

DEXMEDETOMIDINA EM CÃES

JOÃO VAGNER SILVA JUNQUEIRA¹
GUILHERME KANCIUKAITIS TOGNOLI²

¹ – Graduando em Medicina Veterinária nas FACIPLAC, Gama – DF

² – Professor de Medicina Veterinária das FACIPLAC, Gama – DF

RESUMO

Os agonistas α -2 adrenérgicos são fármacos amplamente empregados na medicina veterinária como sedativos, analgésicos e relaxantes musculares. Apesar de bastante difundidos, esses fármacos podem causar vários efeitos adversos. Dessa forma, a indústria farmacêutica vem desenvolvendo fármacos mais seletivos para que se obtenham menores taxas de morbidade e mortalidade. Assim, este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão de literatura acerca do uso da dexmedetomidina em cães. A dexmedetomidina é desenvolvida a partir do enantiômero dextrógiro da medetomidina, levando a uma especificidade maior aos receptores α -2 adrenérgicos. Essa seletividade faz com que seja um agonista α -2 mais seguro quando bem utilizado, assim como, traz vários benefícios com sua utilização, como a redução de requerimento anestésico, maior estabilidade hemodinâmica e coadjuvante analgésico. Contudo, deve-se ter cautela na administração de dexmedetomidina, sendo mais indicada para animais ASA I e II. Com o crescente número de animais de companhia e a modernização das especialidades veterinárias, é imprescindível que se busque conhecer cada vez mais esse fármaco, deixando, assim, o procedimento anestésico mais seguro. Portanto, novos estudos são necessários, para que tenha um padrão mais confiável no que se refere a doses utilizadas da dexmedetomidina.

Palavras-chaves: α -2 agonistas. α -2 adrenérgico. Sedação. Analgesia.

1. INTRODUÇÃO

Na última década, a Medicina Veterinária tem avançado não só no âmbito nacional, como internacional, pois a crescente procura por animais de companhia e a preocupação com o bem-estar aumentam a demanda da prestação de um serviço de qualidade. Com isso, a necessidade da especialização da anestesiologia veterinária é uma realidade em constante ascensão. Desse modo, tem-se procurado técnicas anestésicas e fármacos mais seguros, assim como, conhecer melhor seus mecanismos de ações e as limitações do seu uso (MURRELL e HELLEBREKERS, 2005).

Atualmente os agonistas α -2 adrenérgicos constituem uma classe farmacológica com ações sedativa bastante utilizada na medicina veterinária. Vários são os seus benefícios para anestesiologia, entre eles, os efeitos sedativo, analgésico e relaxante muscular (LEMKE, 2013). Porém, por algum tempo, essa classe farmacológica teve seu uso reduzidos por conta dos seus significativos efeitos secundários como bradicardia e hipertensão arterial. Contudo, com o advento de novos estudos, formas de aplicações e doses seguras, esses fármacos tornaram-se uma classe relevante a ser explorada (FLAHERTY, 2013).

Com avanço da indústria farmacêutica, mais princípios ativos puderam ser isolados, como, por exemplo, a dexmedetomidina. Por apresentar maior seletividade aos receptores α -2, a dexmedetomidina causa menos efeitos colaterais do que os outros representantes da mesma classe como a xilazina, romifidina e a detomidina (AFONSO e REIS, 2012).

O presente estudo tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica acerca do uso da dexmedetomidina em cães, assim como suas características farmacológicas.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Aspectos gerais dos receptores alfas-2 adrenérgicos e suas implicações nos sistemas:

Os receptores adrenérgicos possuem ligações às proteínas G, com isso, são denominados glicoproteínas e estão presentes na superfície de células efectoras em diferentes órgãos (GILSBACH *et al.*, 2011). Os adrenoreceptores são encarregados pela ativação adrenérgica do sistema nervoso autônomo simpático e podem ser divididos em três grupos principais: Alfa-adrenérgico, beta-adrenérgico e dopaminérgico, que são subdivididos em α -1 e α -2, β -1 e β -2, e Dopa₁ e Dopa₂, respectivamente (BOSCO e BRAZ, 2001). A biologia molecular aponta ainda a existência de outros subtipos alfa-adrenérgicos, sendo os α -1 ramificados em α _{1a}, α _{1b}, α _{1c} e os α -2 em α -2a, α -2b, α -2c e α -2d (DANIEL *et al.*, 1996; ALEXANDER e PETERS, 1997; RANKIN, 2017).

A epinefrina e norepinefrina são catecolaminas endógenas responsáveis pela ativação dos receptores adrenérgicos, que ao serem estimulados exercerão seus efeitos em determinados órgãos alvos (LEFKOWITZ *et al.*, 2013).

Um dos papéis citados pela literatura, é que os receptores α -1 (pós-sinápticos) participam da vasoconstrição da musculatura lisa, assim, fazem vasoconstrição em diversos vasos sanguíneos incluindo pele, sistema gastrointestinal e rim (SCHMITZ *et al.*, 1981). Portanto, pode-se observar hipertensão devido à estimulação de receptores α -1 pós-sinápticos (VALADÃO, 2000). Receptores α -1 pré-sinápticos são responsáveis pelo despertar, excitação

e aumento da atividade locomotora (MONTI, 1982; PUUMALA *et al.*, 1997; AMBRISKO e HIKASA, 2002).

Já os receptores α -2 adrenérgicos, em sua maioria situam-se na membrana pré-sináptica no sistema nervoso central e são responsáveis por efeitos anti-hipertensivo, ansiolítico, sedativo e analgésico e, ainda, apresentam papel importante na vasoconstrição do endotélio vascular (GILSBACH *et al.*, 2011). Especificamente, os receptores α -2_a são encarregados pelos efeitos de sedação, analgesia supra espinhal, hipotensão e bradicardia. Já os receptores α -2_b estão ligados ao aumento da resistência vascular inicial e bradicardia reflexa e o subtipo α -2_c está relacionado à hipotermia (LEMKE, 2013).

A ativação de receptores α -2 pré-sinápticos presentes em grande quantidade no *Locus coeruleus*, leva a efeitos sedativos e ansiolíticos. Isso ocorre pela inibição de noradrenalina na fenda sináptica, controlando assim, a atividade das células eferoras do sistema nervoso autônomo simpático (LEMKE, 2004; MURRELL e HELLEBREKERS, 2005; ELFENBEIN, 2009).

A ativação de receptores α -2 adrenérgicos presente na hipófise pode bloquear a liberação de arginina-vasopressina no sangue podendo fazer com que aumente a diurese (THURMON *et al.*, 1979; HARTSFIELD 1980; TALUKDER e HIKASA 2009). Receptores α -2 também estão presentes no pâncreas, que quando ativados, inibem a secreção da insulina e induz a liberação de glucagon (SCHMITZ *et al.*, 1981; YAMAZAKI e KATADA, 1982). Além das informações supracitadas, a estimulação de receptores α -2 adrenérgicos pré-sinápticos presentes no *Locus coeruleus*, pode levar a redução da frequência respiratória. (MUIR *et al.*, 1979). Outro mecanismo associado aos receptores α -2 adrenérgicos pós-sinápticos é o mecanismo eferor do influxo de potássio (K^+), que altera a condutância da membrana neural levando a uma hiperpolarização, suprimindo assim a descarga neural (RANKIN, 2017)

De modo geral, os receptores α -1 e α -2 adrenérgicos estão relacionados a vasoconstrição intestinal, diminuição do tônus muscular no estômago e relacionado com a produção de gastrina em cães (HSU e MCNEEL, 1983; NAKAMURA *et al.*, 1997). Outros campos de atuação dos α adrenérgicos podem ser vistos na Tabela 1.

Tabela 1. Localização e efeitos dos receptores α adrenérgicos:

Órgãos	Tipo de receptor	Resposta fisiológica
Córtex cerebral, Locus Coeruleus e plaquetas	α -2 _A	Sedação e analgesia supra espinhal; Bradicardia e hipotensão mediada centralmente
Medula espinhal	α -2 _B	Analgesia espinhal; Vasoconstrição e bradicardia reflexa mediada periféricamente
	α -2 _C	Analgesia espinhal; Hipotermia e modulação da atividade dopaminérgica
Endotélio vascular	α -1	Vasoconstrição periférica;
	α -2 _B	Bradicardia reflexa mediada periféricamente
Pulmão - Glândulas brônquicas	α -1	Redução de secreções
Estômago	α -1	Diminuição da motilidade
	α -2	Diminuição do tônus muscular
Intestino	α -1	Diminuição da motilidade
	α -2	Diminuição do tônus muscular
Fígado	α -1	Glicogenólise
Pâncreas	α -2	Inibição de insulina
Rim - Secreção da renina	α -1	Diminuição
Olho - Músculo radial da íris	α -1	Miose/midríase

Fonte: Adaptado de VITAL *et al.*, 2002; LEMKE, 2013

2.2 Características farmacológicas da dexmedetomidina:

2.2.1 Farmacocinética:

A dexmedetomidina (monocloridrato de (\pm) -4-(S)-[1-(2,3-Dimetilfenil)-1H-imidazol] é um agonista α -2 adrenérgico mais seletivo, e que foi aprovado para o uso em humanos sob cuidados de terapia intensiva. Esse princípio ativo foi elaborado a partir do enantiômero dextrógiro da medetomidina (Figura 1) e apresenta-se como uma solução incolor, isotônica,

com pH de 4,5 a 7,0, sem conservantes ou aditivos químicos como propilenoglicol, tendo seu pKa de 7,1 (CHRYSOSTOMOU e SCHMITT, 2008). Adicionalmente, cita-se que a dexmedetomidina atua principalmente em receptores α -2 adrenérgicos, tendo uma proporção entre 1600:1 (KAROL e MAZE, 2000) e 1620:1 em relação α -2: α -1 (VIRTANEN *et al.*, 1988; RANKIN, 2017).

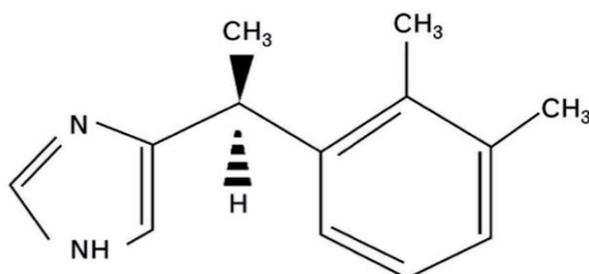


Figura 1: Representação esquemática da fórmula estrutural da dexmedetomidina.

Fonte: CHRYSOSTOMOU e SCHMITT, 2008

A dexmedetomidina pode ser administrada por várias vias, sendo a intravenosa, subcutânea e intramuscular as mais comuns. Estudo comparativo sobre o efeito sedativo da dexmedetomidina intramuscular em cães, administrado em diferentes regiões musculares, sugere que aplicação nos músculos semimembranoso e cervical resultam em menor tempo de latência para o início da sedação. Ainda, foi possível notar que o efeito sedativo no grupo que recebeu a administração no músculo semimembranoso foi maior do que aquele que recebeu pela via intramuscular cervical (CARTER *et al.*, 2013). Segundo Slingsby *et al.* (2009), a dexmedetomidina é absorvida pela via oral em gatos, e pode representar uma alternativa a outras vias convencionais.

A dexmedetomidina é cerca de duas vezes mais potente que a medetomidina, porém, apresenta farmacocinética semelhante (KUUSELA *et al.*, 2000; LEMKE, 2013). A dexmedetomidina é biotransformada pelo fígado e eliminada pelos rins, sendo que 95% são excretados pela urina (RANKIN, 2017). Em cães, após aplicação pela via intramuscular, a concentração plasmática atinge seu pico máximo em 30 minutos, a meia-vida de distribuição entre os tecidos periféricos é aproximadamente 9 minutos e 205 minutos de meia-vida de eliminação (VILLELA e NASCIMENTO, 2003). Em gatos, a meia-vida de eliminação da dose 80 μ g/kg pela via intramuscular é de 95 minutos (SALONEN, 1988).

2.2.2. Farmacodinâmica:

A dexmedetomidina possui propriedades sedativas e analgésicas dose dependente. O efeito sedativo está relacionado com a ativação de receptores α -2 pré-sinápticos, o que inibe a liberação de noradrenalina na fenda sináptica no sistema nervoso central (LEMKE, 2013). Já o mecanismo analgésico da agonista α -2 é bem complexo, não sendo totalmente elucidado, mas sabe-se que atua na transdução, transmissão, modulação, projeção e na percepção do estímulo doloroso (MAZE e REGAN, 1991; MOTSCH e KAMLER, 1997; ALVES *et al.*, 2000; MURREL e HELLEBREKERS, 2005).

O mecanismo pelo qual a dexmedetomidina impede a transmissão do estímulo doloroso é a inibição da liberação de neurotransmissores nas fibras aferentes primárias, responsáveis por levar o estímulo nociceptivo para outros neurônios (MURREL e HELLEBREKERS, 2005). Esse mecanismo está associado à ativação direta dos receptores α -2 adrenérgicos presentes nos neurônios pré-sinápticos localizados no corno dorsal da medula espinhal. Essa ativação dos adrenoreceptores leva à inibição da liberação da substância P e neuropeptídeos que participam da modulação dos impulsos dolorosos na medula espinhal. Por conseguinte, a dexmedetomidina exerce efeito na modulação da dor diretamente na medula espinhal. Outro meio pelo qual a dexmedetomidina age é na percepção da dor na região supra espinhal, atuando na massa cinzenta, onde se encontra o *Locus coeruleus* (ALVES *et al.*, 2000; MURREL e HELLEBREKERS, 2005).

Os efeitos hemodinâmicos e cardiovasculares induzidos pelos agonistas α -2 são bem característicos e conhecidos como bifásicos. A dexmedetomidina atua em receptores α -2 pós-sinápticos presentes em vasos periféricos na musculatura lisa. Quando esses adrenoreceptores são ativados, há um aumento inicial da pressão sanguínea. Em conjunto com essa vasoconstrição, tem-se o aumento do tônus vagal e diminuição da frequência cardíaca. Posteriormente, ocorre o efeito central, responsável pela diminuição do tônus simpático, prolongamento da bradicardia e diminuição da pressão arterial, configurando, assim, a segunda fase (MURREL e HELLEBREKERS, 2005; PYPENDOP *et al.*, 2011).

A dexmedetomidina induz à diminuição do débito cardíaco, porém não afeta os fluxos sanguíneos cerebral, cardíaco e renal devido à redistribuição de sangue de outros órgãos menos vitais (VANIO e PALMU, 1988). Contudo, os efeitos hemodinâmicos periféricos da dexmedetomidina são mais exarcebados quando feitos em dose altas por via intravenosa, sendo que em doses baixas pela via intramuscular tem-se uma minimização dos efeitos colaterais (LAWRENCE *et al.*, 1996).

A localização exata dos receptores centrais que medeiam a hipotensão central ainda não está totalmente esclarecida, mas se sabe que a hipertensão é dose dependente e relaciona-se a doses altas, acima de 20µg/kg (KUUSELA *et al.*, 2000; MURREL e HELLEBREKERS, 2005). Alguns estudos apontam que os cães são mais susceptíveis aos efeitos vasoconstritores dos agonistas alfa-2 em comparação aos humanos. Isso pode ocorrer pelo aumento da dose administrada aos cães, se comparados aos humanos (EBERT *et al.*, 2000). A dexmedetomidina, quando administrada na dose de 10µ/kg, manteve a pressão sanguínea em valores aceitáveis para cães, associado ao propofol e isoflurano, não causou diminuição da pressão arterial (MURREL e HELLEBREKERS, 2005). Em estudo com cães constatada regurgitação mitral moderada a grave e regurgitação pulmonar leve após o uso da dexmedetomidina, indicando que esse fármaco, na dose de 250µg/m² (equivalente a 7,8µg/kg – nota do autor), pode causar diagnósticos falso-positivos de regurgitação valvar e cardiomegalia em cães submetidos à radiografia torácica e ecocardiografia (WANG *et al.*, 2016). Corroborando com Kellihan (2015) que constatou diminuição da função sistólica em cães saudáveis, sugerindo precaução ao administrar dexmedetomidina em pacientes com suspeitas de problemas cardíacos.

A dexmedetomidina também reduz o débito cardíaco, em decorrência da vasoconstrição periférica, que aumenta a pós-carga e leva à depressão do miocárdio. Contudo, não é o único motivo pela diminuição do débito cardíaco, os α-2 agonistas são responsáveis pela vasoconstrição coronariana. Em decorrência disso, o fornecimento de oxigênio é prejudicado, levando assim, o miocárdio ao quadro de hipóxia. Dessa forma, comprometendo o débito cardíaco (MURRELL & HELLEBREKERS, 2005).

Em estudo utilizando a dose de 10 a 20µg/kg pela via intravenosa em cães foi observado redução da frequência cardíaca e índice cardíaco em 50% e 70%, respectivamente; aumento da pressão arterial média e da resistência vascular sistêmica (BLOOR *et al.*, 1992; KUUSELA *et al.*, 2000)

Os efeitos sobre o ritmo cardíaco ainda são discutíveis. Estudos demonstraram o potencial arritmogênico da xilazina quando administrada com isoflurano, resultando bloqueio atrioventricular. Isso pode ser causado secundariamente à elevação inicial da pressão arterial mediada por adrenoreceptores que ativarão o reflexo de tônus vagal. No entanto, dentre os estudos existentes, ainda não há comprovação definitiva sobre as alterações do ritmo cardíaco causados pela dexmedetomidina (MURRELL & HELLEBREKERS, 2005; LEMKE, 2013).

No que diz respeito ao sistema respiratório, a dexmedetomidina age diminuindo a frequência respiratória e o volume minuto. Isso se dá pela atuação no *locus coeruleus* que tem

papel no controle de mecanismos envolvidos na respiração. Contudo, se tem um aumento do volume corrente e diminuição da produção de dióxido de carbono, portanto, esse fármaco não promove alterações hemogasométricas significativas (HSU *et al.*, 2004; LEMKE, 2013). Em contrapartida, a dexmedetomidina pode gerar importantes efeitos gastrintestinais. Assim como os α -2 agonistas em gerais, pode causar vômito e náusea, mecanismo esse associado à estimulação de receptores α -2 no centro do vômito. A dexmedetomidina pode reduzir a liberação de gastrina e diminuir a motilidade intestinal em cães pela estimulação de receptores α -2 centrais e periféricos (LEMKE, 2013).

A dexmedetomidina pode influenciar na parte endócrina do organismo ao ativar os receptores α -2 pós-sinápticos presentes nas células beta-pancreáticas, o que diminui a liberação de insulina e, conseqüentemente, aumenta a glicemia. Como os demais agonistas α -2, a dexmedetomidina pode interferir na ação do hormônio antidiurético nos túbulos renais e coletores, levando ao aumento da diurese. (TALUKDER e HIKASA, 2009)

2.2.3 Uso clínico:

A dexmedetomidina pode ser usada como sedativo, analgésico e coadjuvante em procedimentos cirúrgicos (RANKIN, 2017). Esse fármaco é absorvido de forma eficaz pelas vias intravenosas, intramuscular e transmucosa oral (SLINGSBY *et al.*, 2009; CARTER *et al.*, 2013). A dose pode variar de acordo com o efeito desejado, tendo seu efeito dose-dependente. Estudo sugere que a dexmedetomidina administrada isoladamente tem uma maior estabilidade cardiovascular comparada a medetomidina, que é composta por uma mistura racêmica contendo dois enantiômeros ópticos, a dexmedetomidina e levomedetomidina. Ainda no mesmo estudo constatou-se que a dose de 10-20 μ g/kg de dexmedetomidina em cães é capaz de promover efeitos sedativos dose-dependente (KUUSELA *et al.*, 2001; LEMKE, 2013).

Alguns trabalhos têm associado acupuntura a técnicas anestésicas. Segundo Pons *et al.* (2016), a dexmedetomidina administrada na dose de 5 μ g/kg pela via subcutânea no ponto de acupuntura VG-20 (vaso governador) (Figura 2) tem seus efeitos sedativos e analgésicos intensificados em relação à aplicação intramuscular na mesma dose. Contudo, os efeitos cardiovasculares são exacerbados, indicando um aumento da potência farmacológica da dexmedetomidina aplicada no acuponto.

Alguns autores sugerem a associação da dexmedetomidina em conjunto com opióides para potencializar os efeitos sedativos e analgésicos; reduzir doses de indutores anestésicos; diminuir efeitos colaterais e ainda prevenir a rigidez muscular causada pelos opióides

(SCHOLZ e TONNER, 2000; CARDOSO *et al.*, 2014; PINELAS *et al.*, 2014; GRASSO *et al.*, 2015). Do mesmo modo que a dexmedetomidina infundida na taxa de 0,5µg/kg/hora demonstrou uma redução de requerimento anestésico e influenciou minimamente no sistema cardiorrespiratório dos cães submetidos à anestesia inalatória com isoflurano (PASCOE *et al.*, 2006; PASCOE, 2015)

A dexmedetomidina pela via intramuscular mostrou-se eficaz na indução de vômito, tendo seu efeito semelhante ao da xilazina (WILLEY *et al.*, 2016), porém deve-se ter o cuidado na administração de dexmedetomidina em animais sem jejum prévio pois essa conduta pode acarretar pneumonia por aspiração caso o animal venha a aspirar o conteúdo gástrico refluído. Além disso, os α -2 agonistas promovem vasoconstrição cerebral, o que diminui a pressão intracraniana (MCCORMICK *et al.*, 1993), no entanto, Lemke (2013) afirma que deve-se evitar o uso de a dexmedetomidina em animais com aumento da pressão intracraniana pois, em caso de vômito, essa situação poderá influenciar negativamente e agravar esse parâmetro.

Com o objetivo de avaliar a neurotoxicidade da dexmedetomidina no tecido nervoso, vários autores realizaram experimentos com a administração do referido fármaco próximo a tecidos nervosos. Ganem *et al.* (2016) relataram que quando administrada pela via subaracnóidea em coelhos, a dexmedetomidina causou alterações nas meninges. Já pela via epidural, Brummet *et al.* (2008) sugerem que a neurotoxicidade da dexmedetomidina pode se dar por diferenças características de cada espécie, de pH, por vasoconstrição da medula espinhal ou até mesmo estar associada a traumatismo direto na administração no espaço epidural. Esses mesmo autores, ao realizarem estudos com ratos, complementam essas informações pois não constataram neurotoxicidade da dexmedetomidina quando da administração perineural. Essa informação foi corroborada por Zhang *et al.* (2013) que afirmaram que, em estudos em ratos, que a dexmedetomidina não teve impacto na medula espinhal e ainda demonstrou o potencial efeito para o alívio da dor. Em cães, assim como em humanos os resultados foram eficazes na associação da dexmedetomidina em conjunto com anestésicos locais pela via epidural (SMITH e O, 2013; ARORA *et al.*, 2016).

A propriedade ansiolítica da dexmedetomidina vem sendo isolada e estudada para tratamento de ansiedade em cães. Novas apresentações do fármaco vêm surgindo, como a dexmedetomidina oral em gel. Desenvolvida para o tratamento de cães que sofrem de ansiedade aguda ou medo associado a ruídos. Tendo resultados promissores, a dexmedetomidina em gel é menos concentrada, desprovida de efeitos sedativos e

cardiovasculares, sendo uma boa opção para efeitos ansiolíticos em cães (KORPIVAARA *et al.*, 2017).

2.3 Antagonistas alfa-2 adrenérgico:

O atipamezol é antagonista α -2 altamente seletivo e foi desenvolvido para atuar somente em receptores α -adrenérgicos, tendo sua seletividade aproximadamente 300 vezes maior para o receptor α -2 do que a ioimbina. Quando administrado isoladamente, sua concentração plasmática máxima é atingida em 15 minutos e sua meia-vida de eliminação é 56 minutos (LEMKE, 2013). Usualmente é utilizado para reverter os efeitos sedativos e cardiovasculares da dexmedetomidina, porém, também agindo sobre o efeito analgésico. O atipamezol aplicado pela via intramuscular age de forma rápida e eficaz em cães (CULLEN, 1996; BRUNIGES *et al.*, 2016).

Em cães, o atipamezol deve ser feito de quatro a seis vezes a dose utilizada da dexmedetomidina. Deve-se administrar o antagonista intramuscular para se evitar excitação, porém em casos extremos pode ser utilizado intravenoso (LEMKE, 2013).

Recentemente, um estudo testou um novo fármaco antagonista α -2 adrenérgico de ação periférica chamado MK-467. Essa substância atenua os efeitos analgésicos e sedativos da medetomidina e ainda aumenta a eficiência da depuração da levomedetomidina e da dexmedetomidina. Adicionalmente, nota-se que após a administração de MK-467 há redução da vasoconstrição ocasionada pela medetomidina (BENNETT *et al.*, 2016).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dexmedetomidina é um agonista α -2 em ascensão, mostrando ser um fármaco com propriedades analgésicas, simpatolíticas e sedativas eficientes. Características estas, bem úteis na rotina clínica como em procedimentos ambulatoriais, cirúrgicos e coadjuvantes em terapias multimodais. A possibilidade de reversão da dexmedetomidina com atipamezol é outra característica que faz desse fármaco ser bastante útil. No entanto, apesar da seletividade aos receptores α -2, a dexmedetomidina apresenta efeitos hemodinâmicos significativos.

Além de influenciar significativamente no sistema cardiovascular e em diversos outros sistemas, deve-se ter cautela em sua administração, sendo indicado para animais ASA I e II. Ainda assim, há necessidade de mais estudos a respeito desse fármaco voltado a rotina clínica, principalmente no que se refere a doses e vias de administração.

REFERÊNCIAS

AFONSO, Joana; REIS, Flávio. Dexmedetomidina: papel atual em anestesia e cuidados intensivos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 62, n. 118, p. 33, 2012.

ALEXANDER, S.P.H; PETERS, J.A. Receptors & ion channel nomenclatures supplement. **Trends in Pharmacological Sciences**, 8 ed., p.1-83,1997.

ALVES, T.; BRAZ, J.R.C.; VIANNA, P. T. G. α 2-agonistas em anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, p. 396-404, 2000

AMBRISKO, T. D.; HIKASA, Y. Neurohormonal and metabolic effects of medetomidine compared with xylazine in beagle dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 66, n. 1, p. 42, 2002.

ARORA, M. V. et al. Comparison of epidural dexmedetomidine and neostigmine used as adjuvant to ropivacaine in lower limb surgeries. **Journal of evolution of medical and dental sciences-jemds**, v. 5, n. 84, p. 6264-6269, 2016.

BENNETT, R. C. et al. Effects of MK-467 on the antinociceptive and sedative actions and pharmacokinetics of medetomidine in dogs. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 39, n. 4, p. 336-343, 2016.

BLOOR, BYRON C. et al. Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 263, n. 2, p. 690-697, 1992.

BOSCO, F. A. P.; BRAZ, J. R. C. Beta-bloqueadores em Anestesiologia: aspectos farmacológicos e clínicos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, p. 431-447, 2001.

BRUMMETT, C. M. et al. Perineural administration of dexmedetomidine in combination with bupivacaine enhances sensory and motor blockade in sciatic nerve block without inducing neurotoxicity in rat. **The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 109, n. 3, p. 502-511, 2008.

BRUNIGES, N.; TAYLOR, P. M.; YATES, D. Injectable anaesthesia for adult cat and kitten castration: effects of medetomidine, dexmedetomidine and atipamezole on recovery. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 18, n. 11, p. 860-867, 2016.

CARDOSO, C. G. et al. Cardiorespiratory, sedative and antinociceptive effects of dexmedetomidine alone or in combination with methadone, morphine or tramadol in dogs. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 41, n. 6, p. 636-643, 2014.

CARTER, J. E.; LEWIS, C.; BETHS, T. Onset and quality of sedation after intramuscular administration of dexmedetomidine and hydromorphone in various muscle groups in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 243, n. 11, p. 1569-1572, 2013.

CHRYSOSTOMOU, C.; SCHMITT, Carol G. Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond. **Expert opinion on drug metabolism & toxicology**, v. 4, n. 5, p. 619-627, 2008.

CULLEN, L. K. Medetomidine sedation in dogs and cats: a review of its pharmacology, antagonism and dose. **British Veterinary Journal**, v. 152, n. 5, p. 519-535, 1996.

DANIEL, E. E. et al. Unusual α adrenoceptor subtype in canine saphenous vein: comparison to mesenteric vein. **British journal of pharmacology**, v. 117, n. 7, p. 1535-1543, 1996.

EBERT, T. J. et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. **The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 93, n. 2, p. 382-394, 2000.

ELFENBEIN, J. R. et al. Effect of detomidine on visceral and somatic nociception and duodenal motility in conscious adult horses. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 36, n. 2, p. 162-172, 2009.

FLAHERTY, D. Alpha2-adrenoceptor agonists in small animal practice 1. Why they do what they do. **In Practice**, v. 35, n. 9, p. 524-530, 2013.

GANEM, E. M. et al., Clinical and Histological Effects of the Intrathecal Administration of a Single Dose of Dexmedetomidine in Rabbits. **Pain physician**, v. 19, p. E319-E327, 2016.

GILSBACH, R.; PREIßL, S.; HEIN, Lutz. α 2-Adrenozeptoren: Drei Subtypen für ein breites Wirkspektrum. **Pharmazie in unserer Zeit**, v. 40, n. 6, p. 462-468, 2011.

GRASSO, S. C. et al. Hemodynamic influence of acepromazine or dexmedetomidine premedication in isoflurane-anesthetized dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 246, n. 7, p. 754-764, 2015.

HARTSFIELD, S. M. The effects of acetylpromazine, xylazine and ketamine on urine production in cats. In: **American College of Veterinary Anaesthesiologists Annual Scientific Meeting, St. Louis, MO**. 1980.

HSU, W. H.; MCNEEL, S. V. Effect of yohimbine on xylazine-induced prolongation of gastrointestinal transit in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 183, n. 3, p. 297-300, 1983.

HSU, Yung-Wei et al. Dexmedetomidine Pharmacodynamics: Part ICrossover Comparison of the Respiratory Effects of Dexmedetomidine and Remifentanyl in Healthy Volunteers. **The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 101, n. 5, p. 1066-1076, 2004.

KELLIHAN, H. B. et al. Sedative and echocardiographic effects of dexmedetomidine combined with butorphanol in healthy dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 17, n. 4, p. 282-292, 2015.

KORPIVAARA, M. et al. Dexmedetomidine oromucosal gel for noise-associated acute anxiety and fear in dogs—a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study. **Veterinary Record**, 2017.

KUUSELA, E. et al. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 23, n. 1, p. 15-20, 2000..

KUUSELA, Erja et al. Sedative, analgesic, and cardiovascular effects of levomedetomidine alone and in combination with dexmedetomidine in dogs. **American journal of veterinary research**, v. 62, n. 4, p. 616-621, 2001.

LAWRENCE, C. J.; PRINZEN, F. W.; DE LANGE, S. The effect of dexmedetomidine on nutrient organ blood flow. **Anesthesia & Analgesia**, v. 83, n. 6, p. 1160-1165, 1996.

LEFKOWITZ, R. J.; CARON, M. G. Molecular and regulatory properties of adrenergic receptors. In: **Recent Progress in Hormone Research: Proceedings of the 1986 Laurentian Hormone Conference**. Academic Press, 2013.

LEMKE, K.A. Anticolinérgicos e sedativos. In: TRANQUILLI, W..J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones Antesiologia e analgesia veterinária**. Roca: São Paulo, p. 230 – 269, 2013.

LEMKE, Kip A. Understanding the pathophysiology of perioperative pain. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 45, n. 5, p. 405, 2004.

MAZE, M.; REGAN, J. W. Role of signal transduction in anesthetic action. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 625, n. 1, p. 409-422, 1991.

MCCORMICK, J. M. et al. Intracranial Pressure Reduction by a Central α -2 Adrenoreceptor Agonist after Subarachnoid Hemorrhage. **Neurosurgery**, v. 32, n. 6, p. 974-979, 1993.

MONTI, J. M. Catecholamines and the sleep-wake cycle I. EEG and behavioral arousal. **Life sciences**, v. 30, n. 14, p. 1145-1157, 1982.

MOTSCH, J.; KAMLER, M. Alpha 2-adrenergic agonists. Use in chronic pain--a meta-analysis. **Schmerz (Berlin, Germany)**, v. 11, n. 5, p. 339-344, 1997.

MUIR, W. W.; SKARDA, R. T.; SHEEHAN, W. Hemodynamic and respiratory effects of a xylazine-acetylpromazine drug combination in horses. **American journal of veterinary research**, v. 40, n. 11, p. 1518-1522, 1979.

MURRELL, J. C.; HELLEBREKERS, L. J. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 32, n. 3, p. 117-127, 2005.

NAKAMURA, K.; HARA, S.; TOMIZAWA, N. The effects of medetomidine and xylazine on gastrointestinal motility and gastrin release in the dog. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 20, n. 4, p. 290-295, 1997.

PADDLEFORD, R. R.; HARVEY, R. C. Alpha2 agonists and antagonists. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 29, n. 3, p. 737-745, 1999.

PASCOE, P. J. et al. Changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 33, n. 2, p. 97-103, 2006.

PASCOE, P. J. The cardiopulmonary effects of dexmedetomidine infusions in dogs during isoflurane anesthesia. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 42, n. 4, p. 360-368, 2015.

PINELAS, R. et al. Effects of different doses of dexmedetomidine on anaesthetic induction with alfaxalone—a clinical trial. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 41, n. 4, p. 378-385, 2014.

PONS, A. et al. Effects of dexmedetomidine administered at acupuncture point GV20 compared to intramuscular route in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, 2016.

PYPENDOP, B. H. et al. Hemodynamic effects of dexmedetomidine in isoflurane-anesthetized cats. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 38, n. 6, p. 555-567, 2011.

PYPENDOP, B. H.; VERSTEGEN, John P. Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study. **Veterinary Surgery**, v. 27, n. 6, p. 612-622, 1998.

RANKIN, D.C. Sedativos e tranquilizantes. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones Anestesiologia e analgesia veterinária**. 5.ed. Rio de Janeiro: Roca, p.188-198, 2017.

SALONEN, J. S. Pharmacokinetics of medetomidine. **Acta veterinaria Scandinavica. Supplementum**, v. 85, p. 49-54, 1988.

SCHMITZ, J. M. et al. Renal alpha-1 and alpha-2 adrenergic receptors: biochemical and pharmacological correlations. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 219, n. 2, p. 400-406, 1981.

SCHOLZ, J.; TONNER, P. H. α 2-Adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. **Current Opinion in Anesthesiology**, v. 13, n. 4, p. 437-442, 2000.

SMITH, L.J.; O.O. A comparison of epidural analgesia provided by bupivacaine alone, bupivacaine+ morphine, or bupivacaine+ dexmedetomidine for pelvic orthopedic surgery in dogs. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 40, n. 5, p. 527-536, 2013.

SU, F. et al. Dexmedetomidine pharmacology in neonates and infants after open heart surgery. **Anesthesia & Analgesia**, v. 122, n. 5, p. 1556-1566, 2016.

TALUKDER, M. H.; HIKASA, Yoshiaki. Diuretic effects of medetomidine compared with xylazine in healthy dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 73, n. 3, p. 224, 2009.

THURMON, J. C. et al. Effects of xylazine hydrochloride on urine in cattle. **Australian veterinary journal**, v. 54, n. 4, p. 178-180, 1978.

TRANQUILLI, W.; MAZE, M. Clinical pharmacology and use of α -2 adrenergic agonist in veterinary anesthesia. **Anesth Pharmacol Rev**, v. 1, p. 297-309, 1993.

VAINIO, O.; PALMU, L. Cardiovascular and respiratory effects of medetomidine in dogs and influence of anticholinergics. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 30, n. 4, p. 401-408, 1988.

VALADÃO, C. A. A.; TEIXEIRA NETO, F. J. ; MARQUES, J. A. Evaluation of the effect of hyoscine-N-butyl bromide on the cardiovascular actions of detomidine in the horse. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 37, n. 5, p. 00-00, 2000.

VILLELA, N. R.; NASCIMENTO JÚNIOR, P. do. Dexmedetomidine in anesthesiology. **Revista brasileira de anesthesiologia**, v. 53, n. 1, p. 97-113, 2003.

VIRTANEN, R. et al. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an α_2 -adrenoceptor agonist. **European journal of pharmacology**, v. 150, n. 1-2, p. 9-14, 1988.

VITAL, M.A.B.F.. Introdução ao sistema nervosa autonomo. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIAC, S.L; BERNARDI, M.M. Farmacologia aplicada à medicina veterinária. 3ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.46, 2002.

WANG, Hsien-Chi et al. Effects of intravenous dexmedetomidine on cardiac characteristics measured using radiography and echocardiography in six healthy dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 57, n. 1, p. 8-15, 2016.

WILLEY, J. L. et al. Evaluation and comparison of xylazine hydrochloride and dexmedetomidine hydrochloride for the induction of emesis in cats: 47 cases (2007–2013). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 248, n. 8, p. 923-928, 2016.

YAMAZAKI, S.; KATADA, T.; UI, M. Alpha 2-adrenergic inhibition of insulin secretion via interference with cyclic AMP generation in rat pancreatic islets. **Molecular pharmacology**, v. 21, n. 3, p. 648-653, 1982.

ZHANG, H. et al. Molecular mechanisms underlying the analgesic property of intrathecal dexmedetomidine and its neurotoxicity evaluation: an in vivo and in vitro experimental study. **PLoS one**, v. 8, n. 2, p. e55556, 2013.

TERAPÊUTICA CLÍNICO-CIRÚRGICA DE NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CADELAS

LUCAS AMORIM CABRAL¹
FABIANA SPERB VOLKWEIS²

- 1- Graduando em Medicina Veterinária nas FACIPLAC, Gama - DF
2- Professora de Medicina Veterinária das FACIPLAC, Gama – DF

RESUMO

Com o avanço da medicina veterinária, os cães estão cada vez mais apresentando uma expectativa de vida maior e consequentemente apresentando mais neoplasias. No ramo da oncologia as cadelas apresentam grande casuística de neoplasias de glândulas mamárias justificando assim o conhecimento de como abordar esses pacientes. De acordo com a literatura o principal fator para a ocorrência dessas neoplasias é a influência hormonal. O diagnóstico é confirmado histopatologia e o tratamento de eleição na maioria dos casos é cirúrgico, em que se realiza a mastectomia, tratamento este que pode ser complementado por quimioterapia. O presente trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão de literatura sobre as neoplasias mamárias para mostrar as atuais opções de condutas que podem ser seguidas.

Palavras-chave: Oncologia. Cães. Glândula Mamária. Mastectomia. Quimioterapia.

1. INTRODUÇÃO

Neoplasia é o termo utilizado para referir-se a uma doença cuja característica é o crescimento descontrolado de células anormais (ALMEIDA *et al.*, 2005). Essa doença tem grande incidência na clínica médica quando ocorrem nas glândulas mamárias, sendo mais comum em fêmeas e raras em machos (MACPHAIL, 2014). Em cães, a casuística maior é de neoplasias malignas (OLIVEIRA *et al.*, 2003; DE NARDI *et al.*, 2009; FILHO *et al.*, 2010) em que as cadelas mais idosas são acometidas mais comumente por neoplasias de caráter maligno ao passo que as mais jovens por benignas (FILHO *et al.*, 2010). Segundo De Nardi *et al.* (2009), Poodle, Pastor Alemão e Cocker Spaniels, são mais acometidos. O objetivo do trabalho é apresentar uma revisão de literatura a respeito das neoplasias mamárias em cadelas e mostrar as atuais opções de condutas que podem ser seguidas.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Etiologia:

As neoplasias das glândulas mamárias possuem causa desconhecida, entretanto sabe-se que um dos contribuintes para a carcinogênese são hormônios como estrógeno, progesterona e hormônio do crescimento (DE NARDI *et al.*, 2009). Alguns autores sugerem que os riscos de uma cadela desenvolver neoplasia mamária são de 0,05% caso seja submetida à ovariectomia (OVH) antes do primeiro estro. Estes riscos sobem para 8% caso seja submetida à OVH antes do segundo estro, e 26% antes do terceiro estro (DE NARDI *et al.*, 2009; MACPHAIL, 2014). Acredita-se que a ovariectomia precoce das cadelas é um fator preventivo quanto ao surgimento de neoplasias mamárias (LEITÃO, 2015), e quando realizada tardiamente reduz os riscos surgimento de neoplasias benignas, não influenciando no surgimento de neoplasias malignas (DE NARDI *et al.*, 2009), porém devem ser realizados mais estudos sobre esse fator de prevenção.

As neoplasias mamárias em animais jovens são raras e estão geralmente correlacionadas com o uso de progestágenos para inibir o estro, gestação e pseudocieses. Um maior número de tumores benignos está relacionado com progestágenos, e as pseudocieses com tumores malignos (OLIVEIRA *et al.*, 2003).

As neoplasias mamárias são mais comuns de serem encontradas em animais idosos ou de meia idade, tendo sua incidência aumentada em animais com idade superior a seis anos (MACPHAIL, 2014), em que a média de idade de desenvolvimento das neoplasias é de dez anos (LEITÃO, 2015).

2.2 Classificação neoplásica:

Diversos tipos neoplásicos podem se desenvolver nas glândulas mamárias, como carcinoma *in situ*, carcinoma em tumor misto, carcinoma papilar, carcinoma sólido, adenoepitelioma maligno, diferentes tipos de sarcoma, adenoma, adenoepitelioma, fibroadenoma, tumor misto benigno, entre outros apresentados (Tabela 1) (CASSALI *et al.*, 2014).

As neoplasias malignas apresentam maior incidência e, de acordo com a literatura, os tipos benignos mais comuns são adenoma e o tumor misto benigno e dentre os malignos, o carcinoma (OLIVEIRA *et al.*, 2003; CASSALI *et al.*, 2014).

Tabela 1 - Classificação histológica de neoplasias mamárias caninas.

Tumores Malignos	Tumores Benignos
<ul style="list-style-type: none"> _ Carcinomas <ul style="list-style-type: none"> . Carcinoma <i>in situ</i> <ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma ductal <i>in situ</i> - Carcinoma lobular <i>in situ</i> . Carcinoma em tumor misto . Carcinoma papilar . Carcinoma sólido _ Tipos especiais de carcinomas <ul style="list-style-type: none"> . Carcinoma micropapilar . Carcinoma lobular invasivo . Carcinoma lobular pleomórfico . Carcinoma secretor . Carcinoma mucinoso . Carcinoma rico em lipídeos . Carcinoma de células escamosas . Carcinoma de células fusiformes . Carcinoma anaplásico . Neoplasias mamárias com diferenciação sebácea _ Neoplasias mioepiteliais <ul style="list-style-type: none"> . Adenomaepitelioma maligno _ Sarcomas <ul style="list-style-type: none"> . Fibrosarcoma . Osteossarcoma . Carcinossarcoma . Sarcoma em tumor misto _ Outros sarcomas <ul style="list-style-type: none"> . Condrossarcoma . Lipossarcoma . Hemangiossarcoma 	<ul style="list-style-type: none"> _ Adenoma _ Adenoepitelioma _ Adenoma Basalóide _ Fibroadenoma _ Tumor misto benigno _ Papiloma ductal

Fonte: Adaptada de Cassali *et al.* (2014).

2.3 Sinais clínicos:

Os animais acometidos apresentam nódulos de tamanhos variáveis, desde milímetros a tumores bastante desenvolvidos nas mamas. Essas tumorações podem acometer apenas uma ou várias mamas, em que as abdominais e inguinais as mais acometidas e podem estar aderidos ou não a pele e musculatura. Em casos de tumores ulcerados, a presença de contaminação bacteriana e áreas de necrose podem ocorrer (DE NARDI *et al.*, 2009). Animais que apresentam metástases podem apresentar sinais clínicos decorrentes do local afetado. Pulmões, encéfalo, fígado, baço, rins, pele e ossos podem ser afetados e conseqüentemente o animal acometido

pode apresentar quadros como dispneia, sinais neurológicos, quadros de insuficiência hepática ou renal, claudicação, entre outros associados à metástase (MACPHAIL, 2014).

2.4 Diagnóstico:

A suspeita ocorre geralmente em consultas de rotina, podendo ser um achado do exame físico, ou pelo próprio tutor que apresenta o animal com a queixa de aumento de volume na região das mamas (MACPHAIL, 2014).

Citologia aspirativa por agulha fina e exame histológico são métodos que revelam resultados diagnósticos semelhantes, porém, para o diagnóstico definitivo deve-se optar pelo exame histológico pois a citologia aspirativa pode apresentar resultado inconclusivo devido à possibilidade de tumores mistos (DALECK *et al.*, 1998).

Em um estudo realizado por Da Silva *et al.* (2014) foi observado que as alterações hematológicas mais frequentes em cadelas portadoras de neoplasias mamárias são anemia normocítica normocrômica, não regenerativa e leucocitose neutrofílica.

Em um estudo de Tavasoly *et al.* (2013) foi demonstrado que o método Elston e Ellis (tabela 2), o mesmo utilizado em humanos, de classificação histológica no tumor mamário canino é confiável para o fator prognóstico. O método consiste em classificar o tumor quanto à formação tubular, ao pleomorfismo nuclear e a contagem mitótica. Cada aspecto recebe um escore variando de um a três, e o resultado da soma determina o grau de malignidade do tumor. De acordo com Mendes *et al.* (2007), é mais preciso que o sistema histológico-descritivo da OMS para determinar o comportamento biológico.

Tabela 2 – Critérios do método semi-quantitativo para avaliação do grau histológico em carcinomas mamário.

Aspecto	Escore
<i>Formação tubular</i>	
Boa formação tubular (acima de 75%)	1
Moderada formação tubular (entre 10 e 75%)	2
Pouco ou nenhuma formação tubular (10% ou menos)	3
<i>Pleomorfismo nuclear</i>	
Pequeno, células uniformes e regulares	1
Moderado aumento no tamanho e variabilidade celular	2
Marcada variação	3
<i>Contagem mitótica</i>	
0 - 7	1
8 - 16	2
maior que 17	3
<i>Total do escore</i>	
3 - 5	I
6 - 7	II
8 - 9	III

Fonte: Adaptada de Elton e Ellis (1991).

Em um estudo realizado por Feliciano (2017), sugere que a ultrassonografia pode ser utilizada como meio de prever a malignidade em tumores mamários caninos através de alguns métodos como o modo B e Doppler, mas tem especificidade e sensibilidade moderadas. O método ARFI de elastografia é outro método utilizado que é mais eficaz quanto à predição em massas mamárias caninas, e é recomendada a inclusão no diagnóstico, pois é um método não invasivo, sem complicações e que gera um resultado rápido. De acordo com Filho *et al.* (2010), existe uma correlação entre o tamanho do nódulo e a sua malignidade.

2.5 Linfonodo sentinela:

Os linfonodos sentinelas são importantes para realização de um estadiamento adequado, e devem ser retirados no ato da mastectomia. É importante para o cirurgião conhecer o padrão linfático das glândulas mamárias para escolher a técnica que será utilizada. O padrão linfático

ocorre da seguinte forma: Mama torácica cranial (M1) e torácica caudal (M2) são drenadas pelo linfonodo axilar. Na mama abdominal cranial (M3) a drenagem linfática ocorre principalmente pelo linfonodo axilar, mas também ocorre drenagem pelo linfonodo inguinal superficial. A mama abdominal caudal (M4) e mama inguinal (M5) são drenadas pelo linfonodo inguinal superficial (PATSIKAS *et al.*, 2006).

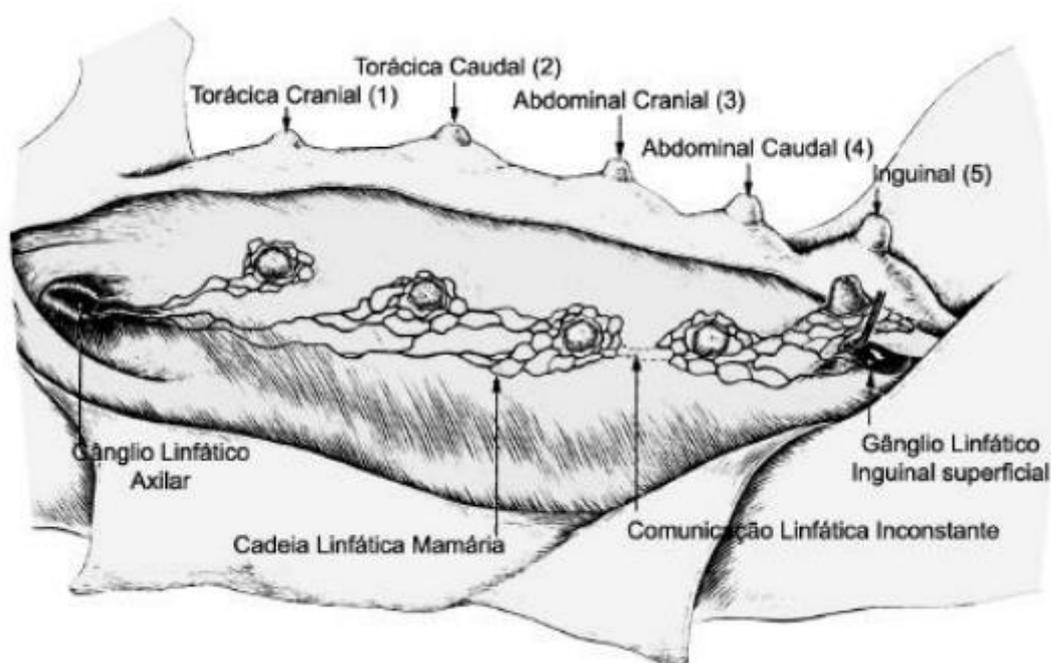


Figura 1- Padrão de drenagem linfática mamária em cadelas.
Fonte: Queiroga F.; Lopes C, 2002.

A identificação do linfonodo sentinela pode ser realizada com o uso de corantes como o tecnécio 99m, azul patente ou azul de metileno, portanto, a conduta cirúrgica muda apenas se houver identificação do linfonodo axilar, pois o linfonodo inguinal é retirado junto com a cadeia mamária. A ocorrência de metástases linfonodais é frequente e contribui para a diminuição na sobrevida das cadelas em cerca de dois anos (VALADARES, 2015).

O estudo realizado por Pinheiro *et al.* (2003) mostrou que o uso do corante azul patente e tecnécio 99m ligado à fitato, associados ou isolados tem eficiência na identificação do linfonodo sentinela na região subaureolar da mama. De acordo com Maués *et al.* (2016) o corante azul de metileno e o corante azul patente (figura 1) também são eficazes na identificação do linfonodo sentinela, porém, tem menor custo e eficácia quando comparado ao corante tecnécio99m. A utilização de corantes para a identificação do linfonodo sentinela é importante, pois o tumor provoca linfangiogênese, que é a formação de novos vasos linfáticos, causando a

perda do padrão de drenagem linfática da cadeia mamária e provocando metástases em linfonodos que geralmente não drenam a mama acometida (BIANCHI, 2015).

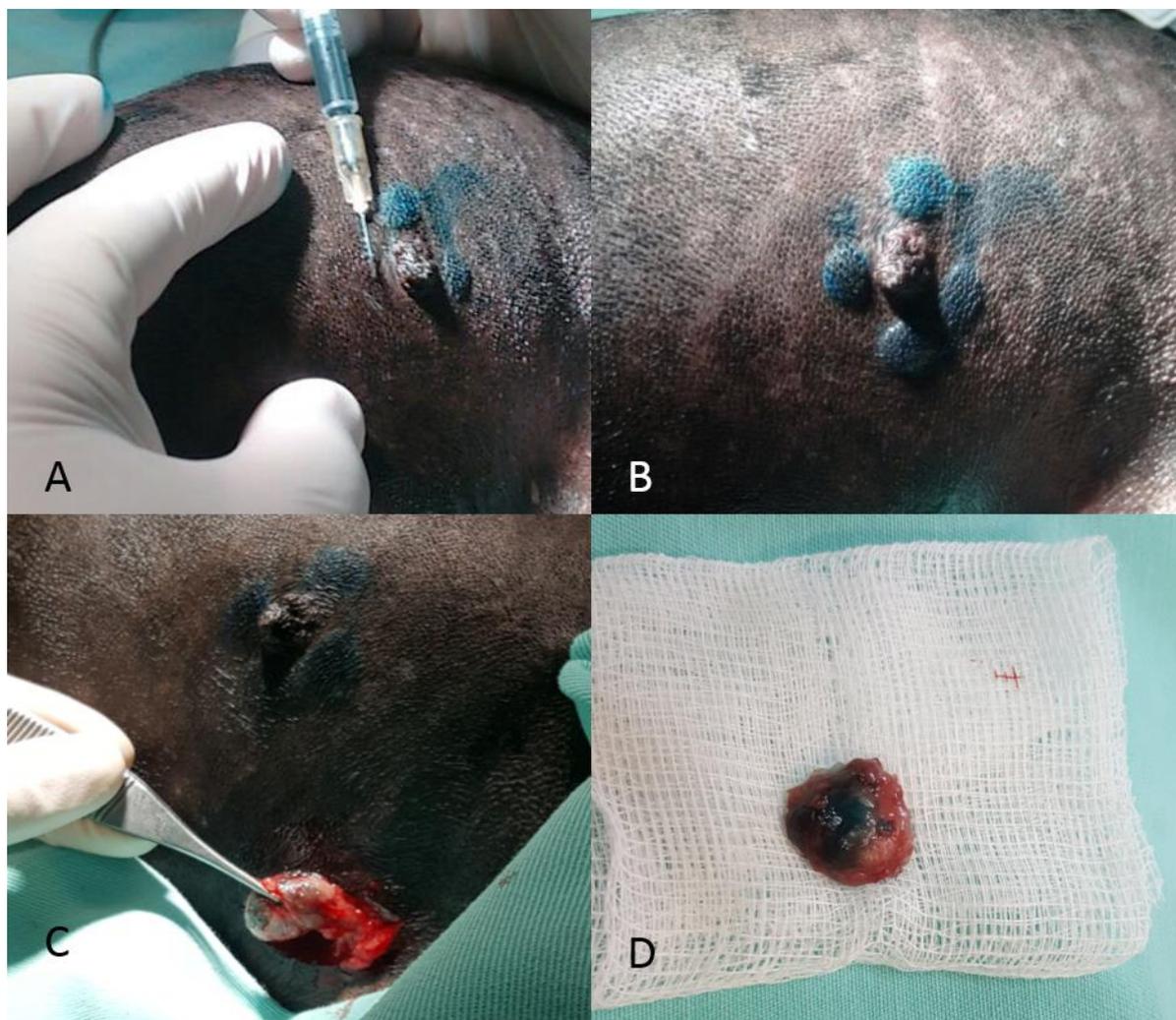


Figura 2 – A) Aplicação intradérmica do corante azul patente. B) M1 após aplicação do corante. C) Linfadenectomia com linfonodo corado. D) Linfonodo corado.

Fonte: Arquivo pessoal.

2.6 Estadiamento:

Conforme Cassali *et al.* (2014), o estadiamento clínico dos tumores mamários caninos é determinado de acordo com o sistema TNM estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (tabela 3), sendo “T” o tamanho do nódulo, “N” a presença de metástase no linfonodo regional e “M” a presença de metástase à distância. O “T” é classificado como T1, T2 e T3, sendo que T1 é utilizado para nódulos menores que três centímetros, T2 para nódulos de tamanho entre três e cinco centímetros e T3 para nódulos maiores que cinco centímetros. O “N” é classificado como N0 e N1, sendo que N0 é utilizado quando não há metástase no linfonodo regional e N1 utilizado quando há metástase no linfonodo regional, ambos confirmados por

citologia ou histologia. O “M” é classificado como M0 e M1, sendo que M0 é utilizado quando não à detecção de metástase a distância e M1 quando há metástase a distância.

Tabela 3 – Estadiamento clínico (TNM) dos tumores mamários caninos:

Sistema Modificado			
T - Tumor Primário			
	T1 < 3cm		
	T2 3-5 cm		
	T3 > 5 cm		
N - Linfonodos regionais			
	N0 - Histológico ou citológico - Sem metástases		
	N1 - Histológico ou citológico - Metástases presente		
M - Metástase a distância			
	M0 - Sem detecção de metástase a distância		
	M1 - Metástase a distância detectada		
	T	N	M
Estágio I	T1	N0	M0
Estágio II	T2	N0	M0
Estágio III	T3	N0	M0
Estágio IV	Qualquer T	N1	M0
Estágio V	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: Adaptada de Sorenmo (2003).

A metástase à distância é um fator que altera o prognóstico e tratamento do paciente. Na medicina veterinária, o método utilizado para identificação de metástases à distância é a radiografia torácica, que tem a capacidade de detectar lesões pulmonares a partir de 6 mm de diâmetro. A tomografia computadorizada é o método utilizado para detecção de metástases de menores diâmetros, a partir de 4 mm, e em casos de dúvidas ao exame radiográfico. Metástases para linfonodos e vísceras abdominais ocasionalmente são observadas e juntamente com a radiografia, a ultrassonografia abdominal também auxilia para detecção das mesmas (SORENMO, 2003).

2.7 Tratamento cirúrgico:

A técnica cirúrgica a ser adotada deve-se levar em conta o tamanho, consistência e localização do tumor e a condição do paciente. Com exceção do carcinoma inflamatório, que é extremamente agressivo e a cirurgia não tem valor para o controle da doença, e animais que

apresentam metástase a distância, a excisão é o tratamento de escolha para todos os tipos de tumores.

Algumas técnicas podem ser empregadas para a retirada do tumor, dentre elas a remoção da massa com uma parte de tecido mamário de no mínimo 1 cm (nodulectomia), utilizada quando a massa tem menos que 5mm, for encapsulada, não invasiva e se localizar na periferia da glândula. Outra técnica descrita é a excisão de uma glândula completa (mastectomia simples), utilizada quando a massa se localizar no centro da mama ou em maior parte dela. A excisão das glândulas adjacentes juntamente com a glândula envolvida (mastectomia regional), é utilizada quando a massa se localiza entre duas mamas ou múltiplas massas estiverem presentes nas glândulas adjacentes. A remoção de todas as glândulas, tecido subcutâneo e linfonodos responsáveis de um lado (mastectomia unilateral) é realizada quando múltiplas massas se encontram distribuídas ao longo da cadeia mamária (figura 3 e 4). Por fim, a retirada das duas cadeias mamárias, chamada de mastectomia bilateral, indicada quando múltiplas massas se localizam ao longo das duas cadeias mamárias (MACPHAIL, 2014).

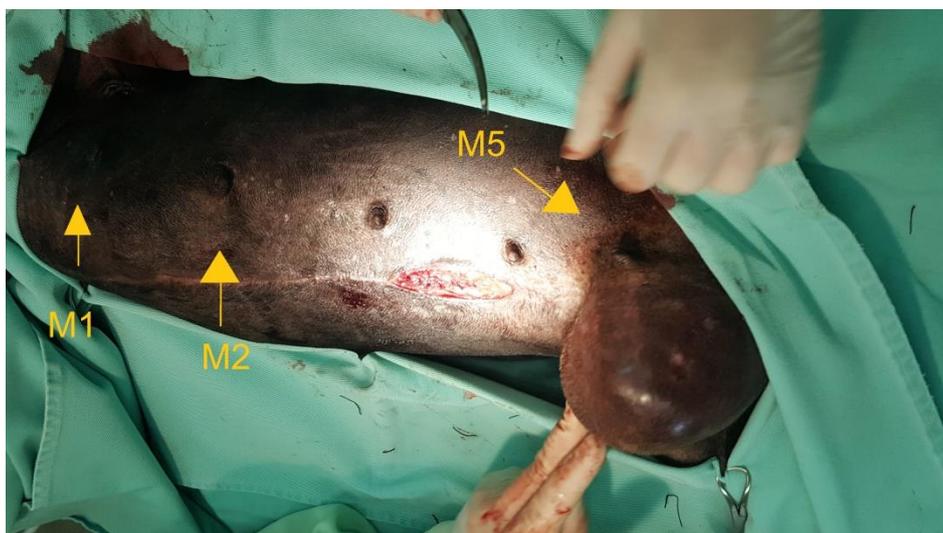


Figura 3– Fotografia trans operatória da região abdominal ventral de uma cadela da raça Dachshund, submetida à mastectomia unilateral esquerda. Observa-se a presença de massa em M1, M2 e M5.

Fonte: arquivo pessoal.



Figura 4 – Fotografia no transoperatório de cadela submetida a mastectomia unilateral esquerda. Nota-se que a peça cirúrgica já foi removida e evidencia-se a ferida extensa.
Fonte: arquivo pessoal.

Na escolha da técnica a ser utilizada deve-se lembrar de que o surgimento do tumor pode ocasionar neoformação da drenagem linfática, perdendo o padrão da drenagem linfática e ocorrendo a disseminação de metástases linfonodais para linfonodos que normalmente não drenam a região (BIANCHI, 2015). Outro fator a ser considerado é o fato de incisões no tecido mamário no qual ocorre extravasamento de linfa ou leite na ferida pode causar inflamação e desconforto no período pós-operatório (MACPHAIL, 2014).

As mastectomias são procedimentos cirúrgicos muito cruentos e uma alternativa para ajudar com o sangramento no momento da cirurgia é a técnica de tumescência (AGUIRRE *et al.*, 2014; ABIMUSSI *et al.*, 2013). A tumescência é uma técnica onde uma solução é preparada com o uso de solução de NaCl 0,9% ou solução de ringer com lactato refrigeradas, lidocaína sem vasoconstritor 2% e adrenalina. Essa solução é aplicada no espaço subcutâneo antes do início da cirurgia (AGUIRRE *et al.*, 2014; ABIMUSSI *et al.*, 2013).

A ovariectomia (OVH) é uma opção realizada no momento da cirurgia antes da retirada do tumor para evitar a disseminação de células tumorais na cavidade abdominal em casos de animais não castrados. Apesar de não evitar o surgimento de novos tumores, a OVH eliminará a influência hormonal nos tumores existentes, além de evitar doenças uterinas (MACPHAIL, 2014). Kristiansen (2016) concluiu que nem todos os animais são beneficiados com a OVH no mesmo tempo que a remoção, portanto, não há um consenso sobre a eficácia e é um assunto sobre o qual devem ser realizados mais estudos.

2.8 Tratamento clínico:

A quimioterapia adjuvante pode ser utilizada em casos de tumores malignos e pode apresentar um resultado efetivo aos pacientes, proporcionando diminuição na incidência de metástases e um aumento na taxa de sobrevida (CIRILLO, 2008). Alguns fármacos antineoplásicos são utilizados no tratamento de neoplasias mamárias, dentre eles doxorrubicina, ciclofosfamida, 5-fluoruracil, carboplatina, paclitaxel, vincristina, mitoxandrona, metotrexato e actinomicina-D (CIRILLO, 2008; CASSALI, 2014).

O protocolo com 5-fluoruracil (150mg/m²/IV) e ciclofosfamida (100mg/m²/IV) consiste de utilização no mesmo dia, uma vez a cada semana durante quatro semanas demonstram influências positivas no tratamento de carcinomas complexos e carcinossarcomas (KARAYANNOPOULOU *et al.*, 2001). Para o adenocarcinoma grau II pode ser utilizado o protocolo que utiliza-se ciclofosfamida do dia 1 ao dia 5 e doxorrubicina (30 mg/m², IV) associada no dia 1. O grau dos adenocarcinomas são classificados conforme a diferenciação celular. No dia 22, após 3 semanas, repete-se o mesmo ciclo. Realiza-se o total de 4 a 6 ciclos com intervalos de 3 semanas entre cada ciclo. Há um protocolo em que se utiliza no dia 1, 5-fluoruracil, doxorrubicina e ciclofosfamida e no dia 15 utiliza-se apenas a ciclofosfamida. No dia 21 repete-se o ciclo, em um intervalo de 3 semanas do início do ciclo, totalizando 4 a 6 ciclos. Esse protocolo pode ser utilizado tanto para adenocarcinomas grau II quanto para adenocarcinomas grau III (CIRILLO, 2008).

A carboplatina é uma opção de tratamento para vários carcinomas e sarcomas. Estatisticamente, os animais apresentam uma sobrevida maior comparado à animais que recebem apenas tratamento cirúrgico, mostrando ser um agente benéfico para o tratamento de tumores de mama malignos (LAVALLE *et al.*, 2012). A dose utilizada é de 250 a 300 mg/m²/IV no dia 1 e repetido a cada 21 dias, em um total de 3 a 6 vezes (CASSALI *et al.*, 2014).

Em casos de carcinossarcomas pode-se utilizar a associação de Carboplatina com Doxorrubicina, alterando os fármacos a cada duas ou três semanas e totalizando 3 aplicações de cada (CASSALI *et al.*, 2014).

A quimioterapia antineoplásica com paclitaxel no caso de múltiplas metástases em parênquima pulmonar ou em outros órgãos tem aumentando a sobrevida nesses pacientes. É utilizado 170 mg/m² ou 5 mg/kg, IV no dia 1 e repete-se o fármaco a cada 21 dias durante um total de 3 a 6 vezes (DE NARDI *et al.*, 2009; CASSALI *et al.*, 2014).

Tumores malignos expressam Cox-2 com maior intensidade e estão associados à um pior prognóstico e menor sobrevida. Sendo assim, anti-inflamatórios não esteroidais, inibidores de Cox-2, como por exemplo o firocoxib, podem apresentar benefícios no tratamento de

tumores malignos (LAVALLE *et al.*, 2009; DORE, LANTHIER e SIROIS, 2003; CASSALI *et al.*, 2014).

2.9 Carcinoma inflamatório:

O carcinoma inflamatório é o único tipo de tumor de mama em que a cirurgia como tratamento não é recomendada, pois não tem valor no controle da doença (CASSALI *et al.*, 2014). Esse tumor apresenta como características comuns eritema, sensação de calor, dor local, edema (devido a formação de êmbolos de células tumorais nos canais linfáticos). É caracterizado histopatologicamente como carcinoma anaplásico indiferenciado (ALENZA, TABANERA e PEÑA, 2001).

O tratamento nesse caso é paliativo, baseando-se no controle da dor e inflamação causada pelo tumor. Recomenda-se o uso de piroxicam na dose de 0,3 mg/kg por via oral a cada 24 horas ou 0,5 mg/kg por via oral a cada 48 horas. A quimioterapia pode ser associada ao tratamento utilizando-se docetaxel 30 mg/m² pela via intravenosa a cada 21 dias. Dexametasona e difenidramina podem ser usados três dias antes e três dias após o docetaxel para minimizar reações de hipersensibilidade (Anexo 7) (CASSALI *et al.*, 2014).

2.10 Prognóstico:

O prognóstico do paciente pode ser influenciado por diversos fatores, dentre eles a idade do animal, o comportamento e estágio do tumor, a classificação histológica, estados de receptores de estrogênio, alterações genéticas moleculares e densidade de microvasos (SORENMO, 2003).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As neoplasias de cadeia mamária em cadelas, assim como, a maioria das doenças, quanto mais precoce forem identificadas e tratadas, melhores serão os prognósticos dos pacientes, portanto, é necessário que os médicos veterinários façam adequados exames clínicos de rotina e seja realizada a orientação aos tutores dos animais quanto aos malefícios do uso de progestágenos.

A realização do estadiamento, assim como identificar a classificação neoplásica é de grande importância para realizar um tratamento adequado, e melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

Quanto ao tratamento cirúrgico, recomendam-se técnicas mais agressivas como a mastectomia unilateral como tentativa de cura do paciente, com intuito de incluir à remoção

cirúrgica as micrometástases em vasos linfáticos e linfonodos. Em casos de múltiplas massas distribuídas nas duas cadeias mamárias, é recomendado a mastectomia unilateral e após 3 ou 4 semanas, realizar uma mastectomia unilateral do lado contralateral pois com a mastectomia bilateral a aproximação da pele é complicada, e em alguns casos até impossível. Técnicas como a nodulectomia e mastectomia simples são raramente utilizadas, porém cabe ao médico veterinário avaliar a condição de cada paciente e escolher a técnica mais adequada.

Devem-se verificar os reais benefícios da quimioterapia adjuvante para carcinoma inflamatório devido ao péssimo prognóstico que essa neoplasia apresenta e os efeitos colaterais que podem ocorrer à realização a quimioterapia.

REFERÊNCIAS

ABIMUSSI, C. J. X. *et al.* Anestesia local por tumescência com lidocaína em cadelas submetidas a mastectomia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, p. 1297-1305, 2013.

AGUIRRE, C. S. *et al.* Anestesia convencional e técnica de tumescência em cadelas submetidas à mastectomia. Avaliação da dor pós-operatória. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, p. 1073-1079, 2014.

ALENZA, M. D. P.; TABANERA, E.; PEÑA, L. Inflammatory mammary carcinoma in dogs: 33 cases (1995–1999). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 219, n. 8, p. 1110-1114, 2001.

ALMEIDA, V.L. *et al.* Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Quim. Nova**, v. 28, n. 1, p. 118-129, 2005.

BIANCHI, S. P. Linfonodo axilar como sentinela nas neoplasias mamárias de cadelas submetidas à mastectomia unilateral total. 2015. 49 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

CASSALI, G. D. *et al.* Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors-2013. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 7, n. 2, p. 38-69, 2014.

CIRILLO, J. V. Tratamento quimioterápico das neoplasias mamárias em cadelas e gatas, **Rev Inst Ciênc Saúde**, 26(3). p. 325-7, 2008.

DA SILVA, A. H. C. *et al.* Alterações no hemograma de cadelas com neoplasia mamária. **Ciência Animal Brasileira**, v. 15, n. 1, p. 87-92, 2014.

DE NARDI, A. B. *et al.*, Neoplasias mamárias. In: DALECK, DE NARDI e RODASKI. **Oncologia em CÃES E GATOS**. Roca: São Paulo 1.ed. 2009, p. 371 – 378.

DALECK, C. R. *et al.* Aspectos clínico e cirúrgicos do tumor mamário canino: clinical and surgical evolution. **Ciência Rural**, p. 95-100, 1998.

DORE, M.; LANTHIER, I.; SIROIS, J. Cyclooxygenase-2 expression in canine mammary tumors. **Veterinary pathology**, v. 40, n. 2, p. 207-212, 2003.

ELSTON, Christopher W.; ELLIS, Ian O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long term follow up. **Histopathology**, v. 19, n. 5, p. 403-410, 1991.

FELICIANO, M. A. R. *et al.* Ultrasonography methods for predicting malignancy in canine mammary tumors. **PloS one**, v. 12, n. 5, p. e0178143, 2017.

FILHO, J. C. O. *et al.* Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 2, p. 177-185, 2010.

KARAYANNOPOULOU, M. *et al.* Adjuvant Post- operative Chemotherapy in Bitches with Mammary Cancer. **Journal of Veterinary Medicine Series A**, v. 48, n. 2, p. 85-96, 2001.

KRISTIANSEN, V. M. *et al.* Effect of Ovariohysterectomy at the Time of Tumor Removal in Dogs with Mammary Carcinomas: A Randomized Controlled Trial. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, n. 1, p. 230-241, 2016.

LAVALLE, G. E. *et al.* Canine malignant mammary gland neoplasms with advanced clinical staging treated with carboplatin and cyclooxygenase inhibitors. **in vivo**, v. 26, n. 3, p. 375-379, 2012.

LAVALLE, G. E. *et al.* COX-2 expression in canine mammary carcinomas correlation with angiogenesis and overall survival. **Veterinary Pathology Online**, v. 46, n. 6, p. 1275-1280, 2009.

LEITÃO, C. P. Papel da ovariectomia precoce na prevenção da neoplasia mamária na cadela. 2015. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, Lisboa. 2015.

MACPHAIL, C. M. Cirurgia dos Sistemas Reprodutivo e Genital. In: FOSSUM. **Cirurgia de pequenos animais**. Elsevier: Rio de Janeiro 4.ed. 2014, p. 809 – 815.

MAUÉS, T. *et al.*, Uso do corante azul de metileno a 2% na localização do linfonodo axilar em cadelas (*Canis familiaris*-Linnaeus, 1758). **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 53, n. 1, p. 32-38, 2016.

MENDES, T. C. *et al.*, Comparação entre os sistemas histomorfológicos e de gradação histológica para classificação prognóstica de tumores mamários em cadelas. **Acta Scient. Vet**, v 35, p. 339-345, 2007.

OLIVEIRA, L. O. de *et al.* Aspectos epidemiológicos da neoplasia mamária canina. **Acta scientiae veterinariae**. Porto Alegre, RS. Vol. 31, n. 2 (2003), p. 105-110, 2003.

PATSIKAS, M. N. *et al.* The lymph drainage of the neoplastic mammary glands in the bitch: A lymphographic study. **Anatomia, histologia, embryologia**, v. 35, n. 4, p. 228-234, 2006.

PINHEIRO, L. G. P. *et al.* Estudo Experimental de linfonodo sentinela na mama da cadela com azul patente e tecnécio Tc99. **Acta Cir Bras**, v. 18, n. 6, p. 545-52, 2003.

QUEIROGA F.; LOPES C. Tumores mamários caninos: novas perspectivas. **Anais Congresso de Ciências Veterinárias**, Oeiras, Portugal p.183-190, 2002.

SORENMO, K. Canine mammary gland tumors. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.33, n. 3, p. 573-596, 2003.

TAVASOLY, A. *et al.* Classification and grading of canine malignant mammary tumors. **Veterinary Research Forum**. 4(1). p. 25-30, 2013.

VALADARES, F. D. Pesquisa do linfonodo sentinela em cadelas portadoras de tumor de mama. 2015. Dissertação (Pós-Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, 2015.

OZONIOTERAPIA EM FERIDAS DE EQUINOS

ARLENE SILVA MARQUES¹
RITA DE CÁSSIA CAMPEBELL²

¹ – Graduanda em Medicina Veterinária nas FACIPLAC, Gama – DF

² – Professora de Medicina Veterinária das FACIPLAC, Gama – DF

RESUMO

A cicatrização da espécie equina representa um grande desafio para o médico veterinário, devido às características fisiológicas apresentadas pela espécie, principalmente pelo baixo aporte sanguíneo em determinadas regiões anatômicas com consequente oxigenação tecidual menor quando comparada a outras espécies, tornando o tratamento de feridas complexo e demorado. Dessa forma, busca-se diminuir o tempo e os custos do tratamento. A ozonioterapia é um tratamento de baixo custo e de eficácia relatada há vários anos, sendo uma alternativa a ser utilizada em tratamentos na clínica médica veterinária. Seu uso consiste na utilização do gás ozônio (O₃) em diversas afecções, tendo efeito microbicida, analgésico, imunomodulador e promotor da cicatrização tecidual. Sua aplicabilidade é bastante variada, podendo ser administradas por diversas vias, excetuando-se as vias respiratória e endovenosa direta. O objetivo deste trabalho é revisar a aplicação do O₃ como terapia alternativa de feridas em equinos.

Palavras-Chave: Cicatrização. Equinos. Feridas. Ozônio.

1. INTRODUÇÃO

A equinocultura é uma atividade que se mantém em crescimento, com aumento de 1,8% no número de cabeças em 2015, totalizando 5,55 milhões de animais (BRASIL, 2015). Esta atividade é responsável por movimentar cerca de 16 bilhões de reais por ano no Brasil, incluindo as despesas com insumos, transporte, entre outros (CNA, 2016).

Devido a diversos fatores, principalmente pelo estresse de confinamento em baias e manejo inadequado, os equinos são mais sensíveis a doenças, principalmente a cólicas, claudicações e lesões cutâneas (PRITCHARD *et al.*, 2005; PAGANELA *et al.*, 2009). Em razão disso, os custos com produtos e serviços veterinários na equinocultura correspondem a R\$ 220,5 milhões/ano (CNA, 2016). Nesse contexto, as feridas possuem grande importância nos equinos, devido ao fato da facilidade da ocorrência de ferimentos, principalmente em membros (ASHDOWN E DONE, 2011).

Feridas são consideradas todas as soluções de continuidade que afetam os tecidos,

sendo caracterizadas como traumatismos mecânicos abertos, em razão da ruptura tecidual (ARIAS *et al.*, 2002; AZZETI, 2013). Em equinos o tratamento de feridas é demorado e, muitas vezes, a cicatrização não é ideal (ASHDOWN E DONE, 2012), principalmente pela formação exacerbada de tecido de granulação (RIBEIRO *et al.*, 2009). Outro fator que afeta a cicatrização em equinos é o baixo aporte sanguíneo em determinadas regiões anatômicas, por exemplo, membros. Essa menor irrigação faz com que a região seja menos oxigenada, dificultando a liberação de citocina pelas células, prolongando a fase inflamatória (BERRY E SULLINS, 2003 *apud* PAGANELA *et al.*, 2009).

Dessa forma, a busca por terapias alternativas é realizada para promover o bem-estar desses animais, levando sempre em consideração o custo-benefício, sendo um exemplo disso a ozonioterapia (HADDAD *et al.*, 2009). O O₃, formado por 3 moléculas de O₂, é um gás altamente volátil, com alto poder oxidativo (PINO *et al.*, 1999), não podendo ser patenteado devido a sua existência na natureza (CUNHA, 2010).

O O₃ foi descrito pela primeira vez por Schönbein, e sua utilização foi fundamentada logo em seguida por Andrews (HOFMANN, 1875), sendo um gás presente na atmosfera (VILARINDO *et al.*, 2013), apresentando coloração azulada e odor específico, sendo detectado pelo olfato humano até em baixas concentrações (CUNHA, 2010). A ozonioterapia uma terapia alternativa baseada no resultado da transformação de oxigênio (O₂) medicinal em O₃, possuindo boa viabilidade econômica e eficiência (HADDAD, 2006).

Em 1857, após a descoberta por Siemens de como obter o gás de forma sintética (OLIVEIRA, 2007), a sua aplicação foi amplamente difundida no tratamento de tuberculose, reumatismo, asma, gota e glaucoma em humanos (HOFMANN, 1875) sendo amplamente utilizado no período da primeira guerra mundial, com a finalidade de higienização de feridas e “potabilização” da água (PINO *et al.*, 1999).

As formas de utilização descritas são em forma de gás, água e óleos ozonizados (LAGE-MARQUES, 2008). Sua aplicação é eficaz em casos de doenças isquêmicas, infecções agudas ou crônicas ocasionadas por microrganismos, degeneração macular e em tratamentos odontológicos (BOCCI, 2004). Na medicina equina já foi descrito o uso no tratamento de habronemose, bursite, oostoartrite, tendinopatias, doenças isquêmicas, abdômen agudo, otites médias, laminites, feridas, analgesia, entre outros (PENIDO *et al.*, 2010).

O objetivo deste trabalho é revisar a aplicação do O₃ como terapia alternativa em feridas em equinos.

2. REVISÃO DE BIBLIOGRÁFICA

2.1 Feridas em equinos:

A pele é o órgão mais extenso do organismo, tendo importante ação em diversas funções fisiológicas, atuando como barreira entre os órgãos internos e o exterior, protegendo tanto de agressões externas quanto de perdas expressivas de eletrólitos e água; regulação térmica; modelagem e mobilidade corporal; imunorregulação; produção de hormônios e como órgão dos sentidos (CUNNINGHAM E KLEIN, 2009; ASHDOWN E DONE, 2012; SCOTT E MILLER, 2011).

Feridas são caracterizadas pela ruptura da integridade da pele ocasionada por um agente externo (ARIAS *et al.*, 2002), podendo atingir também outras estruturas, como músculos, tendões e ossos (SMANIOTTO *et al.*, 2010). São classificadas como perfurantes, incisivas e contusas, de acordo com o mecanismo causador, podendo ocorrer por mecanismos diretos, ou seja, a ferida ocorre exatamente no local onde o agente causador incide, ou indiretos, quando a ferida ocorre à distância do local onde o agente causador atingiu (ARIAS *et al.*, 2002), e ainda quanto ao grau de abertura, cicatrização, contaminação e tempo (SANTOS *et al.*, 2011) (Tabela 1).

Tabela 1 – Classificação das feridas:

Causa	Grau de abertura	Cicatrização	Contaminação	Tempo de ocorrência
Cirúrgica	Aberta	1ª intenção	Limpa	Aguda
Traumática		2ª intenção	Limpa contaminada	
Ulcerativa	Fechada	3ª intenção	Contaminada Infectada	Crônica

Fonte: Arias *et al.* (2002); Smaniotto *et al.* (2010) e Santos *et al.* (2011).

Em relação às causas, a ferida cirúrgica é realizada de forma intencional, sendo caracterizada como incisão (FIGURA 1A), quando não há perda de tecido; excisão, quando há remoção de tecido (FIGURA 1B) e punção, associada a procedimentos de cunho diagnóstico e/ou terapêuticos (SANTOS *et al.*, 2011).

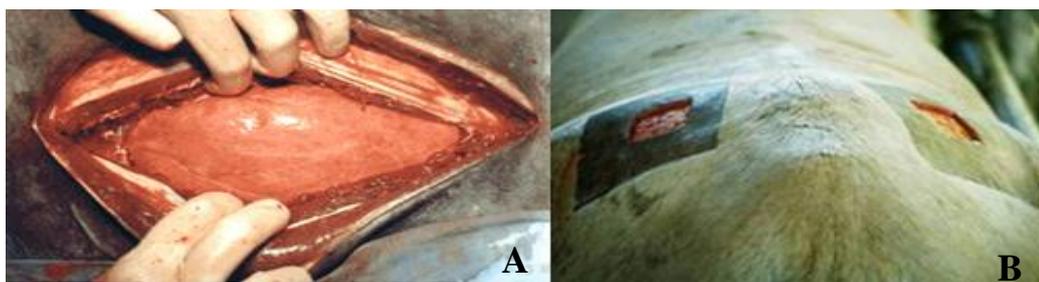


Figura 1 – A) Incisão cirúrgica torácica na região da 6ª costela; B) Excisão cirúrgica na região da garupa. Fonte: A) Baccarin e Alvarenga (1999); B) Ribeiro *et al.* (2009).

A causa traumática é muito comum na clínica equina (CALCIOLARI *et al.*, 2014), e de acordo com Santos *et al.* (2011) ocorre por agente externo de forma acidental, sendo que tal agente pode ser mecânico, químico ou físico. As feridas mecânicas ocorrem com mais frequência, sendo subclassificadas em ferida perfurante ou penetrante, causada por objeto cortante, tendo como característica principal a profundidade da lesão; abrasiva onde há perda das camadas superficiais da pele; lacerativa, que possui como característica principal bordas irregulares com mais de duas dimensões, podendo ocorrer por tracionamento do tecido; contusas, que são feridas causadas por objetos rombos, apresentando lesão em partes moles, edema e hemorragia (TAZIMA *et al.*, 2008; SOUSA, 2010; MARQUES, 2015). As feridas ulcerativas, que são formadas a partir de processos necróticos ou sequestro de tecido, se apresentam geralmente como feridas circunscritas e escavadas (SANTOS *et al.*, 2011).

A cicatrização das feridas pode ocorrer por primeira intenção, onde a ferida limpa apresenta bordas aproximadas ou justapostas, com pouco tecido de granulação, geralmente aproximadas por sutura; segunda intenção, onde a perda de tecido é evidente e a aproximação das bordas é impossível, sendo que, nesse caso, as feridas permanecem abertas até a sua reepitelização, tendo uma cicatrização mais lenta; terceira intenção, quando a ferida é considerada contaminada, sendo a infecção tratada antes de se reaproximar as bordas da ferida, nesse tipo de cicatrização há formação evidente do tecido de granulação (TAZIMA *et al.*, 2008; SANTOS *et al.*, 2011). De acordo com Paganela *et al.* (2009), a cicatrização de equinos pode ser complexa, devido característica comum da espécie de formar tecido de granulação de forma excessiva, fazendo com que o médico veterinário opte pela cicatrização por segunda intenção.

Em relação à contaminação das feridas elas podem ser “limpas”, onde o risco de infecção não ultrapassa 5%, quando são realizadas pelo cirurgião, com todos os cuidados de assepsia e antissepsia, não atingindo os sistemas: respiratório, digestório ou geniturinário; “limpa-contaminada”, que apresentam maior grau de contaminação (aproximadamente 10%), ocasionadas por acidentes domésticos ou em cirurgias dos sistemas digestório, geniturinário ou respiratório, realizadas com a devida técnica asséptica; “contaminadas” são feridas acidentais que estiveram em contato com material contaminado e/ou ocorreram com mais de seis horas antes da realização do procedimento de limpeza, os riscos de infecção atingem até 30%; “infectadas” são as feridas com sinais claros de infecção (TAZIMA *et al.*, 2008; SANTOS *et al.*, 2011). As feridas de equinos, em sua maioria, são consideradas contaminadas ou sujas, em função dos hábitos e ambientes naturais desses animais, sendo necessário o uso de técnicas assépticas (PAGANELA *et al.*, 2009).

Quanto ao tempo de ocorrência das lesões, estas são classificadas em agudas ou crônicas, sendo que as feridas agudizadas são feridas mais recentes e as feridas crônicas são as feridas que apresentam retardo em sua cicatrização, que ocorre em tempo maior que o esperado (SANTOS *et al.*, 2011).

2.1.1 Cicatrização:

A pele, a partir do momento da lesão, inicia um processo dinâmico e intrínseco para a restauração do tecido, este processo, chamado de cicatrização, ocorre em 3 fases: inflamatória, proliferativa e maturação (SANTOS *et al.*, 2008).

A fase inflamatória é uma resposta imediata à lesão tecidual, com o objetivo de selar as bordas das feridas e realizar a hemostasia (TAZIMA *et al.*, 2008). Inicia-se com a coagulação, que ocorre pelo encontro das plaquetas com o colágeno presente no endotélio, causando agregação plaquetária seguida da formação de coágulo (SANTOS *et al.*, 2011), em seguida o organismo realiza uma vasoconstrição para conter a hemorragia e promove a liberação de diversas substâncias que irão conduzir os processos cicatriciais (PAGANELA *et al.*, 2009). Esta vasoconstrição será imediatamente revertida para vasodilatação com aumento da permeabilidade dos vasos que, juntamente com os fatores quimiotáticos liberados nessa fase, facilitarão a diapedese dos neutrófilos para a área de lesão, que por sua vez liberarão enzimas, proteases e lisossomos para facilitar o processo (SANTOS *et al.*, 2011). Após um período de até 96h do momento da lesão, os macrófagos migrarão para a lesão, onde ele irá terminar a debridação do tecido iniciada pelos neutrófilos, além de liberar citocinas e fatores de crescimento, contribuir para a síntese de matriz celular, angiogênese e fibroplasia, dando início para a fase de proliferação (CAMPOS *et al.*, 2007). Este processo terá a função de criar uma barreira entre o tecido lesado e o meio externo, numa tentativa de impedir a contaminação (TAZIMA *et al.*, 2008).

Nessa fase observam-se os sinais cardinais da inflamação: dor, rubor, edema e calor (SANTOS *et al.*, 2011). De acordo com Campos *et al.* (2007), todo o processo desta fase dura em média 4 dias.

De acordo com Tazima *et al.* (2008), a fase proliferativa é caracterizada pela formação de tecido de granulação, iniciando de forma concomitante com o período final da fase de inflamação, ou seja, aproximadamente no 3º dia pós ferimento, podendo durar até a 3ª semana após lesão.

Essa fase é subdividida em 3 etapas: angiogênese, fibroplasia e reepitelização (SOUSA *et al.*, 2011). A angiogênese ocorre a partir da migração de células endoteliais,

formando novos capilares, sendo estimulada pelo fator de necrose tumoral alfa ($\text{TNF-}\alpha$) (CAMPOS *et al.*, 2007). A fibroplasia é dependente da atuação prévia dos neutrófilos e macrófagos no tecido lesado, onde após a limpeza da região pelos leucócitos haverá migração dos fibroblastos que iniciarão a produção de colágeno. Esta produção por sua vez é intensamente dependente da oxigenação celular, da hidroxilação de aminoácidos. A função principal do colágeno é fornecer força tensil para a cicatriz (TAZIMA *et al.*, 2008). A reepitelização dependerá da integridade da membrana basal, quando esta estiver intacta, as células terão migração no sentido inferior-superior, quando a lesão atingir a membrana basal as células epiteliais tentarão reestabelecer o tecido a partir das bordas (CAMPOS *et al.*, 2007). De acordo com Santos *et al.* (2011), a etapa da reepitelização segue a seguinte sequência de eventos: desapego, migração, proliferação, diferenciação e estratificação.

A fase de maturação é subdividida em duas partes: a contração da ferida e a remodelação do tecido. Na etapa de contração a cicatriz sofre uma limitação em seu tamanho através do movimento centrípeto da pele ao redor, esse processo fisiológico impede que haja crescimento desordenado que pode causar diferenciação dos fibroblastos em miofibroblastos, atrapalhando a cicatrização. A etapa de remodelação da ferida é caracterizada pelo aumento da resistência do tecido cicatrizado, através da remodelagem das fibras de colágeno (TAZIMA *et al.*, 2008).

2.2 Produção do ozônio:

O O_3 é um gás disponível naturalmente na estratosfera, tendo a função de absorver e filtrar os raios ultravioletas (UV), sendo uma barreira essencial para o equilíbrio do ecossistema. A obtenção de O_3 de forma sintética iniciou-se em 1857, quando Werner Von Siemens inventou o ozonizador (OLIVEIRA, 2007), o qual realiza descargas elétricas no O_2 terapêutico, ou seja, puro, utilizando um equipamento próprio para esta atividade, o gerador de ozônio (FIGURA 2) (VILARINDO *et al.*, 2013), que pode produzir de forma satisfatória uma variação de 95% de O_2 e 5% de O_3 , desde que este gerador seja seguro, feito de material resistente e atóxico (MARQUES, 2015). Entretanto, sua utilização deve correr em um curto espaço de tempo, devido a sua característica altamente reativa e instável, fazendo com que retorne ao O_2 rapidamente (ABOZ, 2017).



Figura 2 – Gerador de ozônio terapêutico veterinário.

Fonte: Rodrigo Stival Fonseca.

2.3 Mecanismo de ação:

De acordo com Cunha (2010), o O_3 está presente em praticamente todos os seres vivos, devido à existência de inúmeras substâncias biológicas que reagem de forma rápida com este gás.

A reação do O_3 com fluidos orgânicos resultam em moléculas de O^2 e oxigênio elementar (O^{\cdot}). Preferencialmente esse composto reage com ácidos graxos, antioxidantes e compostos tiol, sendo que pode interagir também com carboidratos, enzimas e material genético das células (TRAINA, 2008). Isso se dá pela capacidade dos metabólitos do O_3 de interagirem na produção de energia celular, aumentando a produção de glutathione peroxidase, reduzindo-a para álcool e modificando a glutathione reduzida em glutathione oxidada, ao mesmo tempo que aumenta a produção de glutathione reductase. Este aumento favorece a glicólise e consequentemente aumenta a produção de adenosina tri-fosfato (ATP). O O_3 também favorece a liberação de O_2 a partir da oxihemoglobina, o que favorece a oxigenação tecidual (CUNHA, 2010), com isso contribui na eliminação de metabólitos celulares tóxicos, além de agir como imunomodulador (PINO *et al.*, 1999).

Segundo Garcia *et al.* (2008), seu efeito sobre a pele se dá pela reação do O_3 com a água presente no tecido, resultando em espécies reativas de oxigênio (ROS) e lipooligopeptídeos (LOP), como por exemplo o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que são rapidamente reduzidos a antioxidantes, como a glutathione, superóxido dismutase, catalase, vitamina E, vitamina C, ácido úrico e ubiquinol. De acordo com Bocci (2004) *apud* Traina (2008), o H_2O_2 age no meio intracelular dos eritrócitos, aumentando a produção de ATP e transporte de O_2 ; em leucócitos, promovendo a produção de citocinas e interleucinas, agindo

como imunomodulador; e nas plaquetas, estimulando sua atividade, o que aumenta a produção de fatores de crescimento e autacóides, agindo de forma mais dinâmica e organizada na reparação tecidual.

Hadad *et al.* (2009) ao realizarem um estudo com auto-hemotransfusão maior ozonizada em equinos hípidos, observou que as taxas de concentração de fibrinogênio aumentaram durante o tratamento, enquanto que as concentrações de glicose e Gamaglutamiltranspeptidase (GGT) diminuíram. Já a Creatina Quinase (CK) não sofreu qualquer alteração significativa em seus valores.

Dessa forma, a utilização do O₃ na clínica médica pode ser como doador de O₂, indutor de síntese endotelial de óxido nítrico, ativador de células tronco, indutor de enzimas antioxidantes, promotor da neovascularização e reconstrutor tecidual (BOCCI, 2004). Na clínica de equinos tem-se conhecimento acerca do seu efeito protetivo do trato gastrointestinal (HADAD, 2006).

2.4 Formas de aplicação:

O O₃ possui flexibilidade quanto à forma de aplicação, podendo ser administrado de forma subcutânea, intramuscular, intradiscal, intracavitário, intravaginal, intrauretral, intravesical, aplicações dentárias e tópico (BOCCI *et al.*, 2011; JUNIOR E LAGES, 2012).

De acordo com Junior e Lages (2012), a via de administração dependerá do efeito desejado, se local, regional ou sistêmico, sendo que, ao se desejar ação local ou regional a administração ideal é por via tópica, subcutânea, intra ou peri-articular ou muscular. Caso a ação desejada seja sistêmica, as vias de eleição são a venosa (através da auto-hemoterapia) e a retal.

2.4.1 Aplicação Local/Regional:

Quando aplicado de forma local, o O₃ apresenta-se como um anti-inflamatório e como coadjuvante no controle da dor, do edema e da hiperpermeabilidade, pois neutraliza os mediadores neuroquímicos da dor, o que faz com que os mediadores inflamatórios, tais quais a quinina, a histamina e a bradicina, sejam metabolizados e excretados, além de inibir a ciclooxigenase II (FERREIRA *et al.*, 2013).

A aplicação tópica consiste na exposição da ferida ao O₃ e pode ser realizada de duas formas: através da utilização do óleo ozonizado na ferida, ou através da utilização de sacos plásticos, também chamados de *bags* nos membros do animal e, acoplando o O₃, insuflar os mesmos com o gás. (FIGURA 3). O uso de sacos plásticos é indicado para a desinfecção e a realização da limpeza da ferida, até mesmo em casos em que há a presença de tecido necrótico, sendo o efeito dose dependente (OLIVEIRA, 2007; JÚNIOR E LAGES, 2012;

MARQUES, 2015). De acordo com Cunha (2010), o uso de sacos plásticos é, em geral, satisfatório, tendo efeitos notáveis desde a primeira aplicação.



Figura 3 – Aplicação de ozônio em ferida de equino pelo método com saco plástico.

Fonte: Imagem cedida pelo Médico Veterinário Rodrigo Stival Fonseca.

Deboni (2009) afirma que a limpeza da ferida utilizando a água ozonizada possui efeito antibacteriano. A autora também cita que o O_3 presente na água ozonizada possui meia vida de 9 a 10 horas, quando mantido a $20^{\circ}C$ em pH 7.

De acordo com Oliveira (2007), a aplicação intra-articular tem por finalidade o auxílio no tratamento de doenças ortopédicas, como artrites, hérnias de disco, lesões traumáticas das articulações, entre outras, sendo indicada a associação com outras vias de administração para ampliar o efeito, devendo ser realizado também anestesia local prévia e técnica asséptica para a sua administração. Lage-Marques (2008), afirma que a aplicação intra-discal em humanos ocasiona a descompressão da medula espinhal, devido a degeneração da matriz celular, onde o volume do disco é reduzido, melhorando a qualidade de vida do paciente.

A aplicação intramuscular pode ser realizada de duas formas: a auto-hemoterapia menor e a aplicação direta de O_3 no músculo (LAGE-MARQUES, 2008; CUNHA, 2010).

A auto-hemoterapia menor consiste em se retirar uma pequena quantidade de sangue do animal e ozonizar o mesmo, aplicando por via intramuscular imediatamente, tendo ação como imunomodulador (FIGURA 4) (CUNHA, 2010). De acordo com Lage-Marques (2008), esta forma de aplicação pode ocasionar sensação dolorosa.

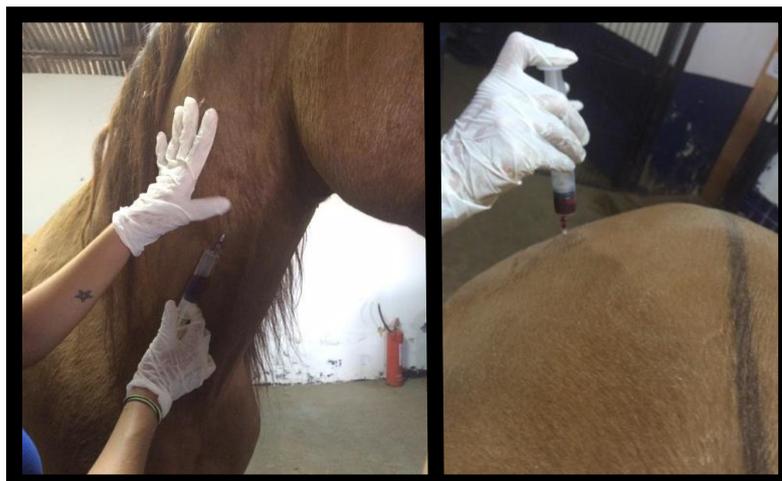


Figura 4 – Coleta de sangue da veia Jugular e aplicação de sangue Ozonizado por via intramuscular.
Fonte: Marques (2015).

A injeção intramuscular direta de O_3 deve ser realizada com seringa de 20 mL, bem lentamente, utilizando agulha intramuscular, tomando cuidado para a dose não ser superior a 25 mcg, pois há estímulo doloroso (CUNHA, 2010), sendo recomendada a periodicidade semanal (DEBONI, 2009).

2.4.2 Aplicação Sistêmica:

De acordo com Oliveira (2007), a insuflação retal consiste na liberação do O_3 no reto do animal (FIGURA 5), onde as células presentes na parede intestinal irão absorver o gás e através do aumento da pressão retal irá difundir através dos tecidos. Lage-Marques (2008) afirma que a insuflação na ampola retal promove a liberação de interleucinas, interferon e ATP, sendo a via de escolha para tratamento de colites, proctites e diversas doenças sistêmicas. Nessa via, pode ser administrado até 1000 mL da solução O_2/O_3 (HADDAD, 2006), sendo que o gás irá passar lentamente por um cateter plástico inserido na ampola retal do paciente (DEBONI, 2009).



Figura 5 – Insuflação retal em equino.
Fonte: Ozonic (2017).

Segundo Marques (2015), a auto-hemoterapia maior consiste em ozonizar de forma suave e homogênea, metade do volume de uma transfusão sanguínea e administrar pela via intravenosa do paciente. Segundo Penido *et al* (2010), a indicação é para casos de doenças cardiocirculatórias, infecções, reumatismos, carcinomas e como imunostimulador.

2.4.3 Contraindicações:

Não é indicada a aplicação de O_3 por via intravenosa direta (gás), mesmo de forma lenta, por via intra-arterial e por via inalatória, pois ao entrar em contato com os alvéolos pulmonares o O_3 se mostra tóxico, ocasionando colapso pulmonar (CUNHA, 2010). A associação com solução fisiológica à base de cloreto de sódio (NaCl) 0,9% é contraindicado também por causar inflamação local, como as vasculites, em razão da formação do ácido hipocloroso (HOCl) (LAGE-MARQUES, 2008).

O O_3 não deve ser administrado em pacientes com hipertireoidismo, hemorragia recente, anêmicos, policitêmicos, portadores de diabetes mellitus que estejam descompensados e portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (CUNHA, 2010).

2.5 Ozônio no tratamento da ferida em equinos:

Garcia *et al.* (2010), demonstrou que o uso do tratamento local com água e azeite ozonizados e sistêmico de insuflação retal de O_3 associados, foi eficaz no tratamento da habronemose cutânea de um equino de 15 anos de idade.

Em um estudo utilizando 5 equinos hígdos, os quais foram submetidos a realização de uma ferida induzida, foi comparada a ação da solução isotônica ozonizada (SIO), do óleo de andiroba puro (GAP) e do óleo de andiroba ozonizado (GAO) durante o tratamento das mesmas, sendo que o SIO obteve resultados inferiores ao uso do grupo controle, do GAP e do GAO, sendo que o GAO obteve um grau de retração da ferida superior aos demais, além de apresentar analgesia e menor taxa de formação de tecido de granulação exuberante (ARAÚJO, 2014).

Marques (2015), relatou o uso da ozonioterapia em um equino submetido a um procedimento cirúrgico para a retirada de um abscesso na região torácica, sendo instituído o tratamento da ferida por segunda intenção, com o uso do O₃ e laser terapia como adjuvantes da cicatrização. O tratamento com o O₃ era realizado por via tópica, através da lavagem da ferida, com ringer ozonizado, pela auto-hemoterapia menor e a aplicação do óleo de girassol na ferida. A via sistêmica foi utilizada através da insuflação retal. O tratamento demonstrou boa taxa de retração da ferida, com duração de cerca de 26 dias.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O O₃ é uma técnica que deve ser utilizada por profissionais treinados para possibilitar a melhor forma de aplicação, devendo ser exclusividade do médico veterinário a prescrição e condução do tratamento. As feridas em equinos representam um desafio para a medicina veterinária, devido às particularidades da cicatrização desta espécie, o que faz com que se busque métodos alternativos que custem menos e sejam eficazes. O O₃ pode ser indicado como terapia no tratamento de feridas em equinos devido ao seu efeito microbicida, analgésico, imunomodulador e promotor da cicatrização tecidual.

REFERÊNCIAS

ABOZ. **Ozonioterapia**. Disponível em: <<https://www.aboz.org.br/ozonioterapia>>. Acesso em: 15 abr. 2017.

ARAÚJO, A. L. **Efeitos do uso tópico do óleo de andiroba puro e ozonizado em feridas cutâneas experimentalmente induzidas em equinos**. 2014. 64f. Dissertação (Mestrado) – Curso de Ciência Animal, Universidade Vila Velha, Vila Velha, 2014.

ARIAS, J. *et al.* **Generalidades médico-quirúrgicas**. Madrid: Editorial Tébar, 2002. 365 p.

ASHDOWN, R; DONE, S H. **Atlas colorido de anatomia veterinária de equinos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 360 p.

BACCARIN, R. Y. A.; ALVARENGA, J. Toracotomia em eqüinos. **Brazilian Journal Of Veterinary Research And Animal Science**, São Paulo, v. 36, n. 6, jan. 1999. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-95961999000600002>. Acesso em: 23 abr. 2017.

BRASIL. Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão. **Produção Pecuária Municipal**. IBGE: Rio de Janeiro, v. 43, p.1-49, 2015.

BOCCI V. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. **Mediators of Inflammation**. Abingdon, v. 13, n. 1.p.3-11, fev., 2004.

BOCCI, V; ZANARDI, L; TRAVAGLI, V. Oxygen/ozone as a medical gas mixture: A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. **Medical Gas Research**, Mumbai, v. 6, n. 1, p.1-9, abr. 2011.

CALCIOLARI, K *et al.* Lesão por arame farpado na região do antebraço em equino: relato de caso. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária de Eqüinos**, São Paulo, v. 51, n. 9, p.10-14, jan. 2014. Disponível em: <<http://www.revistavetequina.com.br/equina/artigo-de-cap.pdf>>. Acesso em: 23 abr. 2017.

CAMPOS, A. C. L.; BORGES-BRANCO, A.; GROTH, A. K.. Cicatrização de feridas. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, São Paulo, v. 1, n. 20, p.51-58, 2007.

CNA. **Estudo do Complexo do Agronegócio Caval**. Brasília: CNA, 2016.

CUNHA, M. G. R.. **Ozonioterapia: Tratamento coadjuvante da dor na fibromialgia**. 2010. 75 f. Monografia (Especialização) - Curso de Prática Ortomolecular, Universidade Veiga de Almeida, Salvador, 2010.

CUNNINGHAM, J C; KLEIN, B G.. **Fisiología Veterinaria**. 4. ed. Barcelona: Elsevier, 2009. 720 p.

DEBONI, M. C. Z. **Antissepsia de alvéolos pós-exodontia empregando irrigações trans-operatórias de solução de ozônio diluído em água**. 2009. 77 f. Tese (Doutorado) – Livre Docência em Cirurgia Buco Maxilo Facial, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

FERREIRA, S.. Ozonioterapia no controle da infecção em cirurgia oral. **Revista Odontológica de Araçatuba**, Araçatuba, v.34, n.1, p. 36-38, jan. 2013.

GARCIA, C. A. *et al.* **Autohemoterapia maior ozonizada no tratamento de habronemose em equino** – relato de caso. In: 35º CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINARIA, Gramado, 2008. p. 3-4

GARCIA, C. A. *et al.* Cura de la piel de um equino com terapia com ozono. **Revista CENIC**, Ciudad de La Habana, v. 41, 2010, p. 1-6.

HADDAD, M. A. **Efeitos da ozonioterapia sobre parâmetros clínicos, hematológicos e da bioquímica sanguínea em eqüinos**. 2006. 164 f. Dissertação (Mestrado) – Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2006.

HADDAD, M. A. *et al.* Comportamento de componentes bioquímicos do sangue em equinos submetidos à ozonioterapia. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.61, n.3, p.539-546, 2009.

HOFMANN, A. W.. Report on the development of the chemical arts during the last the last ten years. **The Chemical News**, Ludgate Hill, v. 31, n. 778, p.65-109, jan. 1875. Disponível em: <<https://goo.gl/YQr2HA>>. Acesso em: 15 abr. 2017.

JÚNIOR, J. O. O., LAGES, G.V. Ozonioterapia em lombociatalgia. **Rev. Dor.**, v. 13, n. 3, p. 261-270, jul. 2012.

LAGE-MARQUES, M.. **Estudo da ozonioterapia como contribuição para a odontologia veterinária**. 2008. 67 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

MARQUES, K. C. S.. **Terapia com ozônio e laser de baixa potência na cicatrização por segunda intenção de ferida cutânea em equinos**. 2015. 85 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília, 2015.

OLIVEIRA, J. T. C. **Revisão sistemática de literatura sobre o uso terapêutico do ozônio em feridas**. 2007. 256 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

PAGANELA, J. C. *et al.* Abordagem clínica de feridas cutâneas em equinos. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v. 104, n. 569, p.13-18, jan. 2009. Anual. Disponível em: <http://www.fmv.ulisboa.pt/spcv/PDF/pdf12_2009/13-18.pdf>. Acesso em: 18 abr. 2017

PENIDO, B. R., LIMA, C. A., FERREIRA, L. F. L.. Aplicações da ozonioterapia na clínica veterinária. **PUBVET**, Londrina, V. 4, N. 40, Ed. 145, Art. 978, 2010.

PINO, E. R. *et al.* Aspectos de la ozonioterapia em pacientes com neuropatia periférica epidémica. **Rev. Cubana Enfermer**, Cuba, v. 15, n. 2, p. 114-118, 1999.

PRITCHARD, J. C. *et al.* Assessment of the welfare of working horses, mules and donkeys, using health and behavior parameters. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 69, n. 3-4, p.265-283, jul. 2005.

RIBEIRO, G *et al.* Uso tópico de ketanserina na cicatrização de feridas cutâneas induzidas em equinos. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 61, n. 1, p.144-148, jan. 2009.

SOUSA, E. N. L. **Manejo de feridas**. 2010. 89 f. Relatório Final de Curso (Licenciatura) - Curso de Enfermagem Veterinária, Instituto Politécnico de Viana do Castelo, Ponte de Lima, 2010. Disponível em: <http://188.93.230.55/~hospvetm/images/teses_enfermagem/tese_7.pdf>. Acesso: 23 abr. 2017.

SANTOS, J. B. *et al.* **Avaliação e tratamento de feridas: orientações aos profissionais de saúde**. Porto Alegre: Hospital de Clínicas, 2011. 44 p. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/34755/000790228.pdf>>. Acesso em: 23 abr. 2017.

SCOTT, D W; MILLER, W. H.. **Equine Dermatology**. 2. ed. Missouri: Elsevier, 2011. 545 p.

SMANIOTTO, P. H. S. *et al.* Tratamento clínico das feridas: curativos. **Revista Médica**, São Paulo, v. 3, n. 89, p.137-141, jul. 2010.

TRAINA, A. A.. **Efeitos biológicos do ozônio diluído em água na reparação tecidual de feridas dérmicas em ratos.** 2008. 124 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Odontológicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

TAZIMA, M. F. G. S.; VICENTE, Y. A. M. V. A.; MORIYA, T. Biologia da ferida e cicatrização. In: **Simpósio: Fundamentos em Clínica Cirúrgica** - 1ª parte, capítulo II, Ribeirão Preto, v.41, n.3, p.259-264, set. 2008.

VILARINDO, M. C.; ANDREAZZI, M. A.; FERNANDES, V. S.. Considerações sobre o uso da ozonioterapia na clínica veterinária. In: Encontro Internacional de Produção Científica CESUMAR, 8., 2013, Maringá. **Anais...** . Maringá: Unicesumar, 2013. p. 1 - 9.

DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA EM CÃES

FRANCINE GERBER¹
FABIANA SPERB VOLKWEIS²

¹ – Graduando em Medicina Veterinária nas FACIPLAC, Gama – DF

² – Professora de Medicina Veterinária das FACIPLAC, Gama – DF

RESUMO

A doença renal crônica acomete principalmente animais idosos e se dá pelo comprometimento funcional e/ou estrutural dos rins, de maneira progressiva e irreversível. O diagnóstico é feito através de um conjunto de exames laboratoriais e complementares. A utilização de métodos diagnósticos que detectem a doença precocemente é de grande importância para retardar esta enfermidade e melhorar a qualidade de vida do paciente. O estadiamento da doença auxilia no estabelecimento do prognóstico do animal, assim como da conduta terapêutica. O objetivo desse estudo é discorrer sobre os principais métodos diagnósticos da doença renal crônica e descrever a forma de estadiamento desta doença em cães.

Palavras chaves: Doença renal crônica. Métodos diagnósticos. Estadiamento.

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada pelo comprometimento funcional e/ou estrutural de um ou dois rins, que permanece por mais de 3 meses. Uma vez que os néfrons danificados são substituídos por tecido conjuntivo fibroso, os outros néfrons sofrem sobrecarga para compensar. Deste modo, a doença torna-se irreversível e progressiva. Embora a DRC possa ocorrer em todas as idades, esta doença acomete principalmente animais idosos (BARTGES, 2012; NELSON E COUTO, 2015), com significativa mortalidade nesses pacientes (MCGROTTY, 2008).

Os rins respondem a alterações hidroeletrólíticas e ao desequilíbrio ácido-básico, além de produzirem hormônios que controlam a pressão arterial e participam da eritropoiese (VERLANDER, 2014). O animal se torna insuficiente renal quando os rins não são mais capazes de manter suas funções reguladoras, excretoras e endócrinas, decorrente de 75% ou mais néfrons afuncionais (NELSON E COUTO, 2015). O estabelecimento precoce da função renal e o estadiamento da DRC são fundamentais para monitoração e controle da doença, de maneira a retardar sua progressão (POLZIN, 2011).

O objetivo desse estudo é discorrer sobre os principais métodos diagnósticos da doença renal crônica e sua detecção precoce, assim como o estadiamento da doença e prognóstico do paciente.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Avaliações laboratoriais e complementares:

2.1.1 Ureia e creatinina:

Com a diminuição de néfrons funcionais e com a consequente queda da taxa de filtração glomerular (TFG), as substâncias que seriam excretadas pelo rim acabam permanecendo no organismo, aumentando assim suas concentrações plasmáticas. O termo azotemia refere-se ao aumento sérico de substâncias nitrogenadas não proteicas, como ureia e creatinina, sendo o termo uremia utilizado para a manifestação clínica secundária a este aumento, que se caracteriza pelo comprometimento polissistêmico (STOCKHAM E SCOTT, 2011).

Vômito, diarreia e hemorragia gastrointestinal resultantes da gastroenterite urêmica, assim como erosões, úlceras e o hálito amoniacal são comuns nesses nos pacientes com DRC. Consequente a essas alterações, pode ocorrer ainda desidratação, perda de apetite e perda de peso progressiva, que também decorre do catabolismo proteico ativado pela acidose metabólica (CHEW *et al.*, 2011).

Espasmos faciais, movimentações da cabeça, anormalidades no comportamento, tremores e convulsões também podem aparecer em animais com encefalopatia urêmica. Embora seja mais comum na insuficiência renal aguda, esta afecção que se sucede ao acúmulo de toxinas urêmicas pode ser reconhecida em animais com insuficiência renal crônica (CHEW *et al.*, 2011).

Nos pequenos animais, a avaliação da creatinina sérica continua sendo o marcador mais utilizado para estimar a TFG (POLZIN, 2013), uma vez que, ao contrário da ureia, não tem tanta alteração mediante dietas hiperproteicas e hemorragias gastrointestinais. Entretanto, o uso da creatinina sérica tem algumas limitações, como o fato de não ser muito sensível na identificação de perda de função renal de grau leve, aumentando acima do valor de referência apenas quando cerca de 75% dos néfrons tornam-se afuncionais. Além disso, ela sofre influência da massa corporal magra, da idade, do sexo e do exercício físico. Sendo assim, suas concentrações podem variar de acordo com as condições fisiológicas e patológicas que afetam a massa muscular (NELSON E COUTO, 2015). Animais jovens e de pequeno porte, assim como os animais caquéticos, apresentam menores concentrações de creatinina no sangue do

que os animais adultos, machos e de grande porte, que tem massa muscular maior (CHEW *et al.*, 2011).

Para evitar diagnóstico errôneo, é preciso também descartar azotemia pré-renal e pós-renal. A azotemia pré-renal pode ocorrer devido à desidratação, perda sanguínea ou insuficiência cardíaca congestiva, que fazem com que haja diminuição da perfusão renal e consequente diminuição da TFG. Já a azotemia pós-renal se deve principalmente a processos obstrutivos distais aos rins ou uroabdomen que interferem na eliminação da urina. A ausência de azotemia, por sua vez, não descarta a possibilidade de doença renal (CHEW *et al.*, 2011; STOCKHAM E SCOTT, 2011).

2.1.2 Novos biomarcadores:

A cistatina C é uma proteína de baixo peso molecular (13 kDa), produzida constantemente por todas as células nucleadas. Sua principal função é controlar a inflamação e proteger o tecido conjuntivo através da inibição de proteases. Devido seu peso molecular pequeno e sua carga positiva, ela é facilmente filtrada pelo glomérulo e não sofre secreção tubular, sendo quase que completamente catabolizada e absorvida pelo túbulo contorcido proximal. Assim, ela não volta pra circulação na forma intacta e é praticamente indetectável na urina (ABRAHAMSON *et al.*, 1990; SÉRONIE-VIVIEN *et al.*, 2008). Quando há um dano tubular, a reabsorção da cistatina C é diminuída e consequentemente sua concentração urinária aumenta (UCHIDA E GOTOH, 2002). Todavia, a análise da sua quantidade na circulação é utilizada como marcador de TFG (KYHSE-ANDERSEN *et al.*, 1994).

Propriedades como a baixa variabilidade interindividual e a não ligação à proteínas plasmáticas, além das outras características já citadas, fazem com que a cistatina C seja considerada um marcador de função renal ideal para Séronie-Vivien *et al.* (2008), com potencial na medicina de pequenos animais (GHYS *et al.*, 2014). As concentrações de cistatina C urinária ou sanguínea mostraram-se mais elevadas em cães com doença renal. Estudos a consideram um biomarcador de TFG melhor do que a creatinina sérica. Seus valores séricos parecem não ser influenciados pela idade, sexo ou dieta, assim como pela presença de inflamação ou neoplasia (WEHNER *et al.*, 2008, CHEW *et al.*, 2011).

A dimetilarginina simétrica (SDMA) é uma das formas metiladas da arginina, cuja eliminação ocorre quase que exclusivamente por via renal (KAKIMOTO E AKAZAWA, 1970). Além de ter se destacado como bom biomarcador endógeno da função renal em humanos (KIELSTEIN *et al.*, 2006), foi citada também em cães (NABITY *et al.*, 2015; HALL *et al.*,

2016) e gatos (HALL et al., 2014a; HALL et al., 2014b), onde se relacionou inversamente com a taxa de filtração glomerular.

Uma das vantagens da SDMA é que ela não parece sofrer influências de fatores não renais como massa muscular, idade, raça, gênero e exercícios. Outro fator que agrega valor na utilização da SDMA é que ela tem detectado perda de função renal meses a anos antes dos animais apresentarem azotemia (HALL et al., 2014a; HALL et al., 2015; HALL et al., 2016). A Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS, 2015) tem sugerido o marcador acima referido como mais sensível e possível componente do estadiamento da doença renal crônica.

2.1.3 Proteinúria e microalbuminúria:

Proteínas de alto peso molecular (>65.000 dáltons) e de carga negativa são impedidas de passar pelo glomérulo. A maioria das proteínas que consegue passar é reabsorvida pelos túbulos contorcidos proximais. No entanto, a urina do cão saudável naturalmente contém uma quantidade pequena de proteína (NELSON E COUTO, 2015), sendo mais evidente na urina mais concentrada. Assim, é importante que esta avaliação seja feita em conjunto com a da densidade urinária (CHEW *et al.*, 2011)

O termo “proteinúria” refere-se à detecção de qualquer tipo de proteína na urina em maior quantidade (GRAUER, 2011). A microalbuminúria (MA), caracterizada pelo aumento da albumina na urina, é a forma mais leve da proteinúria que pode ser detectada de forma mais precoce, mas que não é identificada pelos testes convencionais realizados na rotina (GRAUER, 2009). A persistência da proteinúria e microalbuminúria renal, mesmo de baixo grau, indica não só a presença de uma doença renal, mas como sua progressão. Desta forma, é essencial que ela seja monitorada (LEES *et al.*, 2005; JACOB *et al.*, 2005). Segundo Jerums *et al.* (1997), a proteinúria pode causar tanto dano glomerular como tubular devido acúmulo de proteínas, o que resulta na maior perda de néfrons. Outras complicações como ascite e edema subcutâneo podem ocorrer devido à perda de proteínas plasmáticas.

A relação proteína: creatinina urinária (RPC) é um dos métodos de detecção de proteinúria, sendo útil para diagnóstico precoce da doença renal crônica em cães (ROSSI et al., 2016). Esse teste é recomendado pela IRIS (2015) para monitoração da magnitude e persistência da proteinúria. Ao contrário da tira reagente, que é um dos testes semi-quantitativos mais utilizados na rotina clínica por meio da urinálise, a RPC não sofre influência da concentração e do volume urinário, além de detectar concentrações proteicas menores na urina e estimar a perda proteica de 24h (STOCKHAM E SCOTT, 2011; NELSON E COUTO, 2015). A microalbuminúria, por sua vez, é avaliada através do método de detecção de ensaios

imunossorventes ligados a enzima espécie-específica (ELISA) e também pode ser positiva mesmo que a proteinúria seja negativa pela tira reagente (CHEW *et al.*, 2011).

É preciso avaliar a localização, a persistência e a magnitude da proteinúria. A urina deve ser obtida de preferencialmente por cistocentese. Após a coleta é necessário analisar os sedimentos urinários a fim de descartar presença de inflamação, infecção ou hemorragia. Junto com a avaliação da urinálise, é necessário que se observe se há alteração na concentração de proteínas plasmáticas, de maneira que exceda a capacidade de reabsorção tubular. Excluídos os fatores pré e pós-renal, têm-se uma proteinúria de origem renal. Esta pode decorrer tanto de dano glomerular como tubular e geralmente é persistente. Sua persistência é avaliada através da monitoração do paciente num período de duas semanas, onde é observada também sua magnitude através do RPC. Entretanto, a diminuição da proteinúria não necessariamente indica melhora no quadro do paciente, mas sim a redução da proteinase por progressão da insuficiência renal (LEES *et al.*, 2005).

2.1.4 Densidade urinária:

A densidade urinária (DU) reflete a quantidade de soluto presente na amostra de urina, sendo influenciada pelo número e peso das partículas. Através da capacidade de concentração e diluição tubular, é possível avaliar a função renal. Alterações na DU podem ser transitórias ou permanentes. A produção repetida de urina com baixa densidade é um indicativo de anormalidade renal, que geralmente ocorre quando cerca de 67% dos rins tornam-se afuncionais (GARCIA-NAVARRO, 2005; CHEW *et al.*, 2011). De acordo com McGrotty (2008) essa variação na concentração da urina pode ser um dos primeiros achados clínicos em cães com DRC. No entanto, alguns animais conseguem preservar a densidade urinária no início da doença, mesmo com presença de azotemia (CHEW *et al.*, 2011).

Os valores da densidade urinária variam bastante ao longo do dia e podem ser influenciados pela desidratação, quantidade de água ingerida, dieta, medicamentos, exercício físico e metabolismo do animal. Além disso, a primeira urina da manhã tende a ser mais concentrada. Em cães, a densidade da urina deve ser $>1,020$ no decorrer do dia e $>1,030-1,040$ na primeira amostra de urina da manhã (CHEW *et al.*, 2011). Para descartar outras causas de DU baixa, pode-se coletar nova urina após a realização de privação hídrica por 12 horas e avaliar se a densidade permanece reduzida, no entanto esse teste não pode ser feito em cães azotêmicos ou desidratados (GARCIA-NAVARRO, 2005).

Um sinal clínico que acomete doentes renais crônicos e que acompanha a redução da densidade urinária é a poliúria (STOCKHAM E SCOTT, 2011). Para compensar a poliúria, o

animal apresenta concomitantemente a polidipsia. No entanto, se a ingestão de água for menor que a perda hídrica pela urina, pode ocorrer desidratação (BARTGES, 2012). A poliúria e a polidipsia podem ser as primeiras alterações notadas pelo proprietário do animal (CHEW *et al.*, 2011)

2.1.5 Hemograma:

A anemia não regenerativa normocítica normocrômica é uma complicação comum em pacientes com DRC, variável conforme progressão da doença. Suas causas incluem diminuição da produção de eritropoetina pelos rins, deficiência nutricional devido hiporexia/anorexia, perda de sangue pelas lesões no trato gastrointestinal e diminuição do tempo de vida das hemácias ocasionadas pelas toxinas urêmicas (ABENSUR, 2010; BARTGES, 2012).

Durante a vida fetal, os hepatócitos são os principais produtores de eritropoetina. No entanto, após o nascimento, este hormônio acaba sendo produzido em maior quantidade pelos rins, se comparado ao fígado, cérebro, útero, células endoteliais e músculos que também o produzem. (CHALHOUB *et al.*, 2011; JELKMANN, 2011). Assim, a principal causa de anemia em doentes renais crônicos é o déficit na produção da eritropoetina pelo rim doente, uma vez que ela estimula a medula óssea a diferenciar células progenitoras eritroides em células sanguíneas maduras (CHEW *et al.*, 2011).

O aumento do paratormônio na circulação sanguínea dos cães com insuficiência renal crônica reduz a sobrevivência dos glóbulos vermelhos, provocando hemólise intravascular. Os pacientes urêmicos tem diminuição de cerca de 50% da vida média dos eritrócitos se comparado a indivíduos saudáveis (CHEW *et al.*, 2011).

As vitaminas do complexo B são importantes para o desenvolvimento dos eritrócitos. Por serem hidrossolúveis, ocorre um déficit dessas vitaminas devido eliminação de grande quantidade delas na urina de doentes renais crônicos com poliúria. A deficiência de vitamina B pode estar associada também à hiporexia ou anorexia (BARTGES, 2012).

Em casos de desidratação, a anemia pode ser mascarada devido à ocorrência de hemoconcentração. Sendo assim, o hematócrito deve ser analisado juntamente com a concentração de proteínas totais do sangue (STOCKHAM E SCOTT, 2011).

2.1.6 Cálcio e Fósforo:

A mensuração de fósforo na corrente sanguínea deve ocorrer em todos os animais doentes renais crônicos, de preferência quando estiverem em jejum, pois também fornece informações sobre a função renal. (CARVALHO E CUPPARI, 2011; CHEW *et al.*, 2011).

Cerca de 60% dos animais com DRC apresentam hiperfosfatemia (ROUDEBUSH *et al.*, 2009). Este aumento na concentração sérica de fósforo ocorre quando mais de 85% dos néfrons estão afuncionais (CHEW *et al.*, 2011) e é comum em cães nos estágios 3 e 4 da DRC (ALMEIDA *et al.*, 2011). As principais causas de hiperfosfatemia são: aumento da ingestão de fósforo, diminuição da excreção de fósforo pelo rim e remodelação óssea (CARVALHO E CUPPARI, 2011).

A concentração de fósforo sérico em cães adultos saudáveis varia de 2,5 a 5,0 mg/dL e pode chegar a 8,5 mg/dL em cães jovens devido desenvolvimento ósseo. O problema é que a maioria dos laboratórios incluem animais em crescimento nos valores de referência, sem separar adultos e jovens, aumentando o limite máximo da concentração de fósforo (CHEW *et al.*, 2011).

Em consequência ao aumento de fósforo sérico, o cálcio ionizado sanguíneo diminui em 30 a 40% nos cães com insuficiência renal crônica. Além disso, a vitamina D é ativada no interior da mitocôndria do túbulo proximal e, com a perda de néfrons, essa ativação fica limitada. Assim, o doente renal crônico tem diminuição do calcitriol e consequente redução na absorção intestinal de cálcio. No entanto, o cálcio sérico total não é um parâmetro tão confiável. A concentração de cálcio ionizado é o melhor método para análise da homeostase cálcica (CHEW *et al.*, 2011).

A retenção de fósforo, juntamente com a diminuição de calcitriol e com a hipocalcemia, favorece o surgimento do hiperparatireoidismo secundário renal (HSR). O HSR é uma complicação comum em cães com IRC, que tem como característica o aumento da síntese e da secreção do paratormônio (PTH), que ocorre na tentativa de regular as concentrações de cálcio e fósforo (RUSENOV, 2010, NELSON E COUTO, 2015).

Um sinal clínico significativo decorrente do HSR é a osteodistrofia fibrosa, também conhecida como mandíbula de borracha, que tem como característica o inchaço e a deformidade da mandíbula (STILLION E RITT, 2009; BARTGES, 2012). No entanto, é mais comum de ocorrer em cães jovens que estão na fase de desenvolvimento com os ossos mais vulneráveis aos efeitos adversos do paratormônio, e menos frequente em cães mais velhos (RUSENOV, 2010; CHEW *et al.*, 2011). Outra consequência do HSR é a mineralização de tecidos moles que ocorre quando o produto da multiplicação do cálcio e do fósforo é maior que 70mg/dL. Essa mineralização pode ocorrer inclusive nos rins, resultando na progressão ainda mais rápida da doença renal (STILLION E RITT, 2009; NELSON E COUTO, 2015).

2.1.7 Sódio e Potássio:

As concentrações de sódio e potássio geralmente são mantidas por mecanismos compensatórios, entretanto, alterações podem ocorrer conforme a doença renal vai avançando. Embora seja mais comum em gatos, cães com DRC podem apresentar hipocalemia devido à anorexia por período prolongado, perda de massa magra, perda gastrointestinal e urinária de potássio decorrente dos vômitos e da poliúria, e ao aumento da ativação do sistema-angiotensina-aldosterona por redução do sódio na dieta (DIBARTOLA, 2001, BURANAKARL *et al.*, 2004; MARTÍNEZ E CARVALHO, 2010; CHEW *et al.*, 2011).

Os efeitos clínicos observados na hipocalemia são fraqueza muscular, anorexia e maior comprometimento da função renal (BARTGES, 2012). Contudo, quando o paciente chega ao estado terminal e perde a capacidade de excretar o potássio, o mesmo pode apresentar hipercalemia. A grande consequência dessa alteração é a cardiotoxicidade (DIBARTOLA, 2001; SEGEV *et al.*, 2010).

Uma das funções do rim é controlar a excreção de sódio e água. O sódio sanguíneo geralmente permanece normal em doentes renais. No entanto, a retenção de sódio pode ocorrer nesses animais, favorecendo o aumento da pressão arterial (SYME, 2011; BARTGES, 2012).

2.1.8 Pressão arterial:

Grande parte dos cães com doença renal crônica possui hipertensão sistêmica. Esse aumento da PA piora o prognóstico do paciente. Assim, os animais doentes renais crônicos devem ter a pressão arterial aferida regularmente (JACOB *et al.*, 2003; ACIERNO E LABATO, 2005), de preferência em momentos diferentes para observar a persistência (IRIS, 2015).

O diagnóstico pode ser feito por meio da aferição direta ou indireta da pressão arterial. O método direto é feito através da canulação arterial, enquanto o método indireto envolve detecção do fluxo por Doppler ultrassônico ou ferramentas oscilométricas (NELSON E COUTO, 2015). Segundo IRIS (2015), é considerado hipertenso o animal que tiver pressão arterial sistólica (PAS) >160. Contudo, deve-se levar em conta o aumento da pressão sanguínea decorrente da interação hospitalar, também chamado de efeito do jaleco branco (BROWN, 2007).

A doença renal crônica pode ser impactada pela hipertensão sistêmica, da mesma forma que pode causar a elevação da PA. Tanto a hipertensão que ocorre de forma acelerada como a que se dá de forma lenta e menos agressiva, pode levar à insuficiência renal (BORTOLOTTI, 2008; SYME, 2011). Na tentativa de aumentar a TFG, os néfrons remanescentes sofrem hipertrofia e consequente hipertensão glomerular (GRAUER, 2005). Com aumento da permeabilidade glomerular, que ocorre devido aumento da pressão nos glomérulos, a filtração

das proteínas acaba sendo excessiva. (GRAUER, 2009). Finco (2004) observou associação do aumento da PA com a magnitude da proteinúria.

Como consequência da elevação da pressão arterial, além da aceleração da progressão da doença renal, órgãos como coração, cérebros e olhos podem sofrer efeitos nocivos (BROWN *et al.*, 2007). Edema, descolamento, hemorragia ou tortuosidade vascular retinal, assim como glaucoma, são lesões oculares compatíveis com a hipertensão sistêmica (SANSOM E BODEY, 1997). Hipertrofia do ventrículo esquerdo e sopros sistólicos fazem parte das alterações cardíacas decorrente do aumento da PA (LITTMAN E DROBATZ, 1995). Manifestações neurológicas, como letargia, ataxia, convulsão e sinais vestibulares, também podem ocorrer (MANOLIO *et al.*, 2003).

2.1.9 Exames de imagem:

Em casos onde há suspeita ou confirmação de doença renal, o exame ultrassonográfico deve ser um dos primeiros estudos realizados para avaliação da conformação renal. A ultrassonografia, apesar de fornecer informações subjetivas, é um método de diagnóstico útil na rotina clínica. Através dela é possível avaliar o tamanho, a forma, o contorno, a pelve renal, a medula renal, a distinção corticomedular e a ecogenicidade cortical (D'ANJOU, 2015; NYLAND, 2015).

Doenças como nefrite, hidronefrose, rim policístico e nefrolitíase podem ser observadas no exame ultrassonográfico (DEHMIWAL *et al.*, 2016). Da mesma forma, é possível avaliar outros órgãos do sistema urinário como ureter, vesícula urinaria e uretra para descarte de alterações não-renais (VERMA *et al.*, 2006).

O aumento difuso da ecogenicidade renal, a redução do tamanho do rim, a perda de detalhes arquitetônicos, como é o caso da perda da distinção corticomedular, e a presença de contornos irregulares são características ultrassonográficas sugestivas de doença renal crônica. A diminuição da dimensão renal pode ser observada também através da radiografia (NYLAND, 2015).

Como as alterações ultrassonográficas não são específicas, é necessário que outros exames como biopsia renal, hemograma, bioquímicos, urinálise, RPC e pressão arterial sejam realizados para um diagnóstico definitivo (VERMA *et al.*, 2006; POLZIN, 2013). Segundo Banzato *et al.* (2016), a ultrassonografia é uma ferramenta que ainda deixa a desejar quando se trata de diferenciar os rins normais e os afetados por doença renal crônica.

2.2. Estadiamento da doença renal crônica

Conforme as diretrizes desenvolvidas pela Sociedade Internacional de Interesse Renal (International Renal Interest Society - IRIS), após o diagnóstico da DRC, é feita uma divisão da doença em quatro estágios de acordo com a concentração de creatinina sérica, e outros subestágios baseados na proteinúria e na pressão arterial sistêmica. O estadiamento é uma ferramenta que facilita a aplicação do diagnóstico, do prognóstico, da escolha do tratamento adequado e da monitoração do paciente (POLZIN, 2011).

A avaliação inicial, que tem como base a concentração da creatinina no sangue, deve ser feita com animal em jejum e analisada no mínimo duas vezes com paciente estável. Animais expostos a medicamentos nefrotóxicos, que vivem em área de alta prevalência de doenças infecciosas que podem causar lesão renal, assim como raças predispostas e animais idosos, são considerados pacientes em risco de desenvolver DRC. O estágio 1 caracteriza-se pelo quadro não azotêmico da doença (creatinina < 1,4 mg/dl), podendo ter algumas alterações na densidade urinária, na palpação dos rins, nos exames de imagem e na biopsia renal. O paciente nesse estágio ainda pode apresentar proteinúria de origem renal e aumento da creatinina sérica em amostras sequenciadas. O estágio 2 define-se pela leve azotemia (creatinina entre 1,4 e 2,0 mg/dl), com ausência ou presença de sinais clínicos leves. O estágio 3 é determinado pela azotemia moderada (creatinina entre 2,1 e 5,0 mg/dl) e pela possível manifestação clínica extrarrenal. O estágio 4, por sua vez, tem por característica uma azotemia grave (creatinina > 5,0 mg/dl) com risco de sinais clínicos sistêmicos e crises urêmicas (IRIS, 2015).

Embora atualmente os estágios da doença renal crônica sejam baseados na concentração de creatinina sérica, há indicações do uso da SDMA como biomarcador de função renal mais sensível. Caso sua concentração sanguínea seja estabelecida, algumas mudanças nas diretrizes podem ocorrer. Um cão que apresente SDMA acima de 14 µg/dl de maneira persistente, mesmo não sendo azotêmico, indica possível disfunção renal e é classificado em estágio 1. O animal identificado como estágio 2 da DRC, que apresenta baixa condição corporal e cujo valor de SDMA mensurado seja ≥ 25 µg/dl, sugere que a disfunção renal seja subestimada e este é considerado um paciente em estágio 3. A mesma evolução de estágio acontece com cão de baixa condição corporal em estágio 3 que apresente SDMA ≥ 45 µg/dl (IRIS, 2015).

Assim como a determinação da creatinina sérica, avaliações de RPC e da pressão arterial são necessárias para definir a fase da doença em que o paciente renal se encontra, uma vez que estes fatores interferem significativamente na progressão e na terapêutica da doença (FINCO *et al.*, 1999; POLZIN, 2013). Quanto à perda de proteína na urina, a subclassificação pode determinar o não proteinúrico (RPC < 0,2), o suspeito (RPC entre 0,2 e 0,5) e o proteinúrico de fato (RPC > 0,5). No entanto, é necessário que a origem da proteinúria seja identificada. Caso

não haja inflamação do trato urinário ou hemorragia e alterações na mensuração de proteínas plasmáticas tenham sido descartadas, deve-se medir a RPC em todos os casos. Esse estadiamento deve ser realizado por um período de duas semanas, tendo como base no mínimo duas amostras de urina. A reavaliação dos animais com proteinúria persistente deve acontecer em dois meses para uma possível reclassificação (IRIS, 2015).

Já o subestágio baseado na pressão arterial pode ser definida como normotensiva (PAS < 150 mmHg), hipertensiva duvidosa (PAS entre 150 e 159 mmHg), hipertensiva (PAS entre 160 e 179 mmHg, no decorrer de 1 a 2 meses) e severamente hipertensiva (PAS \geq 180 mmHg, ao longo de 1 a 2 semanas), sendo o risco associado de lesão aos órgãos-alvo estabelecido como mínimo, baixo, moderado e alto, respectivamente (IRIS, 2015).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os métodos diagnósticos utilizados na rotina clínica para a avaliação da função renal têm sido apontados como marcadores tardios. Portanto, há a necessidade da aplicação de testes que auxiliem na identificação precoce da doença renal. O diagnóstico, quando realizado o quanto antes, permite que o veterinário retarde a progressão da doença e melhore a qualidade de vida do animal. No entanto, a avaliação não deve ser baseada em um parâmetro individual. A análise dos resultados dos exames laboratoriais e complementares deve ser realizada de maneira conjunta. É importante também que o estadiamento seja feito em seguida a fim de definir o prognóstico do paciente e a melhor conduta terapêutica para o quadro do animal.

REFERÊNCIAS

ABENSUR, H. Deficiência de ferro na doença renal crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 32, Supl. 2, p. 84-88, 2010.

ABRAHAMSON, M. *et al.* Estrutura e expressão do gene da cistatina C humana. **Biochemical Journal**, v. 268, p. 287-294, 1990.

ACIERNO, M. J.; LABATO, A. Hypertension in renal disease: diagnosis and treatment. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, Baton Rouge, v. 20, p. 23-30, 2005.

ALMEIDA, A. L. *et al.* Avaliação dos níveis de fósforo em animais azotêmicos no período de setembro de 2008 a setembro de 2010. **38º Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária**, Florianópolis, 2011.

BANZATO, T. *et al.* Relationship of diagnostic accuracy of renal cortical echogenicity with renal histopathology in dogs and cats, a quantitative study. **BMC Veterinary Research**, v. 13, p. 24, 2016.

BARTGES, J. W. Chronic kidney disease in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 42, n. 4, p. 669-692, 2012.

BORTOLOTTI, L. A. Hipertensão arterial e insuficiência renal crônica. **Revista Brasileira de Hipertensão**, São Paulo, v. 15, n. 3, p. 152-155, 2008.

BROWN, S. *et al.* Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.21, p.542-558, 2007.

BURANAKARL, C.; MATHUR, S.; BROWN, S. A. Effects of dietary sodium chloride intake on renal function and blood pressure in cats with normal and reduced renal function. **American Journal of Veterinary Research**, v. 65, p. 620–627, 2004.

CARVALHO, A. B.; CUPPARI, L. Controle da hiperfosfatemia na DRC. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 33, Supl. 1, p. 1-6, 2011.

CHALHOUB, S.; LANGSTON, C.; EATROFF, A. Anemia of renal disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, p. 629-640, 2011.

CHEW, D. J. *et al.* **Urologia e Nefrologia do cão e do gato**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011, 540p.

D'ANJOU, M.A.; PENNINGCK, D. Kidneys and ureters. In: D'Anjou MA, Penninck D, editors. **Atlas Small Animal Ultrasound**. 2 ed. Ames: Wiley Blackwell, p. 331-361, 2015.

DEHMIWAL, D. *et al.* Diagnosis of pathological conditions of kidney by two-dimensional and three-dimensional ultrasonographic imaging in dogs. **Veterinary World**, v. 9, n.7, p. 693-698, 2016.

DIBARTOLA, S. P. Management of hypokalaemia and hyperkalaemia. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 3, p. 181-183, 2001.

FINCO, D. R. Association of systemic hypertension with renal injury in dogs with induced renal failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 18, p. 289-294, 2004.

FINCO, D.R. *et al.* Progression of chronic renal disease in the dog. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 13, p. 516-28, 1999.

GARCIA-NAVARRO, C. E. K. **Manual de urinálise veterinária**. 2.ed, Livraria Varela, São Paulo, 2005. 95p.

GHYS, L. *et al.* Cystatin C: A New Renal Marker and Its Potential Use in Small Animal Medicine. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n. 4, p. 1152–1164, 2014.

GRAUER, G. F. Canine glomerulonephritis: new thoughts on proteinuria and treatment. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 46, p. 469-478, 2005.

GRAUER, G. F. Diagnosis, management of hypertension, proteinúria in dogs with chronic renal disease. **DVM Newsmagazine**, Cleveland, Ohio-USA, 2009.

GRAUER, G. F. Introduction: proteinuric renal disease. *Topics in Companion Animal Medicine*, Oxford, v. 26, n 3, p. 119-120, 2011.

HALL J. A. *et al.* Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, p. 1676-1683, 2014(a).

HALL J. A. *et al.* Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in healthy geriatric cats fed reduced protein foods enriched with fish oil, L-carnitine, and medium-chain triglycerides. **Veterinary Journal**, v. 202, p. 588-596, 2014(b).

HALL J. A. *et al.* Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in dogs with chronic renal disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, n.3, p. 794-802, 2016.

HALL J. A. *et al.* Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.29, n.3, p. 808-814, 2015.

HALL, J. A. *et al.* Serum Concentrations of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine in Dogs with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v, 30, n.3, p. 794–802, 2016.

IRIS - INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2015. Disponível em: <<http://www.iris-kidney.com>>. Acesso em 15 dez. 2016

JACOB, F. *et al.* Association between initial systolic blood pressure and risk of developing a uremic crisis or of dying in dogs with chronic renal failure. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 222, p. 322-329, 2003.

JACOB, F. *et al.* Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 226, p. 393-400, 2005.

JELKMANN, W. Regulation of erythropoietin production. **The Journal of Physiology**, Cambridge, v. 589, n. 6, p. 1251-1248, 2011.

JERUMS, G. *et al.* Why is proteinuria such an important risk factor for progression in clinical trials? **Kidney International**, Malden, v. 63, p. 87-92, 1997.

KAKIMOTO, Y.; AKAZAWA, S. Isolation and identification of N-G,N-G- and N-G,N'-G-dimethyl-arginine, N-epsilon-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl-delta-hydroxylysine from human urine. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 245, p. 5751-5758, 1970.

KIELSTEIN, J. T. *et al.* Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function--a meta-analysis. **Nephrol Dial Transplant**, v. 21, p. 2446-2451, 2006.

KYHSE-ANDERSEN, J. *et al.* Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. **Clinical Chemistry**, v. 40, p. 1921-1926, 1994.

LEES, G. E. *et al.* Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Toronto, v. 38, n. 1, p. 1-8, 2005.

LITTMAN, M. P.; DROBATZ, K. J. Hypertensive and hypotensive disorders. In: Ettinger SJ, ed. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. Philadelphia: WB Saunders, p. 93-100, 1995.

MANOLIO, T. A.; OLSON, J.; LONGSTRETH, W. T. Hypertension and cognitive function: Pathophysiologic effects of hypertension on the brain. **Current Hypertension Reports**, v.5, p. 255-261, 2003.

MARTÍNEZ, P. P.; CARVALHO, M. B. Participação da excreção renal de cálcio, fósforo, sódio e potássio na homeostase em cães saudáveis e cães com doença renal crônica. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 10, p. 868-876, 2010

MCGROTTY, Y. Diagnosis and management of chronic kidney disease in dogs and cats. **Companion Animal Practice**, v.30, p. 502-507, 2008.

NABITY, M. B. *et al.* SDMA assay validation, stability, and evaluation as a marker for early detection of chronic kidney disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 4, p. 1036-1044, 2015.

NELSON, R. W; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015, 1474p.

NYLAND, T.; WIDMER, W.; MATTOON, J. S. Urinary Tract. In: Nyland T, Mattoon JS, editors. **Small Animal Diagnostic Ultrasound**. 3. St. Luis: Elsevier, p. 557-607, 2015.

POLZIN, D. J. Chronic kidney disease in small animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v.41, p.15-30, 2011.

POLZIN, D. J. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, San Antonio, v. 23, p. 205-215, 2013.

ROSSI, G. *et al.* Measurement of proteinuria in dogs: analytic and diagnostic differences using 2 laboratory methods. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 45, n.3, p. 450-458, 2016.

ROUDEBUSH, P. *et al.* Therapies for feline chronic kidney disease, What's the evidence? **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, p. 195-210, 2009.

RUSENOV, A. A clinical case of secondary hyperparathyroidism in a four-month-old Pug puppy. **Revue de Médecine Veterinaire**, Toulouse, v. 161, n. 12, p. 570-573, 2010.

SANSOM, J.; BODEY, A. Ocular signs in four dogs with hypertension. **Veterinary Record**, London, v. 140, p. 593-598, 1997.

SÉRONIE-VIVIEN, S. *et al.* Cystatin C: Current position and future prospects. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 46, p. 1664-1686, 2008.

SEGEV, G. *et al.* Correction of Hyperkalemia in Dogs with Chronic Kidney Disease Consuming Commercial Renal Therapeutic Diets by a Potassium-Reduced Home-Prepared Diet. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 24, p. 546-550, 2010.

STILLION, J. R.; RITT, M. G. Renal secondary hyperparathyroidism in dogs. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, Princeton, v. 31, n. 6, p. 1-11, 2009.

STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. **Fundamentos de patologia clínica veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011, 729 p.

SYME, H. Hypertension in small animal kidney disease. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, Philadelphia, v.41, p. 63-89, 2011.

UCHIDA, K.; GOTOH, A. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. **Clinica Chimica Acta**, v. 323, p. 121-128, 2002.

VERLANDER, J.W. Filtração glomerular. In: CUNNINGHAM, J.G.; KLEIN, B.G. *Tratado de fisiologia veterinária*. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p.460, 2014.

VERMA, P. *et al.* Sonographic findings in affections of urinary system in dogs. *Indian journal of veterinary surgery*, v. 27, n.2, p. 104-107, 2006.

WEHNER, A.; HARTMANN, K.; HIRSCHBERGER, J. Utility of serum cystatin C as a clinical measure of renal function in dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 44, p. 131-138, 2008.

O USO DE PLANTAS MEDICINAIS NA MEDICINA VETERINÁRIA – RISCOS E BENEFÍCIOS

FABIANA TEIXEIRA BATISTA¹
GEOVANNA DIAS LACERDA¹
JOYCE REGINA SOARES DA SILVA¹
LUAN PHELIPE TEIXEIRA RODRIGUES¹
THIAGO PEREIRA FEITOSA¹
VANESSA DA SILVA MUSTAFA²

¹ – Graduando em Medicina Veterinária nas FACIPLAC, Gama – DF

² – Professora de Medicina Veterinária das FACIPLAC, Gama – DF

RESUMO

O presente trabalho objetivou verificar o que se tem produzido na literatura científica específica sobre o uso de plantas medicinais na medicina veterinária. E assim, observou-se que embora as plantas medicinais tenham o seu valor reconhecido, ainda é de grande importância que se eduque a população quanto ao uso das mesmas em animais, uma vez que o modo de uso ou a dosagem errônea na administração de algumas espécies de plantas de uso medicinal pode se tornar um risco aos animais, uma vez que, muitas plantas utilizadas na medicina popular possuem substâncias potencialmente tóxicas.

Palavras-chave: Etnoveterinária. Toxicidade. Ervas medicinais.

1. INTRODUÇÃO

Historicamente, o uso de plantas acompanha a evolução humana, tanto para a alimentação, como para a construção de moradias, confecção de roupas e especialmente para o tratamento de doenças tanto em pessoas quanto em animais (GIORDANI et al., 2016). O uso de plantas medicinais pelo homem é tão antigo quanto a sua história. E o processo de desenvolvimento da chamada “arte da cura” se deu de maneira empírica, em processos de descobertas por tentativas, de erros e acertos (GALDINO, 2006).

Desde a antiguidade o uso de plantas medicinais é descrito como recurso terapêutico popular (SCREMIN et al., 2016). Nesse sentido, a história do desenvolvimento das civilizações é rica em exemplos do emprego de plantas na medicina, seja no combate a pragas ou como mecanismo de defesa (SOUZA et al., 2013). Há indicativos de que desde o período Paleolítico o homem já observava a natureza e dela retirava seus recursos. No Ocidente, o uso

medicinal dessas plantas vem desde o apogeu da Grécia antiga. Já no Brasil, tal prática foi e ainda é bastante difundida entre os indígenas (GALDINO, 2006).

E assim, as muitas propriedades e indicações terapêuticas das plantas medicinais têm permitido um avanço no seu uso, tanto na medicina humana como na veterinária (BATISTA, et al., 2015).

As práticas e saberes populares são empregados por muitos criadores, fazendeiros ou veterinários a fim de prevenir ou tratar enfermidades em rebanhos ou em animais de estimação. O uso desses conhecimentos e crenças populares relativas à saúde animal é denominado etnoveterinária, que pode ser definida como uma investigação teórica sistemática e aplicação prática do conhecimento popular veterinário (MONTEIRO et al., 2011).

O presente trabalho tem como objetivo compilar o que se tem produzido na literatura científica sobre o uso de plantas medicinais na medicina veterinária, elucidando quais os efeitos benéficos e quais aqueles que apresentam efeito placebo ou deletério ao organismo, ampliando assim a utilização de maneira consciente desse recurso.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Segundo Giordani (2016) plantas medicinais são uma fonte promissora para o desenvolvimento de fármacos. Nos últimos anos foram implementadas políticas e programas que buscam tanto o treinamento para cultivo, coleta, processamento, armazenamento e manipulação de plantas medicinais, como também sua aplicação na atenção primária à saúde.

No Brasil a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é a responsável pela regulamentação de algumas plantas medicinais, após estudos científicos comprobatórios de eficácia em determinadas enfermidades e ou sinais clínicos. A busca por novas alternativas terapêuticas frente a microrganismos resistentes, associado ao alto custo dos medicamentos, incita as pesquisas acerca do uso das plantas medicinais (OZAKI e DUARTE, 2006).

2.1 Plantas com potencial terapêutico utilizadas na medicina veterinária:

O uso de plantas medicinais para o tratamento de enfermidades tanto em humanos quanto em animais possui séculos de tradição em diversas culturas (MONTEIRO; BEVILAQUA e VASCONCELOS 2011). Apesar disso, devido à falta de conhecimento a respeito de ervas medicinais e a falta de divulgação de pesquisas clínicas, a prescrição de medicamentos fitoterápicos é escassa quando comparada com medicamentos alopáticos. No entanto, devido às reações adversas, aos efeitos tóxicos e o alto custo dos medicamentos

sintéticos, a fitoterapia vem ganhando seu lugar no mercado de medicamentos. Outros fatores determinantes para este aumento no consumo de plantas medicinais são o fácil acesso as mesmas, muitas vezes podendo ser encontradas no quintal de muitas casas, ervarias e casas de produtos naturais (GUEDES, et al., 2016), o baixo custo e a eficiência na prevenção e no tratamento de doenças (OZAKI e DUARTE, 2006).

A seguir estão listadas algumas das principais plantas medicinais utilizadas como alternativa para o tratamento dos principais distúrbios que acometem os animais.

Tabela 1 - Plantas utilizadas no tratamento de distúrbios gastrointestinais em animais.

Nome Científico	Família	Nome Popular	Parte Utilizada
<i>Achillea millefolium L.</i>	Compositae	Mil folhas	Planta toda
<i>Agropyron repens L.</i>	Poaceae	Gramma	Rizoma e raiz
<i>Aloe vera L.</i>	Liliaceae	Babosa	Seiva das folhas
<i>Berberis vulgaris L.</i>	Berberidaceae	Uva espim	Cascas e raiz
<i>Calendula officinalis L.</i>	Asteraceae	Calêndula	Flores, folhas e caule
<i>Cnicus benedictus L.</i>	Asteraceae	Cardo santo	Flores
<i>Gentiana lutea L.</i>	Gentianaceae	Genciana	Rizoma e raiz
<i>Chamomilla recutita L.</i>	Compositae	Camomila	Flores
<i>Zingiber officinale</i>	Zingiberaceae	Gengibre	Rizoma
<i>Hydrastis canadensis L.</i>	Ranunculaceae	Hidraste	Raiz e rizoma
<i>Juglans regia L</i>	Juglandaceae	Nogueira	Flores
<i>Mentha piperita</i>	Labiatae	Hortelã	Folhas e sumidades florais
<i>Nepeta cataria L.</i>	Lamiaceae	Mentrasito	Partes aéreas da flor
<i>Ruta chalepensis L</i>	Rutaceae	Arruda	Folhas
<i>Solanum tuberosum L</i>	Solanaceae	Batata	Tubérculos.
<i>Taraxacum officinale weber</i>	Compositae	Dente de leão	Rizoma, folhas, inflorescência e sementes.
<i>Urtica dióica L</i>	Urticaceae	Urtiga	Folhas frescas ou secas e raiz

Fonte: (OZAKI e DUARTE, 2006; GUEDES, et al., 2016).

Tabela 2 - Plantas utilizadas no tratamento de distúrbios do sistema nervoso em animais.

Nome Científico	Família	Nome Popular	Parte Utilizada
<i>Valeriana officinalis L.</i>	Valerianaceae	Valeriana Raiz	Raiz
<i>Nepeta cataria L.</i>	Lamiaceae	Mentrassto	Flores
<i>Fumaria officinalis</i>	Fumariaceae	Fumária	Flores
<i>Humulus Lúpulus</i>	Canabináceas	Lúpulo	Cone ou estróbilo
<i>Passiflora alata</i>	Passifloraceae	Maracujá	Toda planta
<i>Ginseng</i>	Araliaceae Panax	Ginseng	Raiz

Fonte: OZAKI e DUARTE, 2006; GUEDES, et al., 2016.

Tabela 3 - Plantas usadas como repelentes e para problemas de pele e pêlo.

Nome Científico	Família	Nome Popular	Parte Utilizada
<i>Viola tricolor L</i>	Violáceas	Violeta Azul	Parte aérea florida
<i>Salix alba L</i>	Salicáceas	Salgueiro	Casca
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> <i>Meyen</i>	Sacaromicetáceas	Levedura de cerveja	Pó
<i>Hypericum perforatum L.</i>	Hipericáceas	Erva de são João	Partes aéreas floridas
<i>Calendula officinalis L.</i>	Asteraceae	Calêndula	Flores, folhas e caule
<i>Bixa orellana</i>	Bixáceas	Urucum	Sementes e folhas
<i>Azadirachta indica A.</i>	Meliaceae	Neem	Folhas e casca
<i>Aloe vera L.</i>	Liliaceae	Babosa	Seiva das folhas
<i>Allium sativum L.</i>	Liliáceas	Alho	Bulbo
<i>Luehea divaricata Martius</i>	Tiliaceae	Açoita-cavalo	Folhas
<i>Crescentia cujete</i>	Bignoniaceae	Coité	Fruto
<i>Casearia sylvestris Sw</i>	Salicaceae	Guaçatunga	Folhas

Fonte: OZAKI e DUARTE, 2006; PERPETUA, 2009; FUJIMOTO, COSTA e RAMOS, 2012; BATISTA, et al., 2015; ALVES, MEDEIROS e CATTELI, 2016; CAMPOS, et al., 2016; GUEDES, et al., 2016

Tabela 4 - Plantas usadas como anti-helmíntico.

Nome Científico	Família	Nome Popular	Parte Utilizada
<i>Nicotiana tabacum</i>	<i>Solanaceae</i>	Tabaco	Folha
<i>Cajanus cajan</i>	Fabaceae	Guandu	Semente
<i>Carica papaya</i>	Caricaceae	Mamão	Casca e Folhas
<i>Cucurbita spp</i>	Cucurbitaceae	Abobóra	Sementes
<i>Juglans regia L</i>	Juglandaceae	Nogueira	Flores
<i>Agropyron repens L.</i>	Poaceae	Gramma	Rizoma e raiz

Fonte: (OZAKI e DUARTE, 2006; FUJIMOTO, COSTA e RAMOS, 2012)

- **Gengibre-** O gengibre é usado para distúrbios gastrointestinais, e é comum usar o gengibre para dispepsia e doenças motoras. Ele tem propriedades antiemética, ajuda na secreção da saliva, sucos gástricos e é antiespasmódico. E a raiz do gengibre possui efeito anti-inflamatório (OZAKI e DUARTE, 2006).



Figura 1 – Gengibre.

Fonte - <http://emagrece.eco.br/emagrece/gengibre/>

- **Nogueira-** É usando a folha da noqueira para diarreia, e não é recomendado ser usado em casos gastrite e úlceras gastrointestinais (OZAKI e DUARTE, 2006).



Figura 2 – Nogueira.

Fonte: flores.culturamix.com/informacoes/nogueira

- **Hortelã-** A folha tem propriedades antiespasmódica, carminativa e é antibacteriano. Ela estar sendo usada na prevenção de náuseas, e espasmos gastrointestinais e flatulências (OZAKI e DUARTE, 2006).



Figura 3 – Hortelã.
Fonte- <http://www.mundoboaforma.com.br/14-beneficios-da-hortela-para-que-serve-e-propriedades/>.

- **Tabaco-** É um anti-helmíntico, a sua folha com álcool pode ser passada com algodão no nariz do cachorro eliminando os parasitas que fica depositado no mesmo (Não recomendado para cadelas prenha) (OZAKI e DUARTE, 2006).



Figura 4 – Tabaco.
Fonte: <http://toxicologiainta.blogspot.com.br/2016/05>

- **Mamão-** É usado como vermífugo em cães, a casca e a folha nessas plantas existe elementos químicos com potencial der anti-parasitário (OZAKI e DUARTE, 2006).



Figura 5 – Mamão.
Fonte - <http://www.saudedica.com.br/os-10-beneficios-do-mamao-para-saude/>

- **Camomila-** Tem ação antiespasmódica, antioxidante e antibactericida e têm sido usada no tratamento de úlceras intestinais e gástricas, gastrite e espasmos gastrintestinais, assim como em doenças inflamatórias intestinais. As doses em pequenos animais devem ser proporcionais embora nenhum efeito colateral tenha sido documentado na ingestão de doses excessivas (OZAKI e DUARTE, 2006).



Figura 6 – Camomila.

Fonte: <https://melhorcomsaude.com/bebida-camomila-canela-controlar-os-niveis-acucar-no-sangue/>

- **Urtiga-** Ela apresenta ação diurética e anti-inflamatória. São ricas em vitaminas, segundo pesquisadores elas tem uma eficácia em desintoxicação, contusões e queimaduras isso deve um do à presença de sais minerais, cálcio, potássio, silício, ácido fólico, ferro (OZAKI e DUARTE, 2006).



Figura 7 – Urtiga.

Fonte: <https://www.greenme.com.br/ usos-beneficios/4336-urtiga-beneficios-como-usar>.

- **Dente-de-leão -** É estimulante do apetite e diurético, dispepsia e possível flatulência. Tradicionalmente, é usado no tratamento de doenças hepatocelulares (referente a células do fígado (OZAKI e DUARTE, 2006).



Figura 8: Dente-de-leão.
Fonte - <https://hortas.info/como-plantar-dente-de-leao>.

Mesmo presumindo-se que os resultados do tratamento com plantas medicinais sejam favoráveis, ainda é necessário que se realizem mais estudos clínicos, a fim de comprovar a sua eficácia terapêutica, toxicidade, frequência de uso e concentração adequada. Uma vez que, no que diz respeito aos medicamentos veterinários da classe de fitoterápicos, ainda não existem informações disponíveis (OLIVEIRA et al., 2016).

2.2 Plantas potencialmente tóxicas utilizadas para o tratamento de enfermidades em animais:

Ainda hoje muitas plantas são consumidas pela população ou oferecidas aos animais sem qualquer orientação, expondo-os a riscos, visto que várias espécies são potencialmente tóxicas. No Brasil existe em torno de 113 descrições de plantas tóxicas, e a intoxicação por plantas ornamentais é bastante comum em pequenos animais (GIORDANI, 2016).

Um dos principais problemas relacionados ao uso de plantas medicinais é a ideia equivocada de que o que vem da natureza não faz mal, excluindo assim, a probabilidade de uma planta causar qualquer reação adversa ou efeito tóxico (MENDIETA et al., 2014). Toda planta possui um grau de toxicidade em determinada dosagem, possuem componentes químicos, tais como: alcaloides, glicosídeos cardioativos, glicosídeos cianogênicos, taninos, saponinas, oxalato de cálcio e toxialbuminas, todos provocando sintomas semelhantes em animais ou em humanos. Os alcaloides pirrolizidínicos, por exemplo, possuem princípios tóxicos, que mesmo após alguns anos de ingerida a dose tóxica, pode provocar cirrose hepática ou câncer no fígado.

O pouco conhecimento sobre a toxicidade de algumas espécies reafirma a importância do cuidado no emprego das mesmas para fins medicinais, uma vez que a população tem acesso livre a uma ampla variedade de plantas, incluindo espécies comprovadamente tóxicas (FERREIRA, 2014).

Dentre as ervas medicinais utilizadas na medicina veterinária, que podem causar graves intoxicações se ingeridas em dosagens altas ou de forma errada, pode-se citar: arnica, babosa, guaco, citronela, malaleuca e neem (RIBOLDI, 2010; FERREIRA, 2014):

- **Arnica** (*Lychnophora ericoides*) – a administração prolongada pode causar eczemas e dermatite de contato. É considerada analgésica e anti-inflamatória, (indicado para fraturas, lesões, dor nas articulações e cicatrização). Utiliza a planta inteira (RIBOLDI, 2010).



Figura 9 – Arnica.

Fonte: <http://bushcraftberg.blogspot.com.br/2014/03/arnica.html>

- **Babosa** (*Aloe vera L*) – em excesso na pele pode causar dermatite, se ingerida em grande quantidade provoca efeitos laxativos, colite e infecções urogenitais. Considerada laxante, analgésico e antibacteriano. Utiliza o gel de dentro da folha (RIBOLDI, 2010).



Figura 10 – Babosa.

Fonte - <https://belezaesauade.com/babosa/>

- **Guaco** (*Mikania glomerata Spreng*) – pode causar efeitos tais como, diarreia, vômito e hemorragia. Considerado antigripal, anti-inflamatório, calmante e expectorante. Utiliza as folhas (RIBOLDI, 2010).



Figura 11 – Guaco.

Fonte - <https://www.tuasaude.com/guaco/>

- **Citronela** (*Cymbopogon winterianus*) – pode provocar diarreia, dermatite de contato e dispneia. Utilizada como repelente contra mosquitos borrachudos. Utiliza as folhas (RIBOLDI, 2010).



Figura 12 – Citronela.

Fonte: <http://flores.culturamix.com/informacoes/citronela>.

- **Malaleuca** (*Melaleuca alternifolia*) – pode causar irritação local, hipersensibilidade, desidratação, hipotermia, ataxia, tremor, e em casos mais graves falência hepática. É bactericida e antifúngica (RIBOLDI, 2010).



Figura 13 – Malaleuca.

Fonte - <https://pt.wikipedia.org/wiki/Melaleuca>.

- **Neem** (*Azadirachta indica* A.) – o óleo de neem possui muitos efeitos adversos entre eles; encefalopatia, edema cerebral, convulsões, ataxia, náusea, diarreia, hepatotoxicidade, hipoglicemia, acidose metabólica e desidratação. Usado contra pulgas e carrapatos, e também para ferimentos e cicatrização. Utiliza o óleo extraído da semente (RIBOLDI, 2010).



Figura 14 – Neem.

Fonte - <http://www.ecycle.com.br/component/content/article/67/1955-neem-nim-arvore-india-indiano-beneficios-para-que-serve-uso-alternativa-natural-repelente-inseticida-pernilongo-pulga-carrapato-fertilizante-pesticida-agrotoxico-medicinal-cosmetico.html>.

Temos ainda o confrei (*Symphytum officinale*), o melão-são-caetano (*Mormodica charantia*), o pinhão-roxo (*Jatropha gossypifolia* L) e a gengiroba roxa, sendo esta última, uma semente utilizada para o tratamento da cinomose.

A Gengiroba roxa é uma semente utilizada popularmente para o tratamento da cinomose. No entanto, ainda não existem registros relacionados às características químicas da mesma, toxicidade e efeitos farmacológicos.



Figura 15 - Sementes de gengiroba roxa.

Fonte: http://www.tendamedievalmistica.com/index.php?route=product/product&product_id=446.

O uso de plantas tóxicas é um problema também de médicos veterinários, que devem procurar o conhecimento sobre as plantas medicinais, não apenas sobre a toxicidade, mas também sobre o uso medicinal (MENDIETA, 2014).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No Brasil a questão da utilização de plantas e seus princípios ativos para a produção de fitoterápicos e fitofármacos é, sobretudo importante, uma vez que o país detém a maior parcela da biodiversidade mundial. No entanto, ainda não existem estudos suficientes que comprovem a não toxicidade de uma gama elevada de plantas utilizadas para o tratamento tanto de humanos quanto de animais. É imprescindível que se eduque a população quanto ao uso de plantas medicinais em animais, valorizando o seu potencial farmacêutico, mas com a devida precaução sobre os riscos tóxicos e efeito placebo que essas podem causar. O modo de uso ou a dosagem errônea pode se tornar um risco à saúde, uma vez que, muitas plantas utilizadas na medicina popular possuem substâncias potencialmente tóxicas. É importante disseminar o conhecimento existente sobre o uso das plantas na medicina e realizar mais estudos para ampliar a utilização desse recurso com segurança e eficiência.

REFERÊNCIAS

ALVES, J. E. O.; MEDEIROS, J. A. P.; CATELLI, M. F. Avaliação da ação cicatrizante da guaçatonga (*casearia sylvestris sw.*) em feridas experimentalmente induzidas em camundongos. **Nucleus Animalium**, v.8, n.1, 2016.

BATISTA, E. K. F. Avaliação macroscópica da atividade cicatrizante da planta *luehea divaricata* (açoita-cavalo) na terapêutica tópica de feridas cutâneas. **Archives of Veterinary Science**. v. 20, n.4, p.26-35, 2015.

CAMPOS, G. M. V.; et al. Uso do extrato de coité (*crescentia cujete*) como fitoterápico em feridas de equinos. **Revista Investigação**, 15(4): 95-97, 2016.

FERREIRA, J. M. Plantas de uso medicinal e ritualístico comercializadas em mercados e feiras no Norte do Espírito Santo, Brasil. Dissertação. Universidade Federal do Espírito Santo Centro Universitário Norte do Espírito Santo Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade Tropical São Mateus. 2014.

FUJIMOTO, R. Y.; Costa, C. H. C.; Ramos, F. M. Controle alternativo de helmintos de *Astyanax cf. zonatus* utilizando itoterapia com sementes de abóbora (*Cucurbita maxima*) e mamão (*Carica papaya*). **Pesq. Vet. Bras.** 32(1):5-10, 2012.

GALDINO, V. S. Das plantas medicinais e a biopirataria. Disponível em: http://www.publicadireito.com.br/conpedi/manaus/arquivos/anais/manaus/direito_ambiental_valeria_silva_galdino.pdf. Acesso em: 01/ 05/ 2017.

GIORDANI, C., et al. Plantas com potencial medicinal e tóxico em comunidade atendida pelo Ambulatório Veterinário-UFPEL. **R. bras. Ci. Vet.**, v. 23, n. 3-4, p. 126-132, jul./dez. 2016.

GUEDES, A. R.; et al. Fitoterapia na medicina veterinária. Tópicos especiais em Ciência Animal V. 1ª ed. Alegre-ES, Caufes. 2016.

MENDIETA, M. C.; et al. Plantas tóxicas: importância do conhecimento para realização da educação em saúde. **Rev enferm UFPE on line.**, Recife, 8(3):680-6, 2014.

MONTEIRO, M. V. B.; BEVILAQUA, C. M. L.; VASCONCELOS, A. L. F. C. Metodologia aplicada a levantamentos Etnoveterinários. **Veterinária em Foco Canoas.** v.9 n.1 p.76-87 jul./dez. 2011.

OZAKI, A. T.; DUARTE, P. C. Fitoterápicos utilizados na medicina veterinária, em cães e gatos. **Infarma**, v.18, nº 11/12, 2006.

PERPÉTUA, P. C. G.; et al., Eficácia do óleo de nim (*azadirachta indica*) no controle do carrapato do cão (*rhhipicephalus sanguineus*). **VI EPCC Encontro Internacional de Produção Científica Cesumar.** 2009.

RIBOLDI, E. O. Intoxicações em pequenos animais: uma revisão. Monografia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina Veterinária. Porto Alegre. 2010.

SCREMIN, F. M. Indicação farmacêutica de fitoterápicos: uma análise dos conceitos legais em relação à prática profissional. **Rev. Ciênc. Cidadania.** v.2, n.1, 2016.

SOUZA, F. B.; FISCHER, G.; VARGAS, G. A. Efeito antimicrobiano da própolis contra agentes infecciosos de interesse veterinário. **Science and Animal Health.** v.1 n.1 Jul/Dez 2013.