ovulatório e corpo lúteo (CL) de vacas com classificação de sua fase do ciclo estral, baseado na morfologia do CL. Sendo assim, a tuba uterina foi separada em diferentes estágios do ciclo estral: dias 0 a 1, 2 a 4, 5 a 7 e 19 a 21. Amostras do fluido intrafolicular foram coletadas para que concentrações de P_4 e E_2 fossem determinadas. Dessa forma, foi possível observar entre os

dias 19 a 21 uma alta concentração de E_2 e baixa de P_4. Entre os dias 0 a 1, nenhuma dominância hormonal foi observada. Entre os dias 2 a 5 e 6 a 10 as amostras de tecido da tuba uteina demonstraram maior concentração de P_4 em comparação com os dias 11 a 16 e 17 a 20, ou seja, logo após a ovulação há um alto índice de P_4 na tuba uterina. Em contrapartida, por ser um período que apresenta um CL imaturo, a concentração de P_4 circulante é menor comparado a fase lútea (HAZANO *et al*., 2021).

Ao longo de toda tuba uterina são encontrados receptores de E_2 e de P_4 nas células tubáricas e, uma vez que esses esteroides se ligam nos seus receptores, eles induzem a transcrição de genes, coordenando a função destas células (ABDEL-HAFIZ; HORWITZ, 2014; HAGAN; LANGE, 2014). Sabe-se que o E_2 tem a capacidade de ativar a transcrição gênica via ERα e anular via ERSβ (MARINO; GALLUZZO; ASCENZI, 2006), sendo estes receptores presentes em maior concentração no momento do pró-estro (HAZANO *et al*., 2021). Pode-se concluir que, durante o período folicular com um ambiente dominante de E_2 há a indução da transcrição gênica no epitélio tubário, ativando a proliferação celular (IGNOTZ; CHO; SUAREZ, 2007), secreção (MURRAY, 1995) e motilidade tubárica (BENNETT *et al*., 1988).

Além disso, foi observado que a P_4 pode ter ação nas células tubáricas via mecanismos não genômicos (GELLERSEN; FERNANDES; BROSENS, 2009). Essa atuação pode ocorrer pela ligação de dois tipos de receptores de membrana das células tubáricas, presentes na fase luteal e folicular, sendo: componente de membrana do receptor da progesterona (PGRMC1) e o homólogo PGRMC2. No entanto, estudos não encontraram diferenças na expressão de mRNA e na localização dos PGRMC entre a tuba uterina ipsi e contralateral ao CL. Esses resultados sugerem que a P_4 pode atuar na função da tuba uterina por diferentes expressões de receptores, regulando conjuntamente com o E_2, o controle da motilidade tubárica, função secretora e fluxo sanguíneo neste órgão (KOWALIK *et al*., 2016).

Além das alterações celulares e de expressão gênica dos diferentes receptores de P_4 e E_2 na tuba uterina, Gonella-Diaza *et al*. (2017) investigaram a influência dos esteroides ovarianos durante o período periovulatório no equilíbrio entre os componentes da matriz extracelular (MEC) e dos remodeladores. A MEC é um grupo de moléculas que oferecem suporte estrutural e bioquímico às células da tuba uterina e interagem com elas para regular sua função. Além disso, fatores de crescimento presentes na MEC podem ser liberados de forma local durante sua remodelação.

Para tal avaliação, o crescimento folicular de fêmeas bovinas foi controlado a fim de que ovulassem folículos pequenos ou grandes, formando subsequentes CLs pequenos ou

grandes, resultando em concentrações maiores e menores de E_2 e P_4, respectivamente. Amostras de ampola e istmo foram coletadas 4 dias após a indução da ovulação para avaliação do perfil transcricional por sequenciamento do RNA (GONELLA-DIAZA *et al*., 2018a).

Diferentes transcritos da MEC, como colágeno, remodeladores (A Disintegrina e Metaloproteinase – ADAM; Matrix Metaloproteinase humana – MMP) e fatores de crescimento foram positivamente regulados no grupo que ovulou folículos maiores. Os autores concluíram que a exposição mais precoce e mais intensa a E_2 e P_4 durante o período periovulatório em animais com folículos e CLs maiores estimulou a remodelação da MEC, sendo esta regulação diferenciada da MEC um fator de contribuição para melhor receptividade da tuba uterina ao embrião (GONELLA-DIAZA *et al*., 2018b).

Isto foi demonstrado em estudo prévio desenvolvido pelo mesmo grupo de pesquisa, (GONELLA-DIAZZA *et al*., 2017), que identificou que vacas que ovularam folículos grandes, além de sofrer remodelação da tuba uterina apresentam também aumento em diferentes parâmetros, como pregas mucosas primárias, espessura das pregas da mucosa, perímetro luminal, quantidade de células secretoras e atividade proliferativa das células da tuba uterina. Tais resultados associados ao perfil endócrino periovulatório, são indicativos de que esse remodelamento diferenciado está associado à maior fertilidade observada em animais que ovulam folículos maiores, consequentemente, formam CLs maiores.

Pesquisas para a contínua busca pelo entendimento dos processos que integram esteroides ovarianos, vias de sinalização intracelular e a regulação do ambiente tubárico são essenciais para possibilitar o conhecimento aprofundado da fisiologia da tuba uterina. Tal entendimento se faz necessário e essencial para compreender o ajuste que o E_2 e a P_4 exercem sobre este órgão, proporcionando um ambiente adequado para manutenção dos gametas e embrião. Além disto, sabe-se também que além da influência endócrina sobre a tuba uterina, a mesma sobre modificações devido a presença dos espermatozoides, ovócito e embrião.

4 INTERAÇÃO DO ESPERMATOZOIDE E DA TUBA UTERINA

Os espermatozoides atingem a tuba uterina pela JUT, sendo essa uma região anatômica de barreira seletiva dos mesmos. Em vacas, a JUT é restrita em diâmetro, ao comparar com o útero, possuindo pregas mucosas preenchendo seu lúmen, as quais variam em quantidade e tamanho de acordo com o segmento da tuba uterina (SUAREZ, 2002).

É sabido que o número de espermatozoides que atingem a tuba uterina é pequeno em relação ao total de espermatozoides presentes em um ejaculado. Estudos demonstraram que

após a inseminação, 42% dos espermatozoides foram identificados na porção final do corno uterino, enquanto apenas 0,5% foram encontrados no istmo (SUMRANSAP; TUMMARUK; KUNAVONGKRIT, 2007).

Sua liberação do reservatório espermático ocorre no momento da ovulação, ou seja, momento da diminuição das concentrações de E_2 e aumento de P_4 (GLENCROSS *et al.*, 1973; LAMY *et al*., 2016). Diferentes estudos demonstraram atuação estimulante de P_4, em diferentes doses, na capacitação dos espermatozoides, motilidade hiperativa, reação acrossômica e orientação química (FUJINOKI; TAKEI; KON, 2016). Em contrapartida, foi demonstrado o E_2 inibindo a atuação da P_4 (FUJINOKI, 2010).

Ao entrarem na tuba uterina, os espermatozoides iniciam um processo de colonização desta região, formando o reservatório espermático. Como citado previamente, o epitélio tubárico é composto por células ciliadas e não ciliadas. Porém, as células ciliadas são as principais a promoverem a interação com os espermatozoides (IGNOTZ *et al*., 2001). Esta interação permite a formação dos reservatórios espermáticos, o qual ocorre principalmente na região caudal do istmo (DAUZIER, 1959). Para que os espermatozoides se liguem as células tubáricas, estes devem estar viáveis (ELLINGTON *et al*., 1999), não capacitados (LEEMANS *et al*., 2014), e com o acrossoma intacto (GIMENO *et al*., 2021).

Enquanto os espermatozoides estão ligados às células epiteliais da tuba uterina, sua viabilidade é prolongada, com supressão da capacitação e diminuição de sua motilidade (MILLER, 2015). A formação do reservatório espermático ocorre no final da fase folicular do ciclo estral, em paralelo com altas concentrações de estradiol e baixas concentrações de progesterona no plasma circulante (YÁNIZ *et al*., 2015).

O carboidrato fucose (trissacarídeo Lewis-a) foi denominado como componente chave de ligação do espermatozoide no receptor tubárico (SUAREZ *et al*., 1998). Inicialmente ocorre o reconhecimento da fucose por proteínas presentes na membrana plasmática dos espermatozoides, fucose esta que se encontra associada à proteína anexina (ANXA1, ANXA2, ANXA4 e ANXA5), presentes nas células tubáricas (DEFAUS *et al*., 2016). As anexinas são uma família de proteínas intracelulares que exibem ligação dependente de Ca^{2+} aos fosfolipídios de membrana (IGNOTZ *et al*., 2001).

Entre as proteínas envolvidas na ligação dos espermatozoides e anexinas, está a PDC-109, a qual está presente no plasma seminal, sendo incorporada na membrana plasmática dos espermatozoides durante a ejaculação (IGNOTZ *et al*., 2001). Além da PDC-109, outras proteínas como, BSP30K e BSPA3 também estão envolvidas nesta ligação, sendo sugerido que

para a formação de um reservatório espermático, que garanta o sucesso reprodutivo, diferentes proteínas necessitam atuar em conjunto (GWATHMEY *et al*., 2006).

A proteína PDC109 no plasma seminal, garante com que os espermatozoides não se liguem a outras moléculas fucolisadas no trato reprodutivo da fêmea, antes de chegarem à tuba uterina (SUAREZ, 2002). Enquanto nos espermatozoides, esta proteína remove grande quantidade de colesterol de sua membrana plasmática, garantindo maior estabilização de sua membrana, o que inibe a capacitação e reação acrossomal prematura (SRIVASTAVA *et al*., 2013).

Os espermatozoides permanecem ligados ao reservatório espermático até o momento próximo a ovulação. Com a ovulação, ocorre progressiva e continua liberação dos mesmos (FAZELI *et al*., 1999), processo este que ocorre concomitantemente com à capacitação espermática. Diversas moléculas presentes no fluido tubárico são descritas como relacionadas à capacitação, como o bicarbonato (RODRIGUEZ-MARTINEZ, 2007), glicosaminoglicanos (BERGQVIST; RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ, 2006), cálcio (VISCONTI *et al*., 2002) e norepinefrina (WAY; KILLIAN, 2002).

Apesar do real processo que regula o desprendimento dos espermatozoides dos reservatórios não ser bem conhecido, diferentes hipóteses são descritas para explicar este mecanismo, sendo eles relacionados à modificações da contrações do músculo liso da tuba uterina (CHANG; SUAREZ, 2012), pH e temperatura (HUNTER; WILMUT, 1984), fatores quimiostáticos liberados pelo ovócito após a ovulação (MILLER, 2015) e a presença de P_4 (BRÜSSOW; RÁTKY; RODRIGUEZ-MARTINEZ; 2008).

Além disto, a heparina, um glicosaminoglicano, também pode estar envolvida no processo de liberação destes espermatozoides de seu reservatório. A maioria das propriedades funcionais das anexinas é atribuída à sua capacidade de se ligarem a fosfolipídios da membrana e a certos outros polímeros aniônicos, incluindo glicosaminoglicanos, como a heparina e o sulfato de heparina, de maneira dependente de Ca^{2+} (SHAO *et al*., 2006). Na ausência de Ca^{2+}, a heparina ou um glicosaminoglicano semelhante, proporciona a separação da molécula de fucose de proteínas de membrana dos espermatozoides (SUAREZ, 2002).

Por meio de imagens de células vivas de tuba uterina de camundongos foi possível observar o desprendimento de espermatozoides da região do istmo e da ampola, em resposta a fortes contrações do epitélio muscular tubárico (CHANG; SUAREZ, 2012). Ao se desligarem da tuba uterina, pequenas sub-populações de espermatozoides mudam seu padrão de motilidade, e rapidamente atingem um estado hiperativado (HO; WOLFF; SUAREZ, 2009).

Além deste efeito da tuba uterina sobre os espermatozoides bem elucidado, é relatado também um efeito desta ligação dos espermatozoides às células epiteliais da tuba uterina como indutor de mudanças nas mesmas. Fazeli *et al*. (2004) demonstrou pela primeira vez que a ligação dos espermatozoides às células tubáricas, promove uma sequência de transdução de sinais, levando à alteração no nível de transcritos das células epiteliais da tuba uterina, assim como modifica o perfil proteômico secretor da tuba uterina (GEORGIOU *et al*., 2005).

Dessa forma, é possível observar a importância do entendimento fisiológico da estrutura abordada para a possível compreensão da interação com fatores externos, com o gameta. A partir disso, assimilar as diferentes características provindas do sêmen que determinam o sucesso da fecundação.

5 INTERAÇÃO DO OÓCITO – EMBRIÃO E TUBA UTERINA

Além da íntima relação dos espermatozoides com a tuba uterina, a mesma também possui grande importância na manutenção da viabilidade oocitária e embrionária. De acordo com a histologia, o infundíbulo e a ampola apresentam a maior porcentagem de células epiteliais ciliadas (KOYAMA; SHI; FUJIMORI, 2019), indicando que o batimento ciliar é o principal facilitador na capacitação dos oócitos pelo infundíbulo e do transporte dos oócitos e embrião pela ampola. Esta captação ocorre devido à adesão entre as células do cúmulus e a ponta ciliar. Além do batimento ciliar, as contrações involuntárias da musculatura lisa que reveste a tuba uterina, também auxiliam no processo de transporte de gametas e embriões pela tuba uterina, através de contrações contínuas coordenados principalmente pelos esteroides ovarianos (YUAN *et al*., 2021).

Após o processo de fecundação bem-sucedido, o embrião bovino permanece na tuba uterina de 3,5 a 4 dias, se desenvolvendo imerso no fluido ovidutal. É nesse período em que ocorre a primeira divisão celular e, no estágio de 8 a 16 células, a ativação do genoma embrionário (BROSELID *et al*., 2014), momento crítico para a diferenciação celular e desenvolvimento embrionário futuro (JIN, 2007).

Entretanto, existem fatores que podem afetar a fecundação e conseguinte formação do zigoto. A composição, previamente citada, do fluido tubárico, por exemplo, é um dos fatores ligadas ao sucesso dos eventos que ocorrem na tuba uterina (LUVONI *et al*., 2003). Além disso, foi demonstrado que a interação da zona pelúcida (ZP) com o fluido ovidutal gerou aumento da resistência da ZP à proteólise. Efeito o qual foi associado com o declínio da incidência de

polispermia pela diminuição da ligação espermatozoide á ZP em suínos e bovinos (COY *et al*., 2008).

Uma forma de abordagem da interação embrião-materna na tuba uterina, é a partir da anatomia e histomorfologia de segmentos tubáricos que possuem um embrião (ipsilateral) ao se comparar com tubas uterinas sem embrião (contralateral). Nos dias 2,5-4,5 de gestação ambos se diferenciam, com a tuba uterina ipsilateral possuindo edema e aumento de sua espessura e transparência, quando comparado à contralateral. Foi identificado também que a artéria tubária percorre de forma linear e paralela à tuba uterina contralateral a presença de um embrião, enquanto ela é fortemente enovelada na tuba uterina ipsilateral (KÖLLE *et al*., 2009; KÖLLE; REESE; KUMMER, 2010). Em relação à histomorfologia da superfície interna, a migração do embrião na tuba uterina induz à formação de células secretoras, gerando a continuidade da produção do fluido tubárico, para manutenção de um ambiente ideal para o desenvolvimento embrionário, garantindo sua nutrição nos primeiros dias de vida (KÖLLE *et al*., 2009).

Foi relatado também que a presença de um ou múltiplos embriões podem promover maiores ou menores modificações na tuba uterina. Maillo *et al.* (2015), identificaram que a presença de um único embrião não induziu efeitos no transcriptoma das células epiteliais do istmo, no início da ativação do genoma embrionário (dia 3 pós estro). Porém, quando realizada transferência endoscópica de 50 zigotos produzidos *in vitro*, 1,5 dia após o estro, foi encontrado resultados de regulação positiva e negativa de vários genes. A maioria daqueles que apresentaram regulação negativa estavam relacionados à resposta imunológica, o que sugere uma resposta cruzada local do embrião com as células epiteliais no controle da resposta imune local (MAILLO *et al*., 2015).

Ademais, mudanças de fontes energéticas na pré-implantação embrionária estão sujeitas a ocorrer. A partir do desenvolvimento inicial do embrião, o piruvato e aminoácidos são as fontes primárias de geração de ATP e, no desenvolvimento posterior (ou seja, ao decorrer da compactação/blastulação) (STURMEY *et al*., 2009; THOMPSON *et al*., 1996).

Portanto, pode-se concluir que a tuba uterina é um órgão, que além de transportar o embrião para o útero, realiza a comunicação embrionária com a mãe, podendo afetar a gestação a curto ou a longo prazo (MAILLO *et al*., 2016). Além disso, realiza mudanças contínuas frente às diferentes necessidades para o desenvolvimento embrionário (HUGENTOBLER *et al.*, 2007).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É possível observar a complexidade de toda função biológica da tuba uterina, para que uma interação entre os gametas e a tuba seja realizada com sucesso. Esta interação promove a manutenção da viabilidade dos gametas, os quais, em conjunto com os esteroides ovarianos, modulem a função tubárica, controlando o correto transporte dos gametas, seguida de fecundação. Em decorrência, forma-se o embrião, em um ambiente propício para que ocorra a primeira divisão celular, desenvolvimento embrionário inicial e ativação de seu genoma. Isto tudo simultaneamente à um transporte lento do embrião pela tuba uterina, até que o mesmo chegue ao útero.

Mediante a importância da tuba uterina, tem-se a necessidade de mais estudos sobre sua fisiologia, para que técnicas como, produção in vitro de embriões (PIVE) e a transferência intrafolicular de ovócitos imaturos (TIFOI) possam continuar seu desenvolvimento, gerando melhores taxas no âmbito reprodutivo.

7 AGRADECIMENTOS

A Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES) edital nº 04/2022 Programa de Apoio aos Programas de Pós-Graduação Capixaba Emergentes (PROAPEM).

8 REFERÊNCIAS

ABDEL-HAFIZ, H. A.; HORWITZ, K. B. Post-translational modifications of the progesterone receptors. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 140, p. 80-89, 2014.

ALMIÑANA, C. *et al*. Deciphering the oviductal extracellular vesicles content across the estrous cycle: implications for the gametes-oviduct interactions and the environment of the potential embryo. **BMC Genomics**, v. 19, n. 1, p. 1-27, 2018.

AVILÉS, M.; GUTIÉRREZ-ADÁN, A.; COY, P. Oviductal secretions: will they be key factors for the future ARTs? **Molecular Human Reproduction**, v. 16, n. 12, p. 896-906, 2010.

BENNETT, W. A. *et al.* Patterns of oviducal motility in the cow during the oestrous cycle. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 83, n. 2, p. 537-543, 1988.

BERGQVIST, A.; RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ, H. Sulphated glycosaminoglycans (S-GAGs) and syndecans in the bovine oviduct. **Animal Reproduction Science**, v. 93, n. 1-2, p. 46-60, 2006.

BINELLI, M. *et al*. Sex steroid-mediated control of oviductal function in cattle. **Biology**, v. 7, n. 1, p. 1-24, 2018.

BRENNER, R. M. Renewal of oviduct cilia during the menstrual cycle of the *Rhesus* monkey. **Fertility and Sterility**, v. 20, n. 4, p. 599-611, 1969.

BROSELID, S. *et al.* G protein-coupled receptor 30 (GPR30) forms a plasma membrane complex with membrane-associated guanylate kinases (MAGUks) and protein kinase a-anchoring protein 5 (AKAp5) that constitutively inhibits camp production. **Journal of Biological Chemistry**, v. 289, n. 32, p. 22117-22127, 2014.

BRÜSSOW, K. P.; RÁTKY, J.; RODRIGUEZ-MARTINEZ, H. Fertilization and early embryonic development in the porcine fallopian tube. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 43, n. 2, p. 245-251, 2008.

CHANG, H.; SUAREZ, S. S. Unexpected flagellar movement patterns and epithelial binding behavior of mouse sperm in the oviduct. **Biology of Reproduction**, v. 86, n. 5, p. 1-8, 2012.

COY, P. *et al*. Oviduct-specific glycoprotein and heparin modulate sperm–zona pellucida interaction during fertilization and contribute to the control of polyspermy. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 41, p. 15809-15814, 2008.

DAUZIER, L. Physiologie du déplacement des spermatozoides dans les voies génitales femelles chez la brebis et la vache (suite). **Annales de Zootechnie**, v. 8, n. 1, p. 5-37, 1959.

DEFAUS, S. *et al*. Identification of bovine sperm surface proteins involved in carbohydrate-mediated fertilization interactions. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 15, n. 7, p. 2236-2251, 2016.

ELLINGTON, J. E. *et al.* Higher-quality human sperm in a sample selectively attach to oviduct (fallopian tube) epithelial cells in vitro. **Fertility and Sterility**, v. 71, n. 5, p. 924-929, 1999.

FAZELI, A. *et al*. Sperm-induced modification of the oviductal gene expression profile after natural insemination in mice. **Biology of Reproduction**, v. 71, n. 1, p. 60-65, 2004.

FAZELI, A. *et al*. Sperm-oviduct interaction: induction of capacitation and preferential binding of uncapacitated spermatozoa to oviductal epithelial cells in porcine species. **Biology of Reproduction**, v. 60, n. 4, p. 879-886, 1999.

FRANDSON, R. D; WILKE, W. L.; FAILS, A. D. **Anatomia e fisiologia dos animais de fazenda**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda., 2011. 432p.

FUJINOKI, M. Suppression of progesterone-enhanced hyperactivation in hamster spermatozoa by estrogen. **Reproduction**, v. 140, n. 3, p. 453-464, 2010.

FUJINOKI, M.; TAKEI, G. L.; KON, H. Non-genomic regulation and disruption of spermatozoal in vitro hyperactivation by oviductal hormones. **The Journal of Physiological Sciences**, v. 66, p. 207-212, 2016.

GELLERSEN, B.; FERNANDES, M. S.; BROSENS, J. J. Non-genomic progesterone actions in female reproduction. **Human Reproduction Update**, v. 15, n. 1, p. 119-138, 2009.

GEORGIOU, A. S. *et al*. Gametes alter the oviductal secretory proteome. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 4, n. 11, p. 1785-1796, 2005.

GHOSH, A.; SYED, S. M.; TANWAR, P. S. In vivo genetic cell lineage tracing reveals that oviductal secretory cells self-renew and give rise to ciliated cells. **Development**, v. 144, n. 17, p. 3031-3041, 2017.

GIMENO, B. F. *et al.* Effects of in vitro interactions of oviduct epithelial cells with frozen–thawed stallion spermatozoa on their motility, viability and capacitation status. **Animals**, v. 11, n. 1, p. 1-18, 2021.

GLENCROSS, R. G. *et al.* Concentrations of oestradiol-17β, oestrone, and progesterone in jugular venous plasma of cows during the oestrous cycle and in early pregnancy. **Acta Endocrinologica**, v. 73, n. 2, p. 374–384, 1973.

GONELLA-DIAZA, A. M. *et al.* Serum concentration of sex-steroids, endometrial expression of their receptors, and endometrial morphology during the estrous cycle in *Bos taurus* Criollo and crossbred cows. **Journal of Applied Animal Research**, v. 46, n. 1, p. 1403-1411, 2018a.

GONELLA-DIAZA, A. M. *et al.* Sex steroids drive the remodeling of oviductal extracellular matrix in cattle. **Biology of Reproduction**, v. 99, n. 3, p. 590-599, 2018b.

GONELLA-DIAZA, A. M. *et al.* Sex steroids modulate morphological and functional features of the bovine oviduct. **Cell and Tissue Research**, v. 370, n. 2, p. 319-333, 2017.

GWATHMEY, T. M. *et al.* Bovine seminal plasma proteins PDC-109, BSP-a3, and BSP-30-kDa share functional roles in storing sperm in the oviduct1. **Biology of Reproduction**, v. 75, n. 4, p. 501-507, 2006.

HAGAN, C. R; LANGE, C. A. Molecular determinants of context-dependent progesterone receptor action in breast cancer. **BMC Medicine**, v. 12, n. 32, p. 1-9, 2014.

HAZANO, K. *et al.* Local sex steroid hormone milieu in the bovine oviduct ipsilateral and contralateral to preovulatory follicle or corpus luteum during the periovulatory phase. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 74, n. 106515, p. 1-11, 2021.

HESS, A. P. *et al.* The human oviduct transcriptome reveals an anti-inflammatory, anti-angiogenic, secretory and matrix-stable environment during embryo transit. **Reproductive Biomedicine Online**, v. 27, n. 4, p. 423-435, 2013.

HEWITT, S. C.; WINUTHAYANON, W.; KORACH, K. S. What's new in estrogen receptor action in the female reproductive tract. **Journal of Molecular Endocrinology**, v. 56, n. 2, p. 55-71, 2015.

HO, K.; WOLFF, C. A.; SUAREZ, S. S. CatSper-null mutant spermatozoa are unable to ascend beyond the oviductal reservoir. **Reproduction, Fertility, and Development**, v. 21, n. 2, p. 345–350, 2009.

HUGENTOBLER, S. A. *et al.* Energy substrates in bovine oviduct and uterine fluid and blood plasma during the oestrous cycle. **Molecular Reproduction and Development**, v. 75, n. 3, p. 496-503, 2007.

HUNTER, R. H.; WILMUT, I. Sperm transport in the cow: peri-ovulatory redistribution of viable cells within the oviduct. **Reproduction Nutrition Development**, v. 24, n. 5, p. 597-608, 1984.

IGNOTZ, G. G.; CHO, M. Y.; SUAREZ, S. S. Annexins are candidate oviductal receptors for bovine sperm surface proteins and thus may serve to hold bovine sperm in the oviductal reservoir. **Biology of Reproduction**, v. 77, p. 906-913, 2007.

IGNOTZ, G. G. *et al.* Characterization of a fucose-binding protein from bull sperm and seminal plasma that may be responsible for formation of the oviductal sperm reservoir. **Biology of Reproduction**, v. 64, n. 6, p. 1806-1811, 2001.

JIN, X. L.; O'NEILL, C. cAMP-responsive element-binding protein expression and regulation in the mouse preimplantation embryo. **Reproduction**, v. 134, n. 5, p. 667–675, 2007.

KÖLLE, S. *et al.* Ciliary transport, gamete interaction, and effects of the early embryo in the oviduct: ex vivo analyses using a new digital videomicroscopic system in the cow. **Biology of Reproduction**, v. 81, n. 2, p. 267-274, 2009.

KÖLLE, S.; REESE, S.; KUMMER, W. New aspects of gamete transport, fertilization, and embryonic development in the oviduct gained by means of live cell imaging. **Theriogenology**, v. 73, n. 6, p. 786-795, 2010.

KOWALIK, M. K. *et al*. Expression and immunolocalization of membrane progesterone receptors in the bovine oviduct. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 55, n. 1, p. 83-96, 2016.

KOYAMA, H.; SHI, D.; FUJIMORI, T. Biophysics in oviduct: planar cell polarity, cilia, epithelial fold and tube morphogenesis, egg dynamics. **Biophysics and Physicobiology**, v. 16, n. 1, p. 89-107, 2019.

LAMY, J. *et al.* Steroid hormones in bovine oviductal fluid during the estrous cycle. **Theriogenology**, v. 86, n. 6, p. 1409–1420, 2016.

LEEMANS, B. *et al.* Oviduct binding and elevated environmental ph induce protein tyrosine phosphorylation in stallion spermatozoa. **Biology of Reproduction**, v. 91, n. 1, p. 1-12, 2014.

LI, S.; WINUTHAYANON, W. Oviduct: roles in fertilization and early embryo development. **Journal of Endocrinology**, v. 232, n. 1, p. 1-26, 2017.

LUVONI, G. C. *et al.* Meiosis resumption of canine oocytes cultured in the isolated oviduct. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 38, n. 5, p. 410-414, 2003.

MAILLO, V. *et al.* Maternal-embryo interaction in the bovine oviduct: evidence from in vivo and in vitro studies. **Theriogenology**, v. 86, n. 1, p. 443-450, 2016.

MAILLO, V. *et al.* Oviduct-embryo interactions in cattle: two-way traffic or a one-way street? **Biology of Reproduction**, v. 92, n. 6, p. 1-8, 2015.

MARINO, M.; GALLUZZO, P.; ASCENZI, P. Estrogen Signaling Multiple Pathways to Impact Gene Transcription. **Current Genomics**, v. 7, n. 8, p. 497-508, 2006.

MCDANIEL, J. W.; SCALZI, H.; BLACK, D. L. Influence of ovarian hormones on histology and histochemistry of the bovine oviduct. **Journal of Dairy Science**, v. 51, n. 5, p. 754-761, 1968.

MENEZO, Y.; GUERIN, P.. The mammalian oviduct: biochemistry and physiology. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 73, n. 1, p. 99-104, 1997.

MILLER, D. J. Regulation of sperm function by oviduct fluid and the epithelium: insight into the role of glycans. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 50, n. 2, p. 31-39, 2015.

MULAC-JERICEVIC, B. *et al.* Defective mammary gland morphogenesis in mice lacking the progesterone receptor B isoform. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100, n. 17, p. 9744-9749, 2003.

MURRAY, M. K. Epithelial lining of the sheep ampulla oviduct undergoes pregnancy-associated morphological changes in secretory status and cell height. **Biology of Reproduction**, v. 53, n. 3, p. 653-663, 1995.

PARDO-SAGANTA, A. *et al.* Parent stem cells can serve as niches for their daughter cells. **Nature**, v. 523, n. 7562, p. 597–601, 2015.

RODRIGUEZ-MARTINEZ, H. Role of the oviduct in sperm capacitation. **Theriogenology**, v. 68, n. 1, p. 138-146, 2007.

SAYNER, S. L. *et al.* Extracellular vesicles: another compartment for the second messenger, cyclic adenosine monophosphate. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 316, n. 4, p. 691-700, 2019.

SHAO, B. *et al.* Dynamically adjustable annular laser trapping based on axicons. **Applied Optics**, v. 45, n. 25, p. 6421-6428, 2006.

SILVA, E. I. C. **Anatomia e fisiologia do sistema reprodutor dos animais domésticos:** reprodução dos animais domésticos. Pernambuco: Departamento de Reprodução Animal, 2020. 48p.

SILVA, M. R. **Fundamentos da farmacologia e suas aplicações à terapêutica**. São Paulo: Edart, 1969. 138p.

SRIVASTAVA, N. *et al.* Acrosome membrane integrity and cryocapacitation are related to cholesterol content of bull spermatozoa. **Asian Pacific Journal of Reproduction**, v. 2, n. 2, p. 126-131, 2013.

STEFFL, M. *et al.* Review of apoptotic and non-apoptotic events in non-ciliated cells of the mammalian oviduct. **Annals of Anatomy, Anatomischer Anzeiger**, v. 190, n. 1, p. 46-52, 2008.

STURMEY, R. G. *et al.* Role of fatty acids in energy provision during oocyte maturation and early embryo development. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 44, n. 3, p. 50-58, 2009.

SUAREZ, S. S. *et al.* Bull sperm binding to oviductal epithelium is mediated by a ca2+-dependent lectin on sperm that recognizes lewis-a trisaccharide. **Biology of Reproduction**, v. 59, n. 1, p. 39-44, 1998.

SUAREZ, S. S. Formation of a reservoir of sperm in the oviduct. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 37, n. 3, p. 140-143, 2002.

SUMRANSAP, P.; TUMMARUK, P.; KUNAVONGKRIT, A. Sperm distribution in the reproductive tract of sows after intrauterine insemination. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 42, n. 2, p. 113-117, 2007.

THOMPSON, J. G. *et al.* Effect of inhibitors and uncouplers of oxidative phosphorylation during compaction and blastulation of bovine embryos cultured in vitro. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 118, n. 1, p. 47-55, 2000.

THOMPSON, J. G. *et al.* Oxygen consumption by day 7 bovine blastocysts: determination of production. **Animal Reproduction Science**, v. 43, n. 4, p. 241-247, 1996.

THOMPSON, J. G. *et al.* Total protein content and protein synthesis within pre-elongation stage bovine embryos. **Molecular Reproduction and Development**, v. 50, n. 2, p. 139-45, 1998.

VISCONTI, P. E. *et al.* Novel signaling pathways involved in sperm acquisition of fertilizing capacity. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 53, n. 1-2, p. 133-150, 2002.

WAY, A. L.; KILLIAN, G. J. Capacitation and induction of the acrosome reaction in bull spermatozoa with norepinephrine. **Journal of Andrology**, v. 23, n. 3, p. 352-357, 2002.

WEETH, H. J.; HERMAN, H. A. A histological and histochemical study of the bovine oviducts, uterus and placenta. Missouri: University of Missouri, 1952. 53p.

YÁNIZ, J. L. *et al.* Sperm population structure in high and low field fertility rams. **Animal Reproduction Science**, v. 156, p. 128-134, 2015.

YÁNIZ, J. L. *et al.* Study of the functional anatomy of bovine oviductal mucosa. **The Anatomical Record**, v. 260, n. 3, p. 268-278, 2000.

YUAN, S. *et al.* Oviductal motile cilia are essential for oocyte pickup but dispensable for sperm and embryo transport. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 118, n. 22, p. 1-11, 2021.

Capítulo 17

Produção de bezerros de corte: da concepção ao desmame

Rafael Assis Torres de Almeida [1]
Alclecir Bitencourt Serafim Júnior [2]
Ueldiane Quintiliano Lins [3]
Guilherme de Moura Brandão [4]
Artur de Souza Lima Coelho [5]
Arthur Furtado Coimbra [6]
Yasmini da Silva Schunk [7]
Roberta de Lima Valença [8]
Rodrigo de Nazaré Santos Torres [9]
Marco Túlio Costa Almeida [10]

[1] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: mv.rafaelassis@gmail.com
[2] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: juniorbitencort@hotmail.com
[3] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: ueldianeql04@gmail.com
[4] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: brandaoguilherme21@gmail.com
[5] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: arturslcoelho5@gmail.com
[6] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: arthurfurtadoc26@gmail.com
[7] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: yasmini.schunk@hotmail.com
[8] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: roberta.valenca@ufes.br
[9] Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", e-mail: rodrigo.torres@unesp.br
[10] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: marco.t.almeida@ufes.br

1 INTRODUÇÃO

Cada vez mais impactada e estimulada pelo crescimento populacional mundial, o setor pecuário é foco de pesquisas em suas diversas áreas para suprir a demanda de alimentos para uma população estimada de 10,4 bilhões de pessoas até 2050 (UNDESA, 2022). Essa grande demanda por alimentos vem aliada a anseios relacionados aos impactos socioambientais causados pela produção animal, principalmente na bovinocultura (ASSIS *et al*., 2021).

Estima-se que a produção de carne terá que aumentar 35% até 2030 para acompanhar o crescimento populacional (ABIEC, 2022). Assim, a bovinocultura de corte deverá aumentar em 45% sua produtividade média. Para alcançar as estimativas de aumento na produtividade se torna necessário a intensificação da produção, com melhorias nas áreas de manejo, gestão, sanidade, melhoramento genético, bem-estar, entre outros fatores que fazem parte da cadeia de produção dentro e fora da propriedade (NEVES *et al*., 2022).

Todos esses fatores influenciarão as etapas da criação de bovinos de corte, podendo variar de acordo com o sistema produtivo e objetivo de produção. A fase de cria, por exemplo, é caracterizada pelo período de concepção até a desmama dos bezerros, enquanto a recria compreende os manejos necessários da desmama até o peso de entrada para a engorda/terminação. A terminação pode ser em sistemas extensivos ou intensivos com o objetivo de alcançar o peso de abate (MERA; FACCO; ARALDI, 2022).

A fase de cria representa a produção da matéria-prima de toda a cadeia produtiva, que é o bezerro. Uma produção inadequada ou ineficiente irá afetar diretamente todas as outras fases, desencadeando prejuízos em toda a cadeia (CASTRO; FERNANDES; LEAL, 2018). Por isso, a realização dos manejos corretos se torna altamente relevante para os sistemas de produção de bovinos de corte, em vista disso, objetivou-se com este trabalho descrever e difundir as boas práticas na fase de cria da pecuária de corte, por meio de uma revisão de literatura.

2 MANEJO REPRODUTIVO

A reprodução é uma função nobre e exigente, visto que as prioridades estão relacionadas à sobrevivência. Somado a nutrição, melhoramento genético e sanidade, a reprodução faz parte dos pilares da cadeia de pecuária de corte, sendo determinante para a produção do bezerro, matéria-prima da indústria da bovinocultura (CASTRO; FERNANDES; LEAL, 2018).

2.1 ESTAÇÃO DE REPRODUÇÃO (ER)

Os bovinos são poliéstricos anuais, ou seja, manifestam cio ao longo de todo o ano, fato que estimula uma prática muito comum no Brasil, a permanência de reprodutores junto às fêmeas todos os meses. Contudo, além da dificuldade de escrituração zootécnica e planejamento, a ampla distribuição de nascimentos gera desuniformidade, aumenta o número de manejos e consequentemente a mão de obra (CASTRO; FERNANDES; LEAL, 2018).

Segundo Abreu, Cezar e Torres (2002) como consequência da distribuição de nascimentos em épocas inadequadas, ocorre prejuízo ao desenvolvimento dos bezerros e a fertilidade das matrizes, condicionado principalmente pela restrição alimentar e problemas sanitários. Uma alternativa é a implantação de uma estação de reprodução/monta, prática onde as fêmeas são expostas ao touro ou inseminação artificial durante um período específico do ano, para contornar as desvantagens supracitadas, aumentando ainda a margem bruta da atividade, sem considerar custos de investimento.

O aumento da produtividade ocorre com o estabelecimento de uma ER de curta duração na época adequada para a região, para que o período de maior exigência nutricional da matriz coincida com o de maior qualidade e quantidade de forragem, reduzindo os custos com alimentação. Além disso, os nascimentos ocorrem no final do período seco, minimizando problemas sanitários e mortalidades. A ER pode, portanto, elevar os índices de fertilidade das vacas e viabilidade da progênie (ROSA; NOGUEIRA; CAMARGO JÚNIOR, 2017).

A ER é indicada principalmente em regiões onde a produção de forragem apresenta sazonalidade bem definida, e deve iniciar juntamente com a estação chuvosa, após estabilidade de precipitação. Aconselha-se implantação gradativa, reduzindo a duração a cada estação até o desejado, sendo uma estação curta e com maior número de concepções concentradas no início da ER, o que reduz a dispersão dos nascimentos (CAMPOS *et al*., 2005).

2.2 CONCEPÇÃO

Um dos principais problemas da reprodução bovina no Brasil é a infertilidade prolongada no pós-parto, que pode ser atribuída, entre outros fatores, ao baixo uso de biotecnologias e o inadequado manejo dos reprodutores. Por essa razão as biotecnologias têm sido cada vez mais utilizadas, proporcionando significativo aumento na eficiência dos animais com produção de um bezerro de qualidade por matriz por ano (BARUSELLI *et al*., 2021).

Dentre as biotecnologias reprodutivas, a inseminação artificial em tempo fixo (IATF) se destaca, pois permite o intervalo entre partos (IEP) de 12 meses, dispensa a detecção de cio, facilita os manejos e possibilita o nascimento de um maior número de bezerros na melhor época do ano, estimando aumento de 8% na produção quando comparado a monta natural (MN). Como consequência, o produtor alcança melhores indicadores de produtividade e rentabilidade, bem como, melhoria no material genético do rebanho (BARUSELLI *et al*., 2019).

2.3 DIAGNÓSTICO DE GESTAÇÃO

Rebanhos de corte prolíferos devem apresentar no mínimo 92 a 96% de concepção (JUNQUEIRA; ALFIERI, 2006), portanto, após as tentativas de concepção da estação de monta (EM), faz-se necessário a identificação das fêmeas prenhas, e principalmente vazias para ressincronização ou descarte. A precocidade desse procedimento resultará em uma EM mais curta, uma importante estratégia para reduzir o IEP (POHLER *et al*., 2016).

A busca pela precocidade gera evolução nas técnicas, porém, a precisão depende da habilidade e experiência do profissional. Os métodos mais utilizados são o de palpação transretal, que permite a confirmação após 45 dias de gestação, e a ultrassonografia. A visualização da vesícula embrionária é consistente a partir de 30 dias pela ultrassonografia, quando usada em modo Doppler colorido permite a avaliação da vascularização sanguínea do corpo lúteo, para o diagnóstico de fêmeas vazias após 20 dias (PALHÃO *et al*., 2019).

2.4 PERÍODO GESTACIONAL

A gestação é iniciada após a fertilização e fusão dos pró núcleos do óvulo com o espermatozoide (SENGER, 2012) e tem duração média de 281 a 287 dias, podendo variar conforme a nutrição e a raça (BALL; PETERS, 2004). A nutrição nessa fase é fundamental, pois quando nutrida adequadamente, a fêmea gera um potencial de 30 a 40% a mais na produção de bezerros de corte (GIONBELLI; VALADARES FILHO; DUARTE, 2016).

As falhas nutricionais são as principais causas não infecciosas responsáveis por problemas reprodutivos. Além disso, a subnutrição pré e pós-parto pode reduzir o peso dos bezerros devido a perdas na produção de leite materno, podendo esse déficit nutricional afetar a capacidade de conceber e manter a prenhez. Em novilhas causa diminuição na taxa de concepção e balanço energético negativo, o que aumenta o intervalo entre partos das matrizes (GUN, 2016).

Além das causas não infecciosas, as infecciosas como brucelose, leptospirose, campilobacteriose, tricomonose, neosporose, rinotraqueíte infecciosa bovina e diarreia viral bovina podem causar abortos, perdas na concepção, morte embrionária, repetição de estro, aumento do IEP, mumificações e natimortos (JUNQUEIRA; ALFIERI, 2006). Destaca-se, portanto, o uso de vacinas reprodutivas e inseminação artificial para evitar transmissão das doenças (MUGHINI-GRAS *et al*., 2014).

2.5 ESTAÇÃO DE PARIÇÃO

A nutrição das vacas no periparto pode ser avaliada através do escore de condição corporal (ECC) que deve estar entre 3,25 e 3,5 (1-5). Animais parindo acima de 3,5 são mais propícios a apresentar distúrbios metabólicos e deslocamento de abomaso, enquanto fêmeas com menos de 3,25 produzem menos leite reduzindo o peso a desmama (ZIMPEL, 2018).

Problemas nutricionais podem ser acompanhados de incidência de doenças respiratórias, ectoparasitas e endoparasitas, que ocorrem com menor frequência nos períodos secos, consequentemente, esse se torna o melhor momento para os partos (OLIVEIRA *et al*., 2006). Nesse período, aconselha-se um piquete maternidade para fornecer cuidados às matrizes evitando estresse alimentar, hídrico e térmico (PEGORARO, 2019).

As fêmeas devem ser alocadas na área por volta de 21 dias antes do parto, permanecendo até 45 dias pós-parto. Indica-se a apartação de vacas e novilhas em diferentes lotes, devido às diferentes exigências nutricionais e comportamentais. Essa área exclusiva deve possuir alimento, água e sombreamento em quantidade e qualidade, além de ser coberta por forrageiras baixas com boa drenagem para evitar lama, e deve ser próximo dos centros de manejo para facilitar observação e auxílio (VIEIRA *et al*., 2014).

A geografia plana do piquete, associada a cobertura seca e limpa, estimula as matrizes a realizarem o parto em decúbito, reduzindo a mortalidade ocasionada por partos em estação. Todos esses cuidados visam a produção de bezerros saudáveis, dado que a habilidade da matriz em transformar sua alimentação em peso a desmama de sua progênie está atrelada a eficiência produtiva em rebanhos de corte (COSTA *et al*., 2006).

3 MANEJO NEONATAL

Para uma maior produtividade, as taxas de nascimento devem atingir de 85% a 90%, com no máximo aceitável de 2% de abortamentos e 5% de mortalidade pós-natal

(JUNQUEIRA; ALFIERI, 2006). Para alcançar esses patamares, é imprescindível a realização de algumas práticas sanitárias, como colostragem e cura de umbigo, geralmente feitas no dia seguinte ao parto para não interferir na formação do vínculo materno-filial (CAIXETA; CARMO, 2020).

3.1 COLOSTRAGEM

Os bezerros assim que nascem são considerados agamaglobulinêmicos, ou seja, não possuem nenhuma imunoglobulina. Esse déficit imunológico no recém-nascido ocorre devido à placenta do tipo epitélio-corial, a qual não permite transferências de anticorpos pela via materno fetal (COSTA; SCHMIDEK; TOLEDO, 2007). Assim, o colostro se torna primordial, pois concede imunidade passiva até que o bezerro tenha sua própria resposta imunológica (CHAGAS, 2015).

O colostro é a secreção da primeira ordenha após o parto, apresenta coloração amarelada, e dispõe de vitaminas, minerais, imunoglobulinas, citocinas e leucócitos maternos que atuam para imunoproteção (GONZALES; DANTOS, 2017).

Vacas de corte apresentam menor produção de leite e como consequência menor diluição de imunoglobulinas no colostro se comparado às vacas de aptidão leiteira, portanto, cerca de 3 a 4 litros são suficientes para bezerros de corte, enquanto de leiteiras podem consumir até 10 litros para atingir a proteção imunológica. Isso é confirmado pela concentração de imunoglobulinas G, que nas vacas de corte chega a 113,4 mg/mL, enquanto nas de leite atinge apenas 42,7 mg/mL, por isso casos de falhas colostrais perceptíveis em gado de corte são atípicos (GUY *et al*., 1994).

Bezerros que não receberam colostragem adequada, seja por falta de qualidade ou quantidade, são mais suscetíveis a diversos agentes patogênicos (FURMAN-FRATCZAK; RZASA; STEFANIAK, 2011), sendo recomendado a ingestão de aproximadamente 10% de seu peso vivo em colostro nas primeiras seis horas após o parto, momento no qual ocorre maior absorção dos componentes da secreção pelas células intestinais. Pode ser por aleitamento natural ou artificial via mamadeiras e sondagens (GUERRA *et al*., 2017).

Dada a importância da colostragem, é recomendado que a propriedade possua um banco de colostro, geralmente feito através da preservação por congelamento, mas também se usam aditivos químicos, pasteurização, evaporação a vácuo, liofilização e secagem por pulverização. Esse colostro armazenado poderá ser utilizado nos casos de morte, infecção dos tetos ou baixa produção de colostro da matriz (BORAD; SINGH, 2018).

O colostro pode ser armazenado em freezer a -20°C, em garrafas ou sacos plásticos com as identificações de data e doadora. O parâmetro ideal para o armazenamento é o colostro apresentar no primeiro dia boas concentrações de globulina, sendo avaliada por colostrômetro (acima de 50lg/mL) ou refratômetro de Brix (acima de 21%). Para o fornecimento, deve-se descongelar o recipiente em banho-maria com água a 45°C e fornecê-lo próximo a 39°C (RUFINO *et al*., 2014).

3.2 CURA DO UMBIGO

O cordão umbilical é formado por uma veia, duas artérias umbilicais e úraco, sendo encarregado do suprimento sanguíneo e nutricional do feto. Essas estruturas tendem a involuir em até 10 dias, formando o ligamento redondo do fígado, ligamento redondo da vesícula urinária, enquanto o úraco apenas regride (HINTZ; BERTAGNON; LAPEZAK, 2019).

Durante os dias de involução, o umbigo é porta de entrada direta de microrganismos patogênicos para a circulação. As onfalopatias são patologias que acometem umbigo, podendo ser infecciosas ou inflamatórias. A inflamação das estruturas umbilicais, ou onfalite, pode ocorrer isolada ou simultaneamente (FARADONBEH; FARADONBEH, 2016).

A forma localizada apresenta aumento de volume, temperatura e sensibilidade do umbigo, enquanto a forma sistêmica ascendente causa septicemia, meningites, abscessos hepáticos, sequelas ósseas, peritonites e até a morte do bezerro. As onfalopatias são as principais responsáveis pela mortalidade nessa fase, nos casos de sobrevivência ocasionam queda de 25% do desempenho produtivo do animal (MARTINI, 2008).

Em vista disso, deve-se adotar a prática preventiva e curativa do umbigo até sua mumificação, ou seja, a desinfecção e desidratação do cordão umbilical após o nascimento para impedir a passagem de microrganismos. Diversas são as substâncias utilizadas para essa atividade, no entanto, recomenda-se a utilização de iodo na concentração de 10%, devido a sua ação fungicida, virucida, bactericida e esporicida, atuando na desnaturação e precipitação das proteínas (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017).

Deve-se imergir o cordão umbilical em solução de iodo por um minuto, no mínimo uma vez ao dia por até cinco dias consecutivos. A utilização de outras substâncias, pode não atingir a desidratação necessária que o iodo promove, sendo necessário mais manejos e muitas vezes não alcançando o resultado esperado (CAIXETA; CARMO, 2020). Contudo, na pecuária de corte, a falta de contato, agressividade e instinto materno das matrizes torna complexo esse manejo por vários dias. Nesses casos, recomenda-se a realização de no mínimo uma aplicação

e imersão de iodo, acrescentando ao protocolo a administração preventiva de larvicida de longa ação como prevenção de onfalites (SPADETTO; TAVELA, 2013).

O corte do coto umbilical é desaconselhado devido à reabertura do orifício umbilical, entretanto, nos casos desse cordão for muito longo com riscos de rompimento ou infecção, o corte deve ser realizado com instrumento limpo macerando o umbigo, a incisão deve ser seguida de uma ligadura para prevenir hemorragias (CAIXETA; CARMO, 2020).

3.3 IDENTIFICAÇÃO E REGISTRO

Durante os primeiros cuidados, é de suma importância a identificação individual do bezerro, preferencialmente nos primeiros dias de vida, como base para as funções de controle zootécnicos. A identificação age como ferramenta para administração rural, pois individualiza os animais permitindo melhor controle da produção (LOPES, 1997).

Os sistemas de identificação podem ser feitos através do uso de nomes individuais para os animais em pequenos rebanhos, tatuagens, brincos, colares e marcações no couro. Independente do procedimento escolhido pela propriedade, este deve ser realizado por uma equipe capacitada, reduzindo estresse e danos ao animal (SÁ, 2022).

Um protocolo aconselhado começa ao nascer com a realização dos furos na orelha do bezerro e a colocação de um colar com o número da mãe, entretanto, esse colar não deve ser usado por mais de cinco dias para evitar danos ao couro do animal durante o crescimento. Durante a remoção do colar, pode ser realizado a aplicação da tatuagem, para que após a cicatrização dos furos, cerca de 30 e 45 dias após o nascimento sejam colocados os brincos definitivos, sejam eletrônicos ou convencionais (COSTA; PEREZ, 2018).

No decorrer da identificação, pode-se realizar a pesagem dos bezerros, ferramenta fundamental para orientar os manejos nutricionais e avaliar o ganho de peso dos animais, até mesmo a ingestão de colostro. A pesagem pode ser feita com balanças ou fitas de avaliação do perímetro torácico (NASCIMENTO *et al*., 2019).

3.4 AMOCHAMENTO

A mochação ou amochamento é a destruição das células queratogênicas que ainda não se fundiram ao crânio, esse manejo faz parte dos cuidados iniciais com os bezerros de corte, pois deve ser realizado com o animal entre um e dois meses. Logo, é uma prática menos invasiva

e cruenta se comparada com a descorna que é um ato cirúrgico de remoção dos cornos desenvolvidos e aderidos ao crânio do animal (LEÃO *et al*., 2022).

Esse manejo previne transtornos, pois animais com cornos podem lesionar outros animais ou profissionais durante o manejo, necessitam de maior linha de cocho e bebedouro, além de exibir comportamentos competitivos com maior frequência. Nessa idade o botão cornual continua flutuante, o que facilita o procedimento no animal, e para eliminar as células pode-se utilizar a cauterização química, térmica ou excisão cirúrgica (BERNIERI, 2016).

A cauterização térmica a frio ou criocirurgia é pouco utilizada, ao passo que a forma mais utilizada no campo geralmente é por ferros quentes, a fogo ou eletricamente, todavia também pode ser empregado a prática cirúrgica de *scoop disbudding*, que é a excisão do broto germinativo por guilhotina. As pastas cáusticas são usadas para eliminação química das células, porém são pouco utilizadas devido à necessidade de maiores cuidados com a contenção do produto para evitar lesões adjacentes, principalmente por conta de chuvas (BARBOSA, 2016).

Esses procedimentos são dolorosos e devem ser utilizadas técnicas para atenuar a dor do animal, que deve ser contido em decúbito lateral direito sobre local confortável, para realização do bloqueio perineural do nervo cornual com lidocaína 2% sem vasoconstrictor, juntamente com protocolo terapêutico a base de anti-inflamatório não esteroidal como o flunixin meglumine por três dias consecutivos e produto cicatrizante tópico (ADCOCK; TUCKER, 2018). A amenização da dor gera melhor resposta em consumo alimentar e consequentemente ganho de peso (SUTHERLAND *et al*., 2018).

4 MANEJO NUTRICIONAL

A alimentação representa de 50% a 60% dos custos de produção dos ruminantes, portanto, métodos cada vez mais eficientes e econômicos devem ser estudados. O alimento oferecido ao bezerro influência nas diversas alterações e evoluções estomacais, assim, o recém-nascido com acesso à pastagem logo na primeira e segunda semana de vida permite maior estímulo ao desenvolvimento dos compartimentos do estômago (SIGNORETTI *et al*., 1996).

A nutrição de bezerros recém-nascidos consiste basicamente em leite materno. Contudo, suas exigências nutricionais aumentam de acordo com a curva de crescimento, consequentemente, após 90 dias de vida o leite materno se torna insuficiente, o que exige suplementação complementar. Esse curto período correspondente à fase do nascimento à desmama, e é responsável por atribuir 45% do peso final de abate nos animais, demonstrando a importância da nutrição nesse momento (OLIVEIRA *et al*., 2006).

4.1 CREEP FEEDING

A técnica de *creep-feeding* é muito utilizada em bovinocultura de corte, pois proporciona suplementação alimentar na fase de aleitamento. Uma ração balanceada é fornecida exclusivamente para o bezerro, em um cocho restrito, cercado de madeira ou arame liso, com tamanho proporcional em relação à quantidade de animais, permitindo somente a entrada de bezerros (SÁ, 2022).

Deve ser aplicado desde o nascimento e mantido até o desmame, sendo palatável com 16 a 20% de proteína bruta e altos níveis de energia. Essa prática possibilita redução na mortalidade, desmame de animais mais pesados e adaptados ao cocho, fato que tem favorecido a utilização desses bezerros em sistemas de confinamento (DIAN *et al*., 2013). Além disso, estimula o desenvolvimento das papilas ruminais, reduz o estresse na desmama e induz retorno da ciclicidade nas matrizes e antecipação da puberdade das novilhas (SILVA *et al*., 2012).

4.2 CREEP GRAZING

Com propósito semelhante ao *creep-feeding*, a técnica de *creep-grazing* consiste em separar áreas exclusivas para os bezerros em desenvolvimento com forrageiras de alto valor nutricional, como as leguminosas por exemplo, podendo corresponder a 5% da área de pastagem. O consumo dessas forragens deve ocorrer no ponto ideal de colheita, com maior teor de proteína e melhor palatabilidade, sendo que a quantidade de forragem consumida passa a ser considerável a partir de dois meses de vida (OLIVEIRA; ZANINI; SANTOS, 2007).

5 PROTOCOLO VACINAL

A prática de imunização vacinal se torna importante como garantia contra agentes infecciosos, sua utilização é justificada a partir do estudo da relação de prevalência dos agentes na região a fim de identificar o custo/benefício dessa imunização. Em vista disso, o manejo reprodutivo que propicia o agrupamento dos animais em lotes homogêneos simplifica a implantação de protocolos vacinais (OLIVEIRA; ZANINI; SANTOS, 2007).

Independente da vacina, o responsável deve seguir o protocolo vacinal instituído, executar a manutenção dos equipamentos com antecedência, preparar e treinar a equipe para o trabalho e fornecer condições para uma boa execução da atividade. Apesar de simples, esses detalhes são importantes para o sucesso da imunização (GASPAR; SANTOS, 2014).

De acordo com Chiquitelli Neto *et al.* (2015), as vacinações são iniciadas ainda nos primeiros meses de vida e estudos mostraram melhores resultados em sistemas racionais de vacinação, com a adoção de práticas de bem-estar animal durante o manejo. Segundo a Embrapa Gado de Corte (EMBRAPA, 2022), os protocolos vacinais devem incluir a febre aftosa, raiva, clostridioses e brucelose, entretanto, os protocolos devem se basear no programa oficial de vacinação da região, nas orientações dos fabricantes e na presença de agentes endêmicos.

5.1 AFTOSA

A febre aftosa é uma doença infectocontagiosa de grande importância, pois causa prejuízos com a perda de mercado interno e externo e remoção da condição de área livre segundo a Organização de Saúde Animal - OIE (LIMA; MIRANDA; GALLI, 2005). Atualmente, o Programa Nacional de Erradicação de Febre Aftosa (PNEFA) divide os estados em grupos livres de febre aftosa sem vacinação e livres com vacinação, portanto para incorporar a vacinação contra aftosa faz-se necessário avaliar o PNEFA do estado (PNEFA, 2023).

5.2 RAIVA E CLOSTRIDIOSES

Desde 2012, por ano são mais de mil notificações de bovinos acometidos por raiva (BRASIL, 2022), e para evitar mortes de bovinos pela doença aconselha-se a vacinação conforme a recomendação do fabricante. Geralmente os bezerros são vacinados após completar dois a três meses, com reforço após 30 dias, e com repetições anuais. Esse protocolo é idêntico ao realizado para imunizar os animais contra as clostridioses, chamadas popularmente de mal de ano, são doenças musculares como carbúnculo sintomático (manqueira) e as enterotoxemias (GASPAR; MINHO; SANTOS, 2005).

5.3 BRUCELOSE

Fêmeas bovinas de três a oito meses obrigatoriamente devem ser vacinadas contra brucelose. Diferente das vacinações supracitadas, a imunização contra brucelose deve ser executada por um profissional devidamente cadastrada nos órgãos responsáveis para tal (GASPAR; MINHO; SANTOS, 2005).

5.4 MATRIZES

Como abordado no início do capítulo, as matrizes e bezerras devem receber vacinas visando a imunização contra doenças que acometem o trato reprodutivo, ocasionando mortalidade embrionária precoce e tardia, repetição de cio, abortos, mumificações ou macerações fetais, natimortalidade e mortalidade neonatal. A vacinação das fêmeas no terço final de gestação pode intensificar a presença de anticorpos no colostro, amparando os recém-nascidos contra microrganismos patogênicos (JUNQUEIRA; ALFIERI, 2006).

6 PRINCIPAIS DOENÇAS

Bezerros possuem baixa capacidade imunológica após o nascimento, no ambiente extrauterino o indivíduo esta suscetível a diversos agentes patogênicos, sendo comum o acometimento de doenças, e perdas de animais de até um ano de idade, que representam 75% do total de mortes durante a produção (MARTINI, 2008). Outro fator de suscetibilidade são os sistemas extensivos de corte, predominantes no Brasil, que favorecem infecções por parasitas e outras doenças (MARCONDES; NETO; DUARTE, 2021).

6.1 ENDOPARASITAS E ECTOPARASITAS

Infecções por nematódeos gastrintestinais trazem prejuízos, principalmente pela queda do potencial produtivo (FUNARI *et al*., 2021). As infecções geralmente são mistas, e é essencial a identificação dos nematoides que acometem os animais da propriedade para elaboração adequada dos protocolos preventivos e terapêuticos, pois o uso indiscriminado de produtos gera resistência parasitária. Após a identificação dos parasitas recomenda-se o tratamento aos dois, quatro e seis meses em todos os bezerros (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNADI, 2017).

Os ectoparasitas são um problema comum nos animais, podendo citar os carrapatos, moscas e bernes, e principalmente as miíases em bezerros que geralmente acometem os umbigos, devido à atração pelo tecido umbilical exposto. Essas infecções podem levar o animal a óbito, portanto, indica-se a utilização de antiparasitário injetável preventivo, que pode reduzir em até 61% a ocorrência de miíases (BIANCHIN *et al*., 1991).

6.2 DIARREIA E PNEUMONIA

A diarreia é uma das principais causas de mortalidade de bezerros de corte no Brasil, e possui etiologia multifatorial (COURA; LAGE; HEINEMANN, 2014). A baixa imunidade, desnutrição, falta de higiene, manejo e sanidade inadequadas são fatores predisponentes a diarreias neonatais (OLIVEIRA FILHO *et al*., 2007).

A pneumonia, assim como a diarreia possui etiologia multifatorial, e têm maiores chances de contaminação devido a incapacidade imunológica dos neonatos. Independente da ingestão do colostro, uma alta exposição do indivíduo a patógenos pode causar infecção. Com alta morbidade, a pneumonia é mais infecciosa em períodos chuvosos, sendo fundamental para prevenção uma estação de monta planejada e desinfecção do umbigo (OLIVEIRA *et al*., 2006).

7 DESMAME

Muitas adversidades foram enfrentadas até o momento do desmame, o último processo da cria é constituído pelos desafios da ausência da mãe, ambiente, relações sociais e mudança alimentar de uma dieta líquida para sólida. O estresse ocasiona queda imunológica, propiciando novamente o risco de doenças (OLIVEIRA; ZANINI; SANTOS, 2007).

Existem quatro sistemas básicos de desmame, sendo eles o tradicional, precoce, temporário e controlado. No sistema tradicional os animais são desmamados entre sete e nove meses abruptamente sem nenhuma suplementação. Uma prática que melhora o desempenho desse desmame é a realização da desmama lado a lado, mantendo contato visual e olfativo entre matriz e o bezerro (SILVA *et al*., 2021). Diferente do anterior, no sistema precoce são utilizadas suplementações como o *creep-feeding* e *creep-grazing* no intuito de promover maior desempenho e precocidade nos bezerros e permitir um retorno da matriz a reprodução (OLIVEIRA; ZANINI; SANTOS, 2007).

Todavia, a precocidade da separação com a mãe pode gerar prejuízos produtivos devido ao sofrimento emocional. Alguns trabalhos apontam que desmames realizados progressivamente podem auxiliar nessa questão (SPADETTO; TAVELA, 2013). O desmame temporário tende a apresentar menos prejuízos, pois permite o contato visual dos animais, reduzindo o estresse, é feito pela separação da vaca e bezerro por períodos de 48 a 72 horas, promovendo possíveis retornos a ciclicidade da vaca, que reduzirá a lactação e, portanto, menos prejuízo aos sete meses durante o desmame completo (EMBRAPA, 1996).

Apesar de ser pouco realizado em rebanhos de corte, a amamentação controlada se resume em apartar o bezerro após 60 dias do nascimento e permitir duas mamadas por dia em curtos períodos, esse método se torna inviável em grandes propriedades por motivos de logística, manejo, identificação e inconformidades entre as mamadas (FERREIRA *et al*., 2010).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A produção dos bezerros configura como o futuro e a base da cadeia da pecuária de corte e exige planejamento e atenção. Inúmeras são as adversidades e sensibilidades enfrentadas por esta categoria, desde a concepção, nascimento, desenvolvimento e desmame. Sendo estes desafios intensos, é fundamental que toda a produção seja planejada e estruturada para reduzi-los. Um bezerro desmamado saudável impactará diretamente no sucesso da recria e engorda. Assim, a adoção e disseminação das boas práticas em cada etapa da produção de bezerros corrobora para uma maior produtividade de todo o sistema, permitindo retorno econômico eficiente para toda a cadeia.

9 AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES) por meio dos editais nº 04/2022 Programa de Apoio aos Programas de Pós-Graduação Capixaba Emergentes (PROAPEM) e FAPES Nº 03/2023 Bolsa Pesquisador Capixaba – BPC, Processo E-docs 2022-71JG6.

10 REFERÊNCIAS

ABIEC (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS EXPORTADORAS DE CARNES). **Beef report perfil da pecuária no Brasil 2022**. São Paulo: Apexbrasil, 2022. Disponível em: <https://www.abiec.com.br/publicacoes/beef-report-2022/> Acesso em: 04 jun. 2023.

ABREU, U. G. P.; CEZAR, I. M.; TORRES, R. A. **Impacto bioeconômico da introdução de período de monta em sistemas de gado de corte no Brasil Central**. 1. ed. Campo Grande: Embrapa Gado de Corte, 2002. 47p.

ADCOCK, S. J. J.; TUCKER, C. B. The effect of disbudding age on healing and pain sensitivity in dairy calves. **Journal of. Dairy Science**, v. 101, n. 11, p. 10361-10373, 2018.

ASSIS, D. C. S. *et al*. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) in bovine meat and meat products over the last 15 years in Brazil: A systematic review and meta-analysis. **Meat Science**, v. 173, p. 1-11, 2021.

BALL, P. J. H.; PETERS, A. R. **Reproduction in cattle**. 3. ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2004. 252p.

BARBOSA, B. S. **Efeitos da fototerapia no processo de cicatrização de queimaduras em bezerros**. 2016. Dissertação (Mestrado em Clínica Veterinária) – Programa de Pós-graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

BARUSELLI, P. S. *et al*. Evolução e perspectivas da inseminação artificial em bovinos. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 43, n. 2, p. 308-314, 2019.

BARUSELLI, P. S. *et al.* Mitos e realidades sobre a inseminação artificial em tempo fixo (IATF) em bovinos de corte. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 45, n. 4, p. 625-646, 2021.

BERNIERI, L. **Barreiras e oportunidades para minimizar a dor na descorna de bezerras leiteiras**. 2016. 93 f. Dissertação (Mestrado em Agroecossistemas) - Programa de Pós-Graduação em Agroecossistemas, Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Agrárias, Florianópolis, 2016.

BIANCHIN, I. *et al*. **Uso de ivermectina na prevenção das miíases umbilicais em bezerros de corte criados extensivamente**. v. 41, Campo Grande: Embrapa Gado de Corte, 1991. 6p.

BORAD, S. G.; SINGH, A. K. Colostrum immunoglobulins: Processing, preservation and application aspects. **International Dairy Journal**, v. 85, p. 201–210, 2018.

BRASIL, MAPA (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO). **Sistema nacional de informação zoossanitária- SIZ**, 2013. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/sanidade-animal-e-vegetal/saude-animal/programas-de-saude-animal/febre-aftosa/brasil-livre-da-aftosa/Manual_SIZ_DSA_2013.pdf>. Acesso em: 04 jun. 2023.

CAIXETA, D. G.; CARMO, J. P. Criação de bezerros neonatos: manejo e bem-estar. **Scientia Generalis**, v. 1, n. 3, p. 92–103, 2020.

CAMPOS, W. E. *et al*. **Manejo reprodutivo em gado de corte**.v. 134. Planaltina: Embrapa Cerrados, 2005. 54p.

CASTRO, F. C.; FERNANDES, H.; LEAL, C. L. V. Sistemas de manejo para maximização da eficiência reprodutiva em bovinos de corte nos trópicos. **Veterinária e Zootecnia**, v. 25, n. 1, p. 41-61, 2018.

CHAGAS, A. C. S. **Diarreia em bezerros leiteiros lactantes: a doença e o manejo em diferentes unidades da Embrapa**. v. 120. São Carlos: Embrapa Pecuária Sudeste, 2015. 43p.

CHIQUITELLI NETO, M. *et al*. Manejo racional eleva o bem-estar de bovinos Guzerá e melhora a eficiência do trabalho de vacinação. **Journal of Animal Behaviour and Biometeorology**, v. 3, n. 4, p.101-106. 2015.

COSTA, M. J. R. P. *et al*. Suckling behaviour of Nelore, Gir and Caracu calves and their crosses. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 101, n. 3-4, p. 276-287. 2006.

COSTA, M. J. R. P.; PEREZ, C. Marca a fogo em xeque. **A Revista do Criador**, ed. 218, 2018. Disponível em: <https://edcentaurus.com.br/ag/edicao/218/materia/9296>. Acesso em: 04 jun. 2023.

COSTA, M. J. R. P.; SCHMIDEK, A.; TOLEDO, L. M. Relações materno-filiais em bovinos de corte do nascimento à desmama. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 31, n. 2, p.183-189, 2007.

COURA, F. M.; LAGE, A. P.; HEINEMANN, M. B. Patotipos de *Escherichia coli* causadores de diarreia em bezerros: uma atualização. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.34, p. 811-818, 2014.

DIAN, P. H. M. *et al*. **Nutrição de bezerros de corte- creep feeding**. Boletim Técnico de Produção Animal Unicastelo. v. 5, 2013. 10p.

EMBRAPA (EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA). **Calendário de manejo sanitário, reprodutivo e zootécnico**. 2022. Disponível em:<https://cloud.cnpgc.embrapa.br/calendario-manejo/>. Acesso em: 04 jun. 2023.

EMBRAPA (EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA). **Desmama em bovinos**. Gado de Corte Divulga, n. 16. 1996. Disponível em: <https://old.cnpgc.embrapa.br/publicacoes/divulga/GCD16.html>. Acesso em: 04 jun. 2023.

FARADONBEH, Y. K.; FARADONBEH, M. K. Evaluate the risk factors umbilical cord bacterial infection in calves in Shahrekord city. **Journal of Entomology and Zoology Studies**, v. 4, n. 2, p. 162-166, 2016.

FERREIRA, J. L. *et al*. Influência do manejo pré-abate na produção de carne bovina no município de Araguaína, Tocantins. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, n. 15, p. 1-12, 2010.

FUNARI, M. G. B. *et al*. Endoparasitas e avaliação hematológica em bovinos submetidos a sistema intensivo e extensivo. **Revista Eletrônica Interdisciplinar**, v. 13, n. 1, p. 202-211, 2021.

FURMAN-FRATCZAK, K.; RZASA, A.; STEFANIAK, T. The influence of colostral immunoglobulin concentration in heifer calves serum on their health and growth. **Journal of Dairy Science**, v. 94, n. 11, p. 5536-5543, 2011.

GASPAR, E. B.; MINHO, A. P.; SANTOS, L. R. **Manual de boas práticas de vacinação e imunização de bovinos**. v. 47. Bagé: Embrapa Pecuária Sul, 2015. 10p.

GASPAR, E. B.; SANTOS, L. R. **Vacinação de bovinos: esclarecendo algumas dúvidas**. v. 134. Bagé: Embrapa Pecuária Sul, 2014. 36p.

GIONBELLI, M. P.; VALADARES FILHO, S. C.; DUARTE, M. S. Exigências nutricionais para vacas de corte vazias e gestantes. *In*: VALADARES FILHO, S. C. *et al*. **Exigências nutricionais de zebuínos puros e cruzados BR CORTE**. 3. ed. Viçosa: UFV, Produção independente, 2016. p. 259-282.

GONZALES, D. D.; DANTOS, M. J. Bovine colostral cells-the often-forgotten component of colostrum. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 250, n. 9, p. 998-1005, 2017.

GUERRA, G. A. *et al*. Neonatologia em bezerros: a importância do colostro. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**. v. 15, n. 3, p. 32-41, 2017.

GUN, P. Optimizing beef cattle nutrition from conception to consumption. **Ceiba**. v. 54, n. 1, p. 14-22, 2016.

GUY, M. A. *et al*. Regulation of colostrum formation in beef and dairy cow. **Journal of Dairy Science**, v. 77, n. 10, p. 3002-3007, 1994.

HINTZ, L. P.; BERTAGNON, H. G.; LAPCZAK, J. C. O. Avaliação de diferentes protocolos preventivos para onfalopatias em bovinos de corte recém-nascidos. **Pubvet**, v. 13, n. 5, p. 1-7, 2019.

JUNQUEIRA, J. R.C.; ALFIERI, A. A. Falhas da reprodução na pecuária bovina de corte com ênfase para causas infecciosas. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 27, n. 2, p. 289-298, 2006.

LEÃO, A. E. *et al*. **Estresse na criação de bezerros. Principais doenças na criação de bezerros leiteiros**, 2022. 45p.

LIMA, R. C. A.; MIRANDA, S. H. G.; GALLI, F. **Febre Aftosa:** impacto sobre as exportações brasileiras de carnes e o contexto mundial das barreiras sanitárias. São Paulo: ICONE e CEPEA, 2005. 31p.

LOPES, M. A. **Informática aplicada à bovinocultura**. Jaboticabal: FUNEP, 1997. 82p.

MARCONDES, T. L.; NETO, A. F. A.; DUARTE, J. Estudo comparativo entre os sistemas de criação intensivo e extensivo de terminação de bovinos nelores por meio da avaliação de índices zootécnicos de um grupo de sócios-produtores do Vale do Paraíba, estado de São Paulo. **Revista Unimar Ciências**, v. 29, p. 1-18, 2021.

MARTINI, P. D. Manejo e criação de bezerros leiteiros no munícipio de Cassilândia-MS. *In* SEMINÁRIO DE EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA–SEMEX, 1, 2008, Universidade Estadual do Mato Grosso do Sul. **Anais do Seminário de Extensão Universitária–SEMEX**. 2008.

MERA, C. M. P.; FACCO, R. S.; ARALDI, D. F. Viabilidade econômica de sistema de produção de cria-recria em uma unidade de produção rural no município de Dom Pedrito – Rio Grande do Sul. **Economia & Região**, v. 10, n. 3, p. 5–32, 2022.

MUGHINI-GRAS, L. *et al*. Application of an integrated outbreak management plan for the control of leptospirosis in dairy cattle herds. **Epidemiology and Infection**, v. 142, n. 6, p. 1172-1181, 2014.

NASCIMENTO, G. V. *et al*. Avaliação da eficiência do uso da fita métrica para estimativa do peso corporal em bovinos curraleiro pé-duro. **Brazilian Journal of Development**, v. 5, n. 9, p. 16470-16478, 2019.

NEVES, G. V. S. *et al*. Bovinocultura de corte no Brasil: uma revisão sistemática de literatura. **Revista Ibero-Americana de Ciências Ambientais**, v. 13, n. 6, p. 277-293, 2022.

OLIVEIRA FILHO, J. P. *et al*. Diarréia em bezerros da raça Nelore criados extensivamente: estudo clínico e etiológico. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 27, n. 10, p. 419-424, 2007.

OLIVEIRA, J. S.; ZANINI, A. M.; SANTOS, E. M. Fisiologia, manejo e alimentação de bezerros de corte. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da Unipar**, v. 10, n. 1, p. 39-48, 2007.

OLIVEIRA, R. L. *et al*. Nutrição e manejo de bovinos de corte na fase de cria. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v. 7, n.1, p. 57-86, 2006.

PALHÃO, M. P. *et al*. Eficácia e limitações de diferentes abordagens para antecipar o diagnóstico de prenhez em bovinos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 71, n. 6, p. 1909-1916, 2019.

PEGORARO, L. M. C. A importância da biosseguridade na bovinocultura leiteira. *In*: 9º SIMPÓSIO BRASIL SUL DE BOVINOCULTURA DE LEITE. Chapecó, 2019, Santa Catarina. **Anais do 9º Simpósio Brasil Sul de Bovinocultura de Leite**. Associação Catarinense de Medicina Veterinária -Núcleo Oeste, 2019. p. 42-54.

PNEFA (PROGRAMA NACIONAL DE ERRADICAÇÃO E PREVENÇÃO DA FEBRE AFTOSA). **Portaria proíbe vacinação contra febre aftosa em sete unidades da Federação**, Brasília, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/noticias/portaria-proibe-vacinacao-contra-febre-aftosa-em-sete-unidades-da-federacao>. Acesso em: 04 jun. 2023.

POHLER, K. G. *et al*. Use of bovine pregnancy-associated glycoproteins to predict late embryonic mortality in postpartum Nelore beef cows. **Theriogenology**, v. 85, n. 9, p. 1652-1659, 2016.

ROSA, A. N. F.; NOGUEIRA, E.; CAMARGO JÚNIOR, P. P. **Estação de monta em rebanhos de gado de corte**.v. 134. Campo Grande: Embrapa Gado de Corte, 2017. 7p.

RUFINO, S. R. A. *et al*. **Manejo inicial de bezerras leiteiras: colostro e cura de umbigo**. 2014. Disponível em: <https://www.embrapa.br/gado-de-leite/busca-de-publicacoes/-

/publicacao/992000/manejo-inicial-de-bezerras-leiteiras-colostro-e-cura-de-umbigo>. Acesso em: 04 jun. 2023.

SÁ, R. R. B. **Boas práticas de manejo na fase de cria de bezerros de corte**. 2022. 31 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Zootecnia) - Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa. 2022.

SENGER, P. **Pathways to pregnancy and parturition**. 3. ed. Current Conceptions, Inc Pullman, WA, 2012. 381p.

SIGNORETTI, R. D. *et al*. Biometria do trato gastrointestinal e tamanho da massa de órgãos internos de bezerros holandeses alimentados com quatro níveis de concentrado. *In*: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ZOOTECNIA, 33., 1996. Fortaleza. **Anais da Reunião Anual Da Sociedade Brasileira De Zootecnia**. Fortaleza: SBZ, 1996. p. 402-404.

SILVA, C. J. A. *et al*. Efeito do creep feeding e creep grazing nas características da pastagem de Tifton e Azevém e no desempenho de ovinos. **Ciência Animal Brasileira**, v. 13, n. 2, p. 165-174, 2012.

SILVA, V. L. *et al*. Desmama lado a lado em bovinos de corte. *In:* SEMINÁRIO REGIONAL DE EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA DA REGIÃO CENTRO-OESTE, n. 5, Universidade Estadual de Goiás. **Anais do Seminário Regional de Extensão Universitária da Região Centro-Oeste**, p. 309-310, 2021.

SPADETTO, R. M.; TAVELA, A. O. Importância do manejo dos neonatos para um aumento do número de bezerros desmamados. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, n. 21, p. 1-7, 2013.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIAK, S. L.; BERNADI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. 972p.

SUTHERLAND, M. A. *et al*. Measurement of dairy calf behavior prior to onset of clinical disease and in response to disbudding using automated calf feeders and accelerometers. **Journal of Dairy Science**. v. 101, n. 9, p. 8208-8216, 2018.

UNDESA (DEPARTMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS, POPULATION DIVISION). **World population prospects**: the 2022 revision. New York: United Nations, 2022. Disponível em: <https://population.un.org/wpp/> Acesso em: 04 jun. 2023.

VIEIRA, A. S. P. *et al*. Piquete maternidade. **Boletim técnico PPGZOO UFVJM**, v. 2, n. 7, p. 5-10, 2014.

ZIMPEL, R. Effect of dietary cation-anion difference on acid-base status and dry matter intake in dry pregnant cows. **Journal of Dairy Science**, v. 101, n. 9, p. 8461-8475, 2018.

ISBN: 978-65-86981-39-1

9 786586 981391