



REVISTA **mv&z**

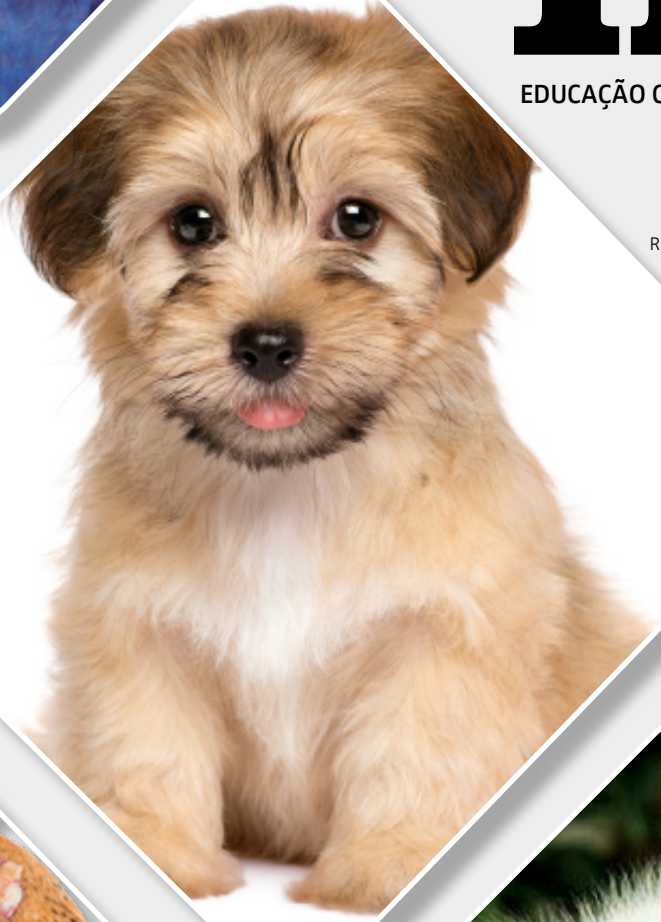
EDUCAÇÃO CONTINUADA EM MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA DO CRMV-SP

JOURNAL OF CONTINUING EDUCATION IN ANIMAL SCIENCE OF CRMV-SP

ISSN 2596-1306 (ON-LINE) • v.18 • n.3 • 2020

CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA VETERINÁRIA DO ESTADO DE SÃO PAULO

RUA VERGUEIRO, 1753/1759 - 4º E 5º ANDARES - VILA MARIANA - CEP: 04101-000 - SÃO PAULO/SP



CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA VETERINÁRIA DO ESTADO DE SÃO PAULO – CRMV-SP

Presidente

Mário Eduardo Pulga

Vice-Presidente

Odemilson Donizete Mossero

Secretário-Geral

Silvio Arruda Vasconcellos

Tesoureiro

Rodrigo Soares Mainardi

Conselheiros Efetivos

Carlos Eduardo Larsson

Fábio Fernando Ribeiro Manhoso

Luiz Claudio Nogueira Mendes

Mirela Tinucci Costa

Mitika Kuribayashi Hagiwara

Otávio Diniz

Conselheiros Suplentes

Carlos Augusto Donini

Haroldo Alberti

Leonel Rocha

Luiz Marques da Silva Ayroza

Martin Jacques Cavaliero

Rosemary Viola Bosch

CONSELHO EDITORIAL

Editor Científico

Silvio Arruda Vasconcellos

Editores Associados

Alexandre Jacques Louis Develey

José Cezar Panetta

Eduardo Harry Birgel

COMISSÃO EDITORIAL

Silvio Arruda Vasconcellos

Carlos Eduardo Larsson

COORDENADORIA DE COMUNICAÇÃO E EVENTOS

Editor Responsável

Silvio Arruda Vasconcellos

Jornalistas Responsáveis

Lais Domingues – MTB: 59.079/SP

Camila Garcia – MTB: 60.003/SP

Revisão Técnica

Academia Paulista de

Medicina Veterinária

Projeto Gráfico

Elen Carvalho | Motta Produções

Direção de Arte

Anderson Floriano | Motta Produções

Diagramação

Elen Carvalho | Motta Produções

Coordenação Editorial

Anderson Floriano | Motta Produções

Revisão

Anderson Floriano | Motta Produções

Daniela de Souza França | Motta Produções

Natália Glacy Moreira | Motta Produções

Periodicidade

Quadrimestral

Site

As edições da Revista mv&z estão disponíveis no site www.revistamvez-crmv-sp.com.br

Fale conosco

comunicacao@crmvsp.gov.br

REVISTA DE EDUCAÇÃO CONTINUADA EM MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA DO CRMV-SP

Reconhecida como veículo de divulgação técnico-científica pelo Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV), Resolução nº 689, de 25 de julho de 2001.

INDEXAÇÃO

A Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP está indexada na Base de Dados da Biblioteca Nacional de Agricultura (Binagri); na Biblioteca Virtual em Medicina Veterinária e Zootecnia (BVS-Vet) – Periódicos Brasileiros em Medicina Veterinária e Zootecnia (VetIndex); no Centro de Agricultura e Biotecnologia Internacional (Cabi); na Rede Iberoamericana de Inovação e Conhecimento Científico (Redib) e no Sistema Aberto e Integrado de Informação em Agricultura (Sabiia).

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Lumos Assessoria Editorial Bibliotecária:

Priscila Pena Machado CRB-7/6971

R454 Revista mv&z: Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP = Journal of Continuing Education in Animal Science of CRMV-SP [recurso eletrônico] / Conselho Regional de Medicina Veterinária. — v.18, n.3 (2020). — Dados eletrônicos. — São Paulo : Conselho Regional de Medicina Veterinária, 1998.

Quadrimestral.

Continuação de: Revista mv&z: de Educação Continuada do CRMV-SP, São Paulo, v.18, n.3 (2005).

ISSN 2179-6645 (impresa)

ISSN 2596-1306 (on-line)

1. Medicina veterinária. 2. Zootecnia. I. Conselho Regional de Medicina Veterinária. II. Título.

Corpo de Revisores

Adriana Maria Lopes Vieira, Instituto Pasteur/CRMV-SP
Adriana Piccinin, Faculdade Sudoeste Paulista (FSP)
Agar Costa Alexandrino de Perez, Instituto de Pesca/CRMV-SP
Alexandre Jacques Louis Develey, Apamvet
Alexander Welker Biondo, UFPR
Alice Maria Paula Della Libera, FMVZ-USP
Ana Paula de Araújo, CRMV-SP
Ana Carolina Brandão de Campos Fonseca Pinto, FMVZ-USP
Angelo João Stopiglia, FMVZ-USP/Apamvet
Antonio Carlos Paes, FMVZ-Unesp Botucatu
Antônio Guilherme Machado de Castro, CFMV
Antonio J. Piantino Ferreira, FMVZ-USP
Arani Nanci Bomfim Mariana, Apamvet
Archivaldo Reche Junior, FMVZ-USP
Arsênio Caldeira Baptista Júnior, méd.-vet. autônomo
Benedicto Wladimir de Martin, Apamvet
Cáris Nunes Maroni, Unesp - Araçatuba
Carla Bargi Belli, FMVZ-USP
Carlos Alberto Hussni, FMVZ-Unesp Botucatu
Carlos Eduardo Larsson, FMVZ-USP/Apamvet
Célia Regina Orlandelli Carrer, FZEA-USP
Celso Martins Pinto, Unisa
Ceres Berger Faraco, Amvebbea
Cristiane Schilbach Pizzutto, FMVZ-USP
Clair Motos de Oliveira, FMVZ-USP
Cláudio Ronaldo Pedro, CRMV-SP
Daniel G. Ferro, FMVZ-USP
Édson Ramos de Siqueira, FMVZ-Unesp Botucatu
Eduardo Harry Birgel, Apamvet
Eduardo Harry Birgel Junior, FZEA-USP Pirassununga
Edviges Maristela Pituco, Instituto Biológico
Eliana Kobayashi, méd.-vet. autônoma
Eliana Roxo, Instituto Biológico
Fábio Fernando Ribeiro Manhoso, Unimar/CRMV-SP
Fábio Gregori, FMVZ-USP
Fernando José Benesi, FMVZ-USP
Flávio Massone, FMVZ-Unesp Botucatu
Francisco Rafael Martins Soto, IFSP - São Roque
Fumio Honma Ito, FMVZ-USP
Gilson Hélio Toniollo, FCAV-Unesp Jaboticabal
Helenice de Souza Spinosa, FMVZ-USP
Jane Megid, FMVZ-USP
João Palermo Neto, FMVZ-USP
Jorge Timenetsky, Instituto de Ciências Biomédicas - USP
José Antonio Jerez, FMVZ-USP
José Antônio Visintin, FMVZ-USP
José de Alvarenga, FMVZ-USP
José de Angelis Côrtes, FMVZ-USP/Apamvet
José Rafael Modolo, FMVZ-Unesp Botucatu
José Roberto Kfoury Júnior, FMVZ-USP
Josete Garcia Bersano, Instituto Biológico
Júlia Maria Matera, FMVZ-USP
Kamilla Dias Ferreira, EVZ/UFV
Karime Cury Scarpelli, CRMV-SP
Leandro Haroutune, FMVZ-USP
Luis Cláudio Lopes Correa da Silva, FMVZ-USP
Luiz Carlos Vulcano, FMVZ-Unesp Botucatu
Luiz Eduardo Bagini Lucarts, FMVZ-USP
Marcelo Bahia Labruna, FMVZ-USP
Marcelo da Silva Gomes, Zoológico de São Bernardo do Campo
Márcia Mery Kogika, FMVZ-USP
Márcio Gárcia Ribeiro, FMVZ-Unesp Botucatu
Márcio Rangel de Mello, méd.-vet. autônomo
Marcos Veiga dos Santos, FMVZ-USP
Maria Helena Matiko Akao Larsson, FMVZ-USP
Maria Cláudia Araripe Sucupira, FMVZ-USP
Mário Eduardo Pulga, CRMV-SP

Maristela Vasconcellos Cardoso, Instituto Biológico
Milton Kolber, Unip/Unimes/Unisa
Mitika Kuribayashi Hagiwara, FMVZ-USP/CRMV-SP/Apamvet
Nádia Maria Bueno Fernandes Dias, méd.-vet. autônoma
Nilson Roberti Benites, FMVZ-USP
Odemilson Donizete Mossero, CRMV-SP
Paulo Anselmo Nunes Filippi, Zoológico de Campinas
Paulo Eduardo Brandão, FMVZ-USP
Paulo Francisco Domingues, FMVZ Unesp Botucatu
Paulo Marcelo Tavares Ribeiro, CRMV-SP
Paulo Sérgio de Moraes Barros, FMVZ-USP
Raphael Lucio Andreatti Filho, FMVZ-Unesp Botucatu
Raimundo de Souza Lopes, FMVZ-Unesp Botucatu
Ricardo Augusto Dias, FMVZ-USP
Ricardo Moreira Calil, CRMV-SP/Mapa
Rita de Cássia Maria Garcia, UFPR
Rodolfo Claudio Spers, CRMV-SP
Silvia Ferrari, Universidade Anhembí Morumbi
Silvio Arruda Vasconcellos, FMVZ-USP/CRMV-SP/Apamvet
Silvio Marcy dos Santos, Instituto Biológico
Simone de Carvalho Balian, FMVZ-USP
Solange Maria Gennari, FMVZ-USP
Sonia Regina Pinheiro, FMVZ-USP
Sony Dimas Bicudo, FMVZ-Unesp Botucatu
Stélio Pacca Loureiro Luna, FMVZ-Unesp Botucatu
Terezinha Knöbl, FMVZ-USP
Vicente Borelli, FMVZ-USP/Apamvet
Viviani Gomes, FMVZ-USP
Waldir Gandolfi, FMVZ-Unesp-Botucatu/Apamvet
Wilson Roberto Fernandes, FMVZ-USP
Yves Miceli de Carvalho, CRMV-SP



Artigos

Brucelose bovina: relato da atuação conjunta da Universidade, da Defesa Agropecuária e do Serviço de Saúde do Município no diagnóstico e controle da doença	05
Criptococose em felino: relato de caso	12
Uso do biomarcador renal dimetilarginina simétrica no diagnóstico precoce da insuficiência renal crônica em cães e gatos	19
Atividade sérica de enzimas musculares em cavalos da raça <i>American Trotter</i> treinados após atividade física	25
Viroterapia oncolítica aplicada ao tratamento do câncer em cães	32

BRUCELOSE BOVINA: relato da atuação conjunta da Universidade, da Defesa Agropecuária e do Serviço de Saúde do Município no diagnóstico e controle da doença

Bovine Brucellosis: report of the joint action of the University, Agricultural Defense and the Municipal Health Service in the diagnosis and control of the disease

Audrey Mika Hayashi¹ ; Maria Carolina Guido²; Murilo Novaes Gomes²; Filipe Aguera Pinheiro¹; Fernando José Benesi¹; Maria Claudia Araripe Sucupira¹; Lilian Gregory¹; Viviani Gomes^{1*}

***Autor Correspondente:** Viviani Gomes. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ-USP), Departamento de Clínica Médica, Av. Prof. Orlando Marques de Paiva, 87, Cidade Universitária Armando Salles de Oliveira, São Paulo, SP, Brasil - CEP 05508-270. E-mail: viviani.gomes@usp.br

Como citar: HAYASHI, Audrey Mika; GUIDO, Maria Carolina; GOMES, Murilo Novaes; PINHEIRO, Filipe Aguera; BENESI, Fernando José; SUCUPIRA, Maria Claudia Araripe; GREGORY, Lilian; GOMES, Viviani. Brucelose Bovina: Relato da atuação conjunta da Universidade, da Defesa Agropecuária e do Serviço de Saúde do Município no diagnóstico e controle da doença. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, São Paulo, v.18, n. 3, 2020. Doi [10.36440/recmvz.v18i3.38104](https://doi.org/10.36440/recmvz.v18i3.38104)

Cite as: HAYASHI, Audrey Mika; GUIDO, Maria Carolina; GOMES, Murilo Novaes; PINHEIRO, Filipe Aguera; BENESI, Fernando José; SUCUPIRA, Maria Claudia Araripe; GREGORY, Lilian; GOMES, Viviani. Bovine Brucellosis: report of the joint action of the University, Agricultural Defense and the Municipal Health Service in the diagnosis and control of the disease. **Journal of Continuing Education in Animal Science of CRMV-SP**, São Paulo, v.18, n.3, 2020. Doi [10.36440/recmvz.v18i3.38104](https://doi.org/10.36440/recmvz.v18i3.38104)

Resumo

A Brucelose Bovina é uma doença de importância econômica e de caráter zoonótico, considerada de notificação obrigatória, causada pela *Brucella abortus*, caracterizada principalmente por abortamento em terço final de gestação e afecções reprodutivas. O presente artigo relata o trabalho conjunto da Universidade, da Defesa Agropecuária e da Vigilância Epidemiológica em um caso de brucelose ocorrido na Clínica de Bovinos e Pequenos Ruminantes da Universidade de São Paulo. Um bovino com afecção locomotora foi diagnosticado com brucelose ao ser testado juntamente com outro animal da propriedade que apresentava afecção reprodutiva. A Defesa Agropecuária foi acionada e o animal foi encaminhado

1 Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), Universidade de São Paulo, (USP), São Paulo, SP, Brasil

2 Coordenadoria da Defesa Agropecuária, Secretaria da Agricultura e Abastecimento do Estado de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil



para abate sanitário. Foi realizada ação conjunta para monitoramento da brucelose na propriedade e notificação ao Serviço de Saúde do Município. Seis animais da propriedade e três pessoas apresentaram resultado positivo, ressaltando o potencial zoonótico da doença e a importância do médico-veterinário no controle desta nos animais e no homem.

Palavras-chave: Aborto. Zoonose. Diagnóstico. Abate sanitário. Rebanho.

Abstract

Bovine Brucellosis is a disease of economic importance and of a zoonotic character, considered of mandatory notification, caused by *Brucella abortus*, characterized mainly by abortion in the final third of pregnancy and reproductive disorders. The present study reports the joint work of the University, Agricultural Defense and Epidemiological Surveillance in a case of brucellosis that occurred at the Bovine and Small Ruminant Clinic of the University of Sao Paulo. A bovine with locomotor disorders was diagnosed with brucellosis when tested together with another animal on the property that had reproductive disorders. The Agricultural Defense was activated and the animal was sent for sanitary slaughter. A joint action was carried out to monitor brucellosis on the property and notification to the Municipal Health Service. Six animals on the property and three people showed positive results, highlighting the zoonotic potential of the disease and the importance of the veterinarian in controlling it in animals and man.

Keywords: Abortion. Zoonosis. Diagnosis. Sanitary slaughter. Herd.

Introdução

A brucelose bovina é uma doença endêmica no Brasil, caracterizada por afecções reprodutivas, como abortamento no terço final da gestação, causando prejuízos econômicos e depreciação do valor social da propriedade devido a diminuição da produção de carne e leite, aumento do intervalo entre partos, e queda da taxa de natalidade (PAULIN, 2003). Devido ao seu potencial zoonótico e importância para o comércio internacional, é uma doença de notificação obrigatória ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (Mapa) e também para a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE). No segundo semestre de 2018, foram relatados em todo o Brasil, 1580 casos de brucelose bovina (BRASIL, 2019).

A brucelose bovina é causada pela *Brucella abortus*, um cocobacilo Gram negativo e intracelular facultativo, a sua transmissão ocorre principalmente pela via horizontal, por infecção de mucosas e solução de continuidade da pele, e menos frequente pela via vertical, congênita. Pode ocorrer transmissão por meio da inseminação artificial, onde o sêmen contaminado é introduzido diretamente no útero, sem passar pelo canal vaginal que possui uma defesa natural (BRASIL, 2006). A bactéria penetra a mucosa, sendo fagocitada por macrófagos e levada aos linfonodos, onde ocorre sua multiplicação e disseminação para outros órgãos (CONSTABLE *et al.*, 2017). As brucelas possuem afinidade pelo eritritol, um açúcar presente na placenta principalmente no terço final da gestação, gerando um processo inflamatório que modifica a junção materno-fetal e causa o abortamento (RIET-CORREA *et al.*, 2007). Outras alterações relacionadas a doença são: lesões articulares, infertilidade e orquite (SOLA *et al.*, 2014). A transmissão para o homem ocorre principalmente pela ingestão do leite e derivados sem o correto processamento, ou então por meio da manipulação dos animais infectados sem uso de equipamentos de proteção individual (EPI).

Com o objetivo de padronizar e regulamentar os métodos de diagnóstico e controle da brucelose, foi criado pelo governo federal em 2001 o Programa de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose (PNCEBT). A estratégia do programa é baseada na classificação das unidades federativas quanto ao grau de risco para a doença e na aplicação de medidas obrigatórias, como o abate de animais

positivos, vacinação das fêmeas com três a oito meses de idade, com a vacina B19 ou RB 51, e notificação dos casos confirmados. Os principais envolvidos no PNCEBT são: o Serviço Veterinário Oficial (SVO), o médico-veterinário cadastrado para realizar a vacinação e o médico-veterinário habilitado para realizar testes diagnósticos de triagem.

O teste de triagem recomendado pelo Mapa por ter alta sensibilidade, é o realizado com o antígeno acidificado tamponado (AAT), onde a amostra de soro do animal é misturada com o antígeno, levando à formação de grânulos nos casos positivos. Como confirmatório, é realizado o teste de aglutinação lenta em soros tratados pelo 2-mercaptoetanol (2-ME), que possui maior especificidade e deve ser realizado em laboratório credenciado pelo Mapa (BRASIL, 2006).

Visto a importância da doença e a necessidade de atuação conjunta do SVO com médicos-veterinários do setor privado para o controle e prevenção da brucelose bovina e humana, o objetivo deste trabalho é relatar um caso de brucelose bovina diagnosticado na Clínica de Bovinos e Pequenos Ruminantes da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (CBPR-FMVZ-USP), descrevendo os procedimentos de diagnóstico empregados e as ações adotadas de forma coletiva entre o hospital escola e a Defesa Agropecuária local.

Relato de Caso

No dia 13 de fevereiro de 2019, deram entrada na CBPR-FMVZ-USP duas fêmeas bovinas, das raças girolanda e jersey, com, respectivamente, dois e cinco anos de idade, nomeadas aqui de animais 1 e 2. Os animais eram provenientes de uma propriedade localizada em Vargem Grande Paulista, São Paulo, que possuía um total de 25 animais criados extensivamente, com suplementação de sal mineral e ração comercial. A finalidade da criação é a produção de leite e derivados para o consumo próprio. Os animais não são vacinados contra brucelose e a reprodução na propriedade é efetuada por monta natural.

Na anamnese, o proprietário relatou que o animal 1 estava gestante e apresentava claudicação em membro posterior direito há cerca de 45 dias, sem histórico de trauma. Na avaliação dos parâmetros vitais o animal não apresentou nenhuma anormalidade, sendo encontrado no exame específico do membro acometido atrofia muscular na região isquiática e menor flexão da articulação do joelho.

O animal 2 apresentava histórico de abortamento há quatro meses, repetição de cio e infertilidade. Na palpação retal observou-se útero túrgido com os cornos simétricos, corpo lúteo em ovário esquerdo e folículo em ovário direito. No exame ultrassonográfico transretal, o útero apresentava-se com pequena quantidade de líquido anecoico, corpo lúteo pouco vascularizado e o folículo apresentava cerca de 15mm. Suspeitou-se de cisto folicular, sendo feito o tratamento com cloprostenol na dose de 500µg.

Foi realizado teste cervical comparado para tuberculose nos dois animais como teste admissional, sendo consideradas negativas. Foram colhidas amostras de sangue dos dois animais para o teste de triagem para brucelose, justificado pelo histórico de abortamento e infertilidade do animal 2, além da ausência de vacinação. O sangue foi colhido pela veia caudal em tubo seco e os soros foram separados por centrifugação. As amostras foram enviadas para o Laboratório de Doenças Bacterianas da Reprodução do Instituto Biológico para a realização dos testes AAT e, e 2-ME/SAL, sendo o animal 1 positivo para os dois testes, e o animal 2 negativo.

Por se tratar de uma doença de notificação obrigatória, foi realizada a notificação para a Coordenadoria da Defesa Agropecuária por meio de formulário específico. Como procedimento padrão, a Universidade teve o bloqueio da entrada e saída de animais pela Defesa Agropecuária, de acordo com o sistema de Gestão de Defesa Animal e Vegetal (Gedave). Este bloqueio impede o fluxo de animais até que haja a adoção das medidas sanitárias necessárias para a resolução do caso. Como se tratava de animal internado no hospital da Universidade, a equipe técnica da CBPR e o Escritório da Defesa Agropecuária (EDA) do município de São Paulo entraram em contato com o proprietário

para explicar a situação e as opções sanitárias disponíveis. O proprietário optou pelo abate sanitário em abatedouro e o animal foi enviado em caminhão lacrado. Após o procedimento, a propriedade foi liberada para movimentação de animais no sistema Gedave. Houve a preocupação com a possibilidade de existirem outros animais positivos no rebanho, além de possíveis casos de brucelose humana. Por isso, foi realizada uma visita à propriedade para a colheita de amostras sanguíneas dos animais com idade superior a 24 meses para triagem da doença no rebanho. As fêmeas mais novas já estavam sendo vacinadas, não sendo recomendada a realização dos testes nesta faixa etária. As amostras foram enviadas para o Instituto Biológico para o diagnóstico. Foram testados 12 animais, 11 fêmeas e um macho, sendo que três fêmeas foram positivas para brucelose. Foi efetuada nova notificação à Defesa Agropecuária, e o mesmo protocolo foi adotado na propriedade, com a interdição e o abate sanitário dos animais positivos.

Cerca de 50 dias depois da primeira colheita de sangue foi realizado um monitoramento com uma segunda colheita para reteste dos animais da propriedade e do animal 2 que permaneceu internado na CBPR-FMVZ-USP. Dois dos nove animais testados da propriedade, antes negativos, foram positivos e o protocolo foi novamente instituído, abatendo-se estes animais. O animal que estava na Universidade foi liberado para retorno à propriedade após o segundo teste negativo.

Por se tratar de uma zoonose houve também a notificação dos seis casos positivos para brucelose na Secretaria de Saúde do município. A partir disso, a Vigilância Epidemiológica foi até à propriedade para fazer um levantamento. Os animais eram criados para obtenção de leite e derivados para consumo próprio. O proprietário pretendia comercializar o leite e seus derivados futuramente e foi orientado a procurar os órgãos responsáveis para legalização e fiscalização dos mesmos. Todas as pessoas envolvidas com os animais e seus produtos foram testados para a brucelose humana e, apesar de não relatarem sintomatologia da doença, três dos 12 testados foram positivos. Foi então instituído tratamento dos pacientes, realizado pela equipe de saúde, a base de Doxiciclina e Rifampicina durante um mês e meio, além de serem fornecidas orientações acerca da doença, meio de transmissão e de boas práticas de manejo.

Discussão

A brucelose é uma doença endêmica no Brasil, porém ainda há muito desconhecimento por parte da população sobre a mesma, principalmente em relação às formas de transmissão. No presente relato 42,86% (6/14) dos animais suscetíveis, e 25% (3/12) das pessoas que tinham contato e consumiam o leite e seus derivados foram positivos para a doença. Os contactantes não apresentavam sintomas e desconheciam o risco de consumir os produtos de animais não vacinados e que não passaram por tratamento de pasteurização.

Piva Filho *et al.* (2017) fizeram um levantamento sobre a prevalência da brucelose e tuberculose em rebanhos leiteiros do município de Paranaíba, Mato Grosso do Sul, e a percepção dos produtores de leite sobre o risco dessas enfermidades para a saúde pública. A prevalência da brucelose nos rebanhos foi de 2,38%. Além disso, 64,3% dos produtores não tinham conhecimento sobre doenças transmitidas pelo leite, 83,3% não conheciam o PNCEBT e 85,7% não utilizam EPI ao manipular carcaças, restos de aborto e secreções biológicas. Apesar da baixa ocorrência das doenças no rebanho estudado, foi notada uma grande desinformação por parte dos produtores sobre medidas de manejo sanitário e fatores de risco associados à ocorrência da brucelose.

Ferreira Neto *et al.* (2016) avaliaram os dados de prevalência da brucelose bovina após 15 anos da implementação do Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose. Nesta análise foram comparados os dados de oito estados em um período aproximado de dez anos. Neste período, a prevalência de rebanhos infectados por brucelose diminuiu nos estados de Minas Gerais (6,04-3,59%), Rondônia (31,18-12,3%), Mato Grosso (41,2-24%), Mato Grosso do Sul

(41,4-30,6%). Ao contrário, as prevalências aumentaram no Espírito Santo (9,0-9,3%), Rio Grande do Sul (2,06-3,54%) e São Paulo (9,7-10,2%). Santa Catarina foi o estado que apresentou menor porcentagem de rebanhos positivos sem vacinação em ambos os períodos analisados (0,32-0,91%). Na visão dos autores, a evolução do programa em alguns estados tem sido limitada pela dificuldade em engajar as cadeias produtivas de leite e corte como verdadeiras parceiras do PNCEBT.

Saber a real situação epidemiológica da brucelose por estados e regiões é importante para definir estratégias sanitárias específicas para cada uma delas, pois o Brasil é um país extenso e com diferentes características. Até a criação do PNCEBT a situação epidemiológica da brucelose não era conhecida. No estado de São Paulo, a Coordenadoria de Defesa Agropecuária (CDA), por meio de 40 unidades regionais, é responsável pelo monitoramento dos rebanhos, preservando e assegurando sua qualidade sanitária. A vigilância é realizada de forma passiva pelo sistema Gedave, onde são registrados os dados de rebanho, controle das vacinações e emissão dos certificados dos mesmos (CRUZ, 2018). Além disso, a preocupação com diagnóstico e notificação da doença pelos médicos-veterinários que estão atuando diretamente nas propriedades é de grande importância para a CDA.

O Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose (PNCEBT) foi criado para padronizar e regulamentar os métodos de prevenção, diagnóstico e controle da doença no Brasil. Bartoli e Mathias (2010) realizaram um estudo comparativo dos testes considerados padrão pelo PNCEBT e concluíram que há concordância entre o teste de triagem e o teste confirmatório.

O diagnóstico clínico, por muitas vezes, é negligenciado, visto que os animais podem não apresentar os sinais clássicos da doença. Neste relato, não havia suspeita da doença no animal que apresentou resultado positivo, sendo este testado para brucelose apenas porque veio acompanhado de outro animal da mesma propriedade que apresentava afecção reprodutiva. Viana *et al.* (2010) observaram que o diagnóstico clínico da brucelose em abatedouro é pouco seguro e eficaz, pois os sinais e lesões são de difícil diferenciação e não há obrigatoriedade de certificação sorológica das propriedades. Desta forma, concluíram que é um risco à saúde dos trabalhadores e também do consumidor final, sendo necessária a utilização de critérios mais seguros e práticos no diagnóstico de animais destinados ao abate convencional.

Para sucesso de um programa de erradicação são fundamentais três pontos: informação, ação e fiscalização. Barbosa *et al.* (2016) analisaram o conhecimento de 40 produtores rurais do sul do Piauí acerca da importância da brucelose. Foi concluído que 45,5% conheciam os sinais clínicos da brucelose, 100% sabiam que a doença causava prejuízos e que a vacinação era necessária; 62,5% sabiam dos riscos para a saúde humana; 43,3% sabiam como prevenir e combater a doença, porém, apenas 8,45% possuíam assistência e ninguém realizava testes sorológicos regulares ou exigia a realização de testes quando da aquisição de novos animais. As justificativas para tais resultados incluem: falta de programas de educação sanitária, falhas no sistema de extensão rural, desinformação da população local, carência de assistência técnica, não obrigatoriedade na realização dos testes, além dos custos dos mesmos.

A Secretaria de Agricultura e Abastecimento do Estado de São Paulo publicou, em 13 de Janeiro de 2020, a Resolução nº 2, que aprova o novo Programa Estadual de Controle da Brucelose e Tuberculose Animal (PECEBT) no âmbito do estado de São Paulo e das outras providências. Entre outras coisas, essa resolução estabelece que “ as usinas, laticínios e outros estabelecimentos de processamento de leite e derivados, somente poderão receber leite “in natura” de produtores que comprovem a realização testes de diagnóstico de brucelose e tuberculose de todos os animais aptos aos referidos testes conforme Artigos 22 e 26.”, desta forma todo o rebanho leiteiro do Estado deverá ser testado anualmente, tal procedimento aumentará a vigilância ativa, e contribuirá para diminuição da prevalência da doença.

Os pontos críticos de controle da brucelose em uma propriedade envolvem o correto manejo sanitário do rebanho. É preciso cuidado com a presença de outros animais suscetíveis na propriedade, como cães e equinos que também podem facilitar a disseminação da doença. Ferreira Neto *et al.* (2016) citam que um dos maiores fatores que contribui para a disseminação da brucelose no País é a introdução de animais no rebanho sem a realização de teste prévio.

A orientação técnica é o principal meio de levar conhecimento aos pequenos produtores para a melhoria das práticas agropecuárias, visando à geração de emprego, renda e o bem-estar da família rural. Essa orientação deve ser realizada por meio de contato simples e direto com os produtores, para facilitar o entendimento do conteúdo abordado (BARBOSA *et al.*, 2016). Um estímulo aos produtores para adesão ao PNCEBT seria aumentar o valor agregado dos produtos oriundos de propriedades certificadas como livres da doença, porém ainda não existe uma obrigatoriedade para essa prática (FERREIRA NETO *et al.*, 2016).

Na propriedade do presente relato foi observado que o proprietário não tinha conhecimento prévio a respeito da brucelose, e que, a partir do momento em que foi informado da importância e gravidade, o mesmo buscou ajuda para monitorar seu rebanho e iniciar manejos sanitários, como a vacinação nas bezerras e cuidados na introdução de novos animais na propriedade.

Em relação à brucelose humana, a melhor forma de prevenção é o controle da doença nos rebanhos bovinos, além de desenvolvimento de programas de educação continuada para informar os produtores a respeito das formas de transmissão, prevenção e controle da doença. Sousa *et al.* (2018) fizeram um levantamento dos casos de brucelose notificados em Araguaína- Tocantins, estado onde é compulsória a notificação dos casos humanos. Foram avaliadas 636 fichas, sendo 44 confirmados. O perfil dos positivos teve pessoas com idade média de 36 anos e predominantemente homens. As formas de transmissão mais frequentes foram o contato com a vacina viva e a manipulação de tecidos, secreções e/ou animais infectados.

Conclusão

A brucelose é uma doença conhecida há muito tempo, porém ainda muito presente no Brasil. O rebanho bovino é suscetível e é fundamental a existência de programas eficientes de controle e fiscalização. Ainda há muitos fatores a serem melhorados. O caso relatado demonstrou o desconhecimento da doença por parte do proprietário e as consequências resultantes, onde pessoas e animais foram infectados pelo agente da doença. Desta forma é de suma importância a atuação do médico-veterinário juntamente com a Defesa Agropecuária no diagnóstico, no controle sanitário e principalmente na disseminação de informações que orientem os produtores quanto aos riscos para o animal e também para aqueles que os cercam. &

Referências

- BARBOSA, Emanuella Soares *et al.* Perfil do conhecimento dos produtores sobre a brucelose na saúde pública, em Redenção do Gurgueia - Piauí. **Pubvet**, v. 10, n. 11, p. 821-825, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.22256/pubvet.v10n11.821-825>. Acesso em: 27 out. 2020.
- BARTOLI, Raphaella Barbosa Meirelles; MATHIAS, Luís Antonio. Estudo comparativo entre os testes adotados pelo PNCEBT para o diagnóstico sorológico da brucelose em bovinos. **Arquivos do Instituto Biológico**. São Paulo, p. 11-17, 2010.
- BRASIL. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Manual Técnico do Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose (PNCEBT)**. Brasília: Biblioteca Nacional de Agricultura - Binagri, 2006.
- BRASIL. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Informes Zoosanitários**. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/sanidade-animal-e-vegetal/saude-animal/informes-zoossanitarios>. Acesso em: 31 out. 2019.
- CONSTABLE, Peter D. *et al.* **Veterinary Medicine: a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats**. 11. ed. Missouri: Elsevier, 2017.
- CRUZ, Carolina de Alvarenga. **Indicadores relacionados à evolução do Programa de Controle e Erradicação da Brucelose Bovina no Estado de São Paulo**. 2018. 51 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Ciência Agrárias e Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2018.
- FERREIRA NETO, José Soares *et al.* Analysis of 15 years of the National Program for the Control and Eradication of Animal Brucellosis and Tuberculosis, Brazil. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 37, n. 52, p. 3385-3402, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0359.2016v37n5supl2p3385>.
- PAULIN, Lília Marcia. Brucelose. **Arquivos do Instituto Biológico**. São Paulo, p. 239-249, 2003.
- PIVA FILHO, Gilson Luiz *et al.* Ocorrência da brucelose e tuberculose bovina e percepção de riscos no Mato Grosso do Sul, Brasil. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v. 84, p. 1-5, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1808-1657000472016>. Acesso em: 09 de dez. 2020.
- RIET-CORREA, Franklin *et al.* **Doenças de ruminantes e eqüídeos**. 3. ed. Santa Maria: Varella, 2 v. 2007.
- VIANA, Leógenes de Melo *et al.* Soropositividade e lesões sugestivas de Brucelose em bovinos abatidos no estado de Tocantins, Brasil. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v. 3, n. 77, p. 517-520, 2010.
- SOLA, Marília Cristina *et al.* Brucelose bovina: revisão. **Enciclopédia Biosfera**, 2014. Disponível em: <http://conhecer.org.br/enciclop/2014a/AGRARIAS/Brucelose.pdf>. Acesso em: 11 nov 2019.

Recebido: 27 de abril de 2020. Aceito: 19 de novembro de 2020.

CRIOCOCOSE EM FELINO: relato de caso

Cryptococcosis in a feline - case report

Talita Oliveira Rodrigues*¹ ; Juliana Reis Godoy¹ ; Patrícia Malandrim¹ ;
Vinícius Sossai¹ ; Mariely Thaís De Souza²

*Autor Correspondente: Talita Oliveira Rodrigues, Rua Olímpia de Almeida Prado, 27, Apto 402,
Barra Funda, São Paulo, SP - Cep 01151-010.
E-mail: mv.oliveiratalita@gmail.com

Como citar: RODRIGUES, Talita Oliveira; GODOY, Juliana Reis; MALANDRIM, Patrícia; SOSSAI, Vinícius; DE SOUZA, Mariely Thaís. Criptococose em felino: relato de caso. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, São Paulo, v.18, n.3, 2020. Doi. [10.36440/recmvz.v18i3.38105](https://doi.org/10.36440/recmvz.v18i3.38105)

Cite as: RODRIGUES, Talita Oliveira; GODOY, Juliana Reis; MALANDRIM, Patrícia; SOSSAI, Vinícius; DE SOUZA, Mariely Thaís. Cryptococcosis in feline: case report. **Journal of Continuing Education in Animal Science of CRMV-SP**, São Paulo, v.18, n.3, 2020. Doi. [10.36440/recmvz.v18i3.38105](https://doi.org/10.36440/recmvz.v18i3.38105)

Resumo

O presente trabalho analisa um caso de criptococose em um felino doméstico, sem raça definida, com onze anos de idade, atendido no Hospital Veterinário "Dr. Vicente Borelli", do Centro Universitário Fundação de Ensino Octávio Bastos, em São João da Boa Vista – São Paulo. O animal apresentava aumento de volume em região nasal. Após exame clínico, foi realizada a colheita de material para exame de cultura fúngica e histopatológico. Neste último, observou-se uma dermatite piogranulomatosa e presença do microrganismo *Cryptococcus spp.*, capaz de acometer humanos e animais domésticos e silvestres, confirmando o diagnóstico de Criptococose.

Palavras-chave: Criptococose. Felino. Microrganismos. Diagnóstico. Terapêutica.

Summary

This paper analyzes a case report of cryptococcosis in a 11 years old crossbreed domestic feline, that was attended at "Dr. Vicente Borelli" Centro Universitário Fundação de Ensino Octávio Bastos Veterinary Hospital. The animal presented increased nasal volume. After physical examination, it was collected material from the lesion in order to do fungal culture and histologic analysis. It was observed pyogranulomatous dermatitis and presence of *Cryptococcus spp.*, an microorganism able to affect humans, domestics and wild animals, corroborating the diagnosis of Cryptococcosis.

Keywords: Cryptococcosis. Feline. Microorganism. Diagnosis. Therapy.

1 Aprimorando (a) em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais, Hospital Veterinário "Dr. Vicente Borelli", Faculdade Pio Décimo, Campus Jabutiana, Jabutiana, Aracaju, SE, Brasil

2 Docente do curso de Medicina Veterinária, Centro Universitário, Fundação de Ensino Octávio Bastos, São João da Boa Vista, SP, Brasil



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Introdução

A criptococose, também conhecida como Torulose, Blastomicose Europeia e Doença de Busse-Buschke, é uma micose cosmopolita, de natureza sistêmica oportunista, de caráter zoonótico (MÜLLER; NISHIZAWA, 2017) e distribuição mundial (MCGILL *et al.*, 2009; PIMENTA *et al.*, 2015; BRITO-SANTOS *et al.*, 2019). No Brasil, foi descrita a primeira vez em um gato doméstico em 1971 (OLIVEIRA; NOBRE; FERREIRO, 2005; FARIA, 2015). Contudo, poucos casos foram documentados desde então (BRITO-SANTOS *et al.*, 2019).

Quanto à transmissão, a infecção ocorre por inalação de esporos no ambiente, os quais se desenvolvem em matérias orgânicas, tais como excrementos de aves, morcegos e, principalmente, pombos urbanos, devido ao alto teor de nitrogênio e creatinina fornecido por esse substrato, favorecendo maior crescimento do agente (PINTO FILHO *et al.*, 2003; MCGILL *et al.*, 2009; FARIA, 2015; MÜLLER; NISHIZAWA, 2017), além de eucalipto em decomposição (RONDELLI *et al.*, 2010; PIMENTA *et al.*, 2015). Mais raramente pode haver inoculação cutânea direta (MCGILL *et al.*, 2009). Trata-se, portanto, de uma saproozonose (LAPPIN, 2015; MÜLLER; NISHIZAWA, 2017). A doença infecciosa é causada por leveduras saprófitas, com células envoltas por uma cápsula polissacarídica, pertencentes ao gênero *Cryptococcus*, sendo as duas espécies patogênicas *C. neoformans* e *C. gattii* (PERFECT; BICANIC, 2015) outras espécies raramente foram relatadas como causadoras da doença (PINTO FILHO *et al.*, 2003; FARIA, 2015).

A enfermidade fúngica em questão está mais associada a humanos e animais de companhia, em especial, aos gatos (RONDELLI *et al.*, 2010; FARIA, 2015; PIMENTA *et al.*, 2015), aos animais de produção e, mais raramente, aos animais silvestres (MÜLLER; NISHIZAWA, 2017). A maior ocorrência da doença em gatos é provavelmente ocasionada devido ao seu comportamento de limpeza, o que aumenta a probabilidade de acesso dos fungos à cavidade nasal (PIMENTA *et al.*, 2015). Torna-se mais grave com condições imunossupressoras preexistentes, como em animais em tratamento prolongado com corticosteroides, com quimioterápicos, ou portadores de doenças como as síndromes da imunodeficiência felina (FIV) e leucemia felina (FeLV) nos gatos e, nos cães, erliquiose e dirofilariose (LAPPIN, 2015). Gatos de vida livre rural parecem estar mais expostos ao *Cryptococcus* (PIMENTA *et al.*, 2015).

Existe uma variabilidade na patogênese entre as diferentes espécies, que pode estar relacionada aos diferentes tamanhos das estruturas das conchas nasais, no comprimento da traqueia, na eficiência dos mecanismos de depuração mucociliar e reflexo da tosse, ou exposição a diferentes tipos de propágulos infecciosos (MCGILL *et al.*, 2009).

O período de incubação varia de meses a anos (PIMENTA *et al.*, 2015). Os seus sinais são divididos em quatro síndromes, que podem aparecer de forma isolada ou conjunta: síndrome respiratória, neurológica, ocular e cutânea (QUEIROZ *et al.*, 2008; MÜLLER; NISHIZAWA, 2017). A evolução do quadro está correlacionada a resposta imunológica do paciente no momento da infecção (QUEIROZ *et al.*, 2008).

A síndrome respiratória, mais frequente no gato (MCGILL *et al.*, 2009; MÜLLER; NISHIZAWA, 2017), afeta com maior frequência a cavidade nasal (PIMENTA *et al.*, 2015) do que pulmões (HONSHO *et al.*, 2003), é caracterizada por roncos, estertores, corrimento nasal, uni ou bilateral, mucopurulento, seroso ou sanguinolento, espirros e dispneia inspiratória. Pode ocorrer a formação de massas firmes ou pólipos no tecido subcutâneo, especialmente sobre a cartilagem do plano nasal, levando ao aumento na narina e vermelhidão, popularmente conhecido como “nariz de palhaço” (FARIA, 2015; LAPPIN, 2015; MÜLLER; NISHIZAWA, 2017). Contudo, pode haver também infecção pulmonar, e os microrganismos, após se disseminarem a níveis alveolares, ganham a via hematogênica e atingem diversos órgãos, como os rins, ocasionando insuficiência renal secundária, ou claudicação secundária a osteomielite e difundida linfadenopatia (RONDELLI *et al.*, 2010; FARIA, 2015; LAPPIN, 2015).

Os animais acometidos pela síndrome cutânea podem apresentar nódulos múltiplos na pele (RONDELLI *et al.*, 2010) ou subcutâneo, preferencialmente na cabeça ou pescoço dos gatos, de

crescimento rápido (MÜLLER; NISHIZAWA, 2017), que podem ser firmes ou flutuantes, ulcerar e drenar um exsudato serosanguinolento (LAPPIN, 2015; MÜLLER; NISHIZAWA, 2017); as lesões podem ocorrer em nariz, língua, gengivas, palato duro, lábios ou leito ungueal (FARIA, 2015).

Quando há disseminação da criptococose a nível ocular, manifesta-se um complexo de sinais incluindo fotofobia, blefaroespasma, opacidade da córnea, edema inflamatório da íris, hifema (MÜLLER; NISHIZAWA, 2017), coriorretinite granulomatosa, blefaroespasma (HONSHO *et al.*, 2003), uveíte anterior, neurite óptica, luxação das lentes, descolamento retinal supurativo e glaucoma (LAPPIN, 2015).

Os sinais nervosos, mais comuns em cães (MCGILL *et al.*, 2009), são resultantes da meningoencefalite difusa ou focal da formação granulomatosa (LAPPIN, 2015). Podem estar incluídas nas manifestações clínicas movimentos em círculos, depressão, mudanças de comportamentos, angústia, cegueira, perda de olfato, ataxia, tetraparesia, paraplegia, além de doença vestibular periférica (FARIA, 2015; LAPPIN, 2015), hiperestesia cervical, anisocoria, midríase, surdez, convulsões (MÜLLER; NISHIZAWA, 2017), inclinação da cabeça (*head tilt*) e nistagmo (RONDELLI *et al.*, 2010).

O diagnóstico presuntivo da criptococose é construído a partir da anamnese, dados epidemiológicos, sinais clínicos e patológicos (FARIA, 2015; PERFECT; BICANIC, 2015). O diagnóstico definitivo é obtido com a demonstração da levedura no material clínico, por exame direto com tinta da China (nanquim) (FARIA, 2015; MÜLLER; NISHIZAWA, 2017; PERFECT; BICANIC, 2015;), cultura fúngica, exame histopatológico e pesquisa de antígenos circulantes (FARIA, 2015; LAPPIN, 2015; PERFECT; BICANIC, 2015; PIMENTA *et al.*, 2015).

O exame micológico comprobatório da doença, pode ser realizado em *swabs* de exudatos, (JULIANO; SOUZA; SCHEIDE, 2006; FARIA, 2015), líquido, lavado broncoalveolar, fragmentos de biópsia (FARIA, 2015; LAPPIN, 2015), aspirado de medula óssea, linfonodos e urina (MÜLLER; NISHIZAWA, 2017).

Podem ser utilizados corantes como ácido periódico-Shiff (PAS), hematoxilina-eosina (H&E) e Grocott-Gomori no exame histopatológico, em que são visualizadas células leveduriformes de tamanho distinto, com ou sem brotamento, com um espaço circular claro correspondente à cápsula, e inflamação piogranulomatosa e granulomatosa. O material pode ainda ser corado pelo mucicarmim de Mayer, que cora a cápsula do *Cryptococcus* de rosa-avermelhado, possibilitando a diferenciação entre outras leveduras não capsuladas (QUEIROZ *et al.*, 2008; FARIA, 2015).

O cultivo deve ser efetuado em meios específicos e incubado a temperaturas em torno de 30 a 35°C, as colônias podem ser observadas após 48 a 72 h, fazendo-se a análise microscópica delas e provas bioquímicas para confirmação do agente (QUEIROZ *et al.*, 2008; FARIA, 2015; LAPPIN, 2015).

Os testes sorológicos mais empregados para o diagnóstico da criptococose são aglutinação em látex e ELISA, com altas taxas de sensibilidade e especificidade, eventualmente surgindo casos de falso-positivos (LAPPIN, 2015; PERFECT; BICANIC, 2015), e falso-negativos, nas infecções precoces (PERFECT; BICANIC, 2015).

Pinto Filho *et al.* (2003) e Pimenta *et al.* (2015) destacam que o tratamento da criptococose deverá ter continuidade por um período mínimo de dois meses após a resolução dos sinais clínicos da doença. Faria (2015) aponta que a duração do tratamento deve basear-se na resposta do paciente e resultados negativos de acompanhamento da citologia ou cultura. Além do mais, a medicação contínua para os animais de estimação deve ser administrada por período prolongado (em média seis a dezoito meses), o paciente deve ter acompanhamento clínico até que se tenha eliminado completamente o agente do organismo, é necessário estender o tratamento por pelo menos um a dois meses após cura clínica, para que não ocorra a recidiva das lesões.

São recomendados no tratamento da criptococose antifúngicos sistêmicos como anfotericina B, cetoconazol, itraconazol, voriconazol ou 5-fluocitosina (RONDELLI *et al.*, 2010; LAPPIN, 2015). O itraconazol é o antifúngico de escolha para cães e gatos quando não há envolvimento do SNC, é

mais seguro e eficaz que o cetoconazol quanto a efeitos colaterais e duração de tratamento, além de apresentar menor custo que o fluconazol. É administrado em cães e gatos na dose de 10 mg/kg, uma vez ao dia, pela via oral (FARIA, 2015; PINTO FILHO *et al.*, 2003). Sousa (2015) aponta a dose do itraconazol de 10-15 mg/kg, via oral, uma vez ao dia e com uma dieta rica em gordura.

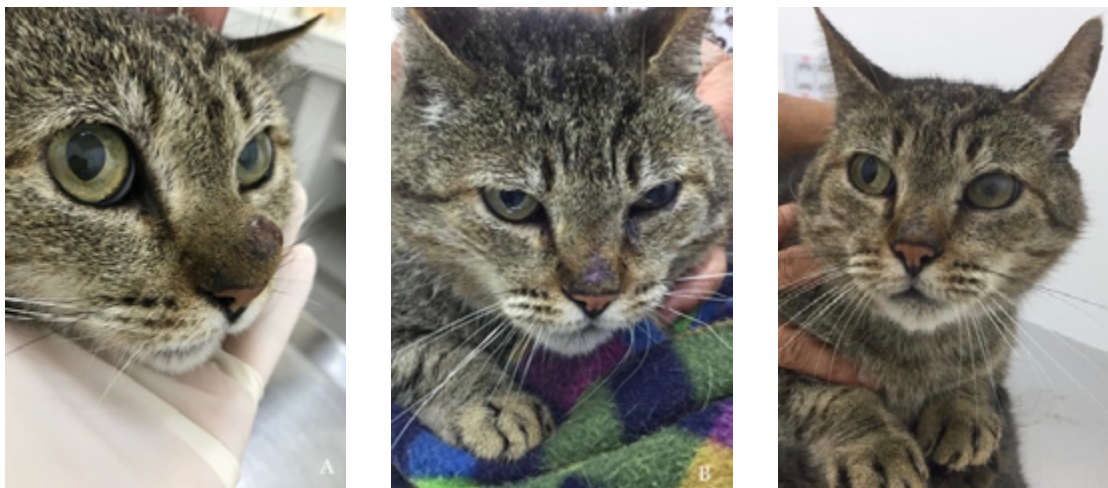
A prevenção da criptococose é obtida com a redução do potencial de exposição, ou seja, as áreas com altas concentrações de excretas de aves devem ser evitadas (FARIA, 2015), visto que o fungo eliminado nas fezes de aves, principalmente pombos, pode permanecer viável e infectante por mais de dois anos (MÜLLER; NISHIZAWA, 2017). Além disso, Faria (2015) aponta que a limpeza periódica de locais com potencial para contaminação pelo agente da criptococose deve ser úmida, para evitar aerossolização da poeira contaminada, com solução de formalina ou formaldeído a 3% e proteção com máscaras e luvas. Pinto Filho (2003) ressalta que, nas áreas de risco deve ser efetuado o tratamento dos excrementos das aves com soda cáustica ou cal. Lappin (2015) preconiza a aplicação de lima hidratada para reduzir o número de organismos em áreas contaminadas.

O prognóstico da criptococose vai depender do estado do paciente, da presença ou não de sinais neurológicos, da existência de doenças imunossupressoras e da cooperação do tutor, já que o tratamento é longo e de custo relativamente elevado (FARIA, 2015). Com relação à saúde pública, a criptococose não constitui uma antropozoonose clássica, pois o agente não sofre aerossolização a partir de tecidos ou secreções contaminadas (FARIA, 2015; PINTO FILHO, 2003). Entretanto, seu surgimento em centros urbanos é um desafio a indivíduos e animais imunocompetentes (BRITO-SANTOS *et al.*, 2019) e, especialmente, aos imunossuprimidos, pois para estes, as consequências são graves e potencialmente fatais (MÜLLER; NISHIZAWA, 2017).

Relato do caso

Foi atendido no Hospital Veterinário “Dr. Vicente Borelli” do Centro Universitário Fundação de Ensino Octávio Bastos, São João da Boa Vista - SP, um gato, sem raça definida, macho, 4,9kg, com 11 anos de idade e histórico de aumento de volume nodular em região nasal. A formação havia surgido há sete dias, e o maior crescimento havia sido constatado nos dois dias que antecederam da consulta. O animal não apresentava nenhuma alteração além da descrita. Entretanto, possuía vida rural livre e tinha acesso a aves, incluindo pombos.

Figura 1. A. Animal apresentando massa em região nasal (“nariz de palhaço”) na primeira consulta. B. Lesão após 35 dias de tratamento. C. Lesão após 60 dias de tratamento



Fonte: Rodrigues (2018).

O exame físico revelou deformidade nasal de consistência firme, sem sensibilidade à dor e não ulcerada. A temperatura retal era de 38,3°C, frequência cardíaca de 186 batimentos por minuto e frequência respiratória de 44 movimentos por minuto. Não foi observada qualquer anormalidade na auscultação pulmonar ou nos demais parâmetros fisiológicos.

Os exames laboratoriais revelaram trombocitopenia e discreta hiperproteinemia. Não houve alteração na bioquímica sérica.

O paciente foi anestesiado e a seguir foi realizada a colheita de material para exame de cultura fúngica em meios específicos e análise histopatológica.

O diagnóstico definitivo foi obtido por meio do exame histopatológico, utilizando o método de coloração com hematoxilina-eosina, que evidenciou intenso infiltrado inflamatório em derme, composto por neutrófilos e macrófagos associados a raras formas fúngicas de *Cryptococcus spp* centrais, além de focos de necrose. Quadro de dermatite piogranulomatosa compatível com criptococose. O exame de cultura fúngica foi negativo para dermatófitos, sendo isolado um microrganismo denominado *Acremonium spp*.

Após o procedimento de biópsia e antes do resultado do histopatológico, foi iniciado o tratamento com itraconazol 10 mg/kg, BID, durante pelo menos noventa dias; óleo de peixe (ômega 3), 1 g/5kg, SID, durante pelo menos noventa dias; cefalexina 30 mg/kg, BID, dez dias; precedido de cloridrato de ranitidina 2 mg/kg, BID, durante dez dias; dipirona 25 mg/kg, SID, durante cinco dias.

Houve acompanhamento do animal por um pouco mais de dois meses seguintes ao tratamento, e o mesmo não apresentou sinais de recidiva. Contudo, ainda que a importância dessa saproozoonose, as informações e riscos tenham sido informados à tutora, a mesma não retornou com os 90 dias de tratamento conforme orientação médico-veterinária. Durante o tempo de acompanhamento, nenhum sinal clínico havia sido observado na tutora ou nos contactantes do paciente, contudo ela foi orientada a procurar um médico caso apresentasse algum sintoma.

Discussão

A disseminação mundial do *Cryptococcus spp* (BRITO-SANTOS *et al.*, 2019) culmina em grande relevância para a criptococose tanto para animais, quanto para humanos, não somente aos indivíduos imunossuprimidos, cujas consequências são graves e potencialmente fatais (MÜLLER; NISHIZAWA, 2017), mas, de forma geral, também aos imunocompetentes (BRITO-SANTOS *et al.*, 2019).

O contato com pombos ocorre em diversos locais, como em praças, parques e nas residências, o que pode ocasionar o acesso às excretas destas aves, que são ricas em compostos nitrogenados, e facilitam o desenvolvimento do agente da criptococose (PINTO FILHO *et al.*, 2003; FARIA, 2015; MÜLLER; NISHIZAWA, 2017). Além do mais, gatos de vida rural livre, como o animal do presente relato, parecem estar mais expostos à infecção (PIMENTA *et al.*, 2015).

As lesões características de criptococose em felinos têm sido descritas por inúmeros autores, e o exame clínico do caso em questão revelou padrões lesionais bem compatíveis com os descritos por Lappin (2015) e Faria (2015).

O diagnóstico do presente caso foi obtido por meio de análise histopatológica. Contudo, esta é uma técnica que requer conhecimento do laboratorista, pois o *C. neoformans* é encontrado nas amostras, sob a forma de levedura oval e arredondada, que, por sua vez, quando presente, não se cora por qualquer corante devido a cápsula lipídica, fazendo-se necessário o uso de corantes como PAS, H&E, Grocott-Gomori e mucicarmim de Mayer (FARIA, 2015; QUEIROZ *et al.* 2008), no presente relato, a coloração utilizada foi H&E.

Lappin (2015) destacou que a criptococose tende a provocar infecção mais grave em animais imunossuprimidos, entretanto, no paciente do presente relato, por questões financeiras, não foram realizados os testes para as enfermidades FIV e FeLV.

Após o estabelecimento do diagnóstico de criptococose foi prescrito itraconazol, devido ao menor grau de toxicidade quando comparado ao cetoconazol (LAPPIN, 2015), e também por ser uma das drogas de eleição para o tratamento da enfermidade quando não há envolvimento do SNC, além de óleo de peixe, uma fonte de gordura, como descrito em Silva (2015).

Embora Pinto Filho *et al.* (2003) e Pimenta *et al.* (2015) apontem que o tratamento da criptococose deve ter continuidade por um período mínimo de dois meses após a resolução dos sinais clínicos da doença, como a tutora não retornou com os 90 dias de tratamento como orientado, não foi possível o acompanhamento dos sinais a partir desse momento, ou realizar os exames de comprovação de negatização da enfermidade. Faria (2015) aponta um custo elevado para o tratamento da enfermidade, o que pode ter influenciado o comportamento da tutora do animal descrito no presente relato de caso.

A tutora do animal acometido pela criptococose foi alertada sobre a importância e os riscos da micose acometer seres humanos, e da necessidade da procura por um médico para a obtenção de maiores informações. Durante os meses de acompanhamento, não foi verificada a presença de sintomatologia na mesma ou em outras pessoas do convívio do paciente, reafirmando que os animais infectados não são importantes na transmissão entre outros animais e pessoas, pois trata-se de uma saproozoonose, como apontado em 2017 por Müller e Nishizawa.

Conclusões

Embora não seja uma antropozoonose clássica, a criptococose é um desafio de relevância à saúde pública devido a sua ampla distribuição geográfica. É uma enfermidade de grande importância em animais de companhia, especialmente, nos felinos, sendo considerada a micose sistêmica que mais acomete estes últimos.

Juntamente com a anamnese, dados epidemiológicos e sinais clínicos da doença, embora muitas vezes inespecíficos, é importante a tomada de decisões para escolha dos exames comprobatórios da enfermidade e posterior tratamento, preferencialmente de forma precoce. O prognóstico é reservado e depende do estado clínico do animal, da presença de doenças concomitantes e da utilização de drogas imunossupressoras. &

Referências

- BRITO-SANTOS, F. *et al.* **Cryptococcosis due to *Cryptococcus gattii* VGII in southeast Brazil**: The One Health approach revealing a possible role for domestic cats. Elsevier, Rio de Janeiro, v. 24, p. 61-64, jun. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2019.04.004>. Acesso em: 09 de dez. 2020.
- FARIA, R. O. Fungos dimórficos e relacionados com micoses profundas. In: GERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. (Org.). **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, p. 2395-2419, 2015.
- HONSHO, C. S. *et al.* Generalized systemic cryptococcosis in a dog after immunosuppressive corticotherapy. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 55, p. 155-159, 2003.
- JULIANO, R. S.; SOUZA, A. I.; SCHEIDE, R. Criptococose felina. **Revista de Patologia Tropical**, v. 35, n.1, p.65-70, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.5216/rpt.v35i1.1895>. Acesso em: 09 de dez. 2020.
- LAPPIN, M. R. Criptococose. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. (Ed.). **Medicina interna de pequenos animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 1360-1363, 2015.
- MCGILL, S. *et al.* Cryptococcosis in domestic animals in Western Australia: a retrospective study from 1995–2006. **Medical Mycology**, v. 47, n. 6, p. 625-639, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13693780802512519>. Acesso em: 09 de dez. 2020.
- MÜLLER, M.; NISHIZAWA, M. A criptococose e sua importância na Medicina Veterinária. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 15, n. 1, p. 24-29, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.36440/recmvz.v15i1.36761>. Acesso em: 09 de dez. 2020.
- QUEIROZ, J. P. A. F. *et al.* Criptococose: uma revisão bibliográfica. **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 2, n. 2, p. 32-28, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.21708/avb.2008.2.2.699>. Acesso em: 09 de dez. 2020.
- OLIVEIRA, I. A.; NOBRE, M. O.; FERREIRO, L. Pesquisa de criptococose em cães atendidos no Hospital das Clínicas Veterinárias da UFRGS, Porto Alegre, Brasil. **Acta Scientiae**, v. 33, n. 3, p. 253-258, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.22456/1679-9216.14945>. Acesso em: 09 de dez. 2020.
- PERFECT, J. R.; BICANIC, T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: What do we know now. **Fungal Genetics and Biology**, Durham, v. 78, p. 49-54, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2014.10.003>. Acesso em: 09 de dez. 2020.
- PIMENTA, P. *et al.* Blepharitis due to *Cryptococcus neoformans* in a cat from northern Portugal. **Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports**, v. 1, n. 2, 2015. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2055116915593963>. Acesso em: 16 nov. 2019.
- PINTO FILHO, S. T. L. *et al.* Criptococose nasal e cutânea em felino: relato de caso. MEDVEP. **Rev. Científica de Medicina Veterinária de Pequenos Animais e Animais de Estimação**, v. 2, n. 5, p. 33-37, 2003.
- RONDELLI, M. C. H. *et al.* E. Criptococose diagnosticada por *imprints* de lesões em mucosa oral em cão. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 62, n. 5, p. 1271-1274, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-09352010000500035>. Acesso em: 09 de dez. 2020.
- SOUZA, M. G. Doenças infecciosas. In: CRIVELLENTI, L. Z.; BORIN-CRIVELLENTI, S. (Org.) **Casos de rotina em Medicina Veterinária de pequenos animais**. São Paulo: Editora MedVet, p. 156-157, 2015.

Recebido: 24 de abril de 2020. Aceito: 19 de novembro de 2020.

Uso do biomarcador renal dimetilarginina simétrica no DIAGNÓSTICO PRECOCE DA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA em cães e gatos

Use of symmetric dimethylarginine renal biomarker in early diagnosis of chronic renal failure in dogs and cats

Gabriela Bócoli Martins de Oliveira^{1*}; Kelly Cristina Teixeira¹;
Débora Quioqueti de Souza Franco²; Fernanda Leme Silva Bastos Varzim³

*Autor Correspondente: Gabriela Bócoli Martins de Oliveira
Rua Jorge Krug, 162, apto 112, Vila Itapura, Campinas, SP. CEP 13023-210,
E-mail: bocoligabriela@gmail.com

Como citar: OLIVEIRA, Gabriela Bócoli Martins de; TEIXEIRA, Kelly Cristina; FRANCO, Débora Quioqueti de Souza; VARZIM, Fernanda Leme Silva Bastos. Uso do biomarcador renal dimetilarginina simétrica no diagnóstico precoce da insuficiência renal crônica em cães e gatos. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, São Paulo, v.18, n.3, 2020. Doi. [10.36440/recmvz.v18i3.38106](https://doi.org/10.36440/recmvz.v18i3.38106)

Cite as: OLIVEIRA, Gabriela Bócoli Martins de; TEIXEIRA, Kelly Cristina; FRANCO, Débora Quioqueti de Souza; VARZIM, Fernanda Leme Silva Bastos. Use of symmetric dimethylarginine renal biomarker in early diagnosis of chronic renal failure in dogs and cats. **Journal of Continuing Education in Animal Science of CRMV-SP**, São Paulo, v.18, n.3, 2020, São Paulo, v.20, n.2, 2020. Doi. [10.36440/recmvz.v18i3.38106](https://doi.org/10.36440/recmvz.v18i3.38106)

Resumo

A doença renal é comumente encontrada na clínica de pequenos animais, porém o seu diagnóstico é geralmente muito tardio. Pesquisas por biomarcadores renais mais sensíveis são foco de estudos, pois poderão proporcionar um diagnóstico precoce, permitir o estabelecimento da terapia adequada a cada paciente e melhorar a sua qualidade de vida. O biomarcador renal Dimetilarginina Simétrica (SDMA) tem apresentado resultados significativos em termos de precocidade para o diagnóstico da doença renal, podendo detectar lesão renal quando 50% da função está comprometida. O presente trabalho faz uma revisão da situação atual e perspectivas do emprego da dimetilarginina simétrica para estabelecimento do diagnóstico da doença renal em cães e gatos.

Palavras-chave: Biomarcador. SDMA. Insuficiência. Renal. Diagnóstico.

- 1 Pós-graduanda em Propedêutica Complementar no Hospital Veterinário "Dr. Vicente Borelli", Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos (Unifeob), São João da Boa Vista, SP, Brasil
- 2 Pós-graduada em Propedêutica Complementar no Hospital Veterinário "Dr. Vicente Borelli", Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos (Unifeob), São João da Boa Vista, SP, Brasil
- 3 Docente e orientadora em Propedêutica Complementar no Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos (Unifeob), São João da Boa Vista, SP, Brasil



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Abstract

Kidney disease is commonly found in small animal clinics, but its diagnosis is often late. The research to find sensitive renal biomarkers has been performed in order to provide an early diagnosis allowing appropriate therapy for each patient, as well as improving his quality of life. The renal biomarker Symmetric Dimethylarginine (SDMA) is presenting perspectives for the diagnosis of kidney disease in dogs and cats, detecting kidney damage when 50% of its function is compromised. This paper performs a review of the use of dimethylarginine in the diagnosis of kidney disease in these animals.

Keywords: Biomarker. SDMA. Insufficiency. Diagnosis.

Introdução

Os rins têm a função de manter a homeostase fisiológica do organismo, eliminar os resíduos do metabolismo presentes no sangue, bem como, de produzir hormônios fundamentais na regulação da pressão sanguínea, produção de eritrócitos, e ativação da vitamina D3. Portanto, é de extrema importância que a função renal seja saudável (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

Os sinais clínicos da doença renal crônica (DRC) podem permanecer silenciosos até que o paciente apresente o estágio final da doença. Desta forma o grande desafio é a obtenção de recursos que possibilitem o diagnóstico das doenças renais em uma fase precoce, antes das manifestações clínicas terem se estabelecido, para que as medidas de prevenção, tratamento ou monitoração possam ser instaladas, sustando a progressão da doença e prevenindo o desenvolvimento de complicações (POLZIN, 2004).

A DRC tem prevalência de 0,5 a 7% nos cães, e 1,6 a 20% nos gatos, embora não exista predileção etária e racial observa-se que a morbidade e mortalidade ocorrem com maior incidência nos cães e gatos de faixa etária mais avançada (WAKIL *et al.*, 2010). Para a identificação da insuficiência renal podem ser realizados testes que avaliem a capacidade de concentração renal, permeabilidade glomerular e principalmente a taxa de filtração glomerular (TFG), que é rotineiramente avaliada de maneira indireta por meio da quantificação de marcadores que devem ser eliminados do organismo pela via urinária. Com o emprego de tais testes é determinado o grau de comprometimento renal do paciente e o estadiamento das lesões (SILVA; MARCUSSO, 2017).

Os biomarcadores são substâncias específicas de um órgão ou tecido sob investigação produzidas ou liberadas proporcionalmente à injúria ou doença intercorrente. Na Nefrologia a análise dos biomarcadores renais permitiu melhor conhecimento das doenças, o estabelecimento do diagnóstico precoce e inclusive a avaliação das respostas ao tratamento. Porém, na Medicina Veterinária há muitas lacunas que ainda não foram respondidas ou em que os resultados obtidos são questionáveis (NASCIMENTO *et al.*, 2017). Um biomarcador renal referido como muito promissor é a Dimetilarginina Simétrica (SDMA), uma pequena molécula liberada na corrente sanguínea durante a degradação de proteínas, que é excretada principalmente (90%) pelos rins. Os níveis de SDMA são elevados quando menos de 50% da função renal está comprometida, além disso, não sofrem interferências como acontece com a creatinina, que é influenciada pela massa muscular e alimentação (SILVA; MARCUSSO, 2017).

O presente trabalho faz uma revisão do biomarcador renal SDMA, ressaltando que a sua determinação poderá vir a oferecer um teste laboratorial aplicado ao diagnóstico precoce da doença renal de cães e gatos.

Discussão

O rim é um órgão que possui várias funções como excreção, regulação e biossíntese, sendo extremamente importante para homeostase do organismo (WAKIL *et al.*, 2010). A unidade funcional do rim, chamada de néfron, é formada por porções celulares e vasculares. Quando os rins são comprometidos por enfermidades, ocorrem degenerações no seu parênquima, com lesões nos glomérulos ou túbulos, que comprometem as funções renais e podem levar o animal ao óbito (VERLANDER, 2014). Se a lesão for severa, ocorrerá a perda total e irreversível da capacidade funcional do néfron, de estruturas que não podem ser renovadas, após terem alcançado o seu pleno desenvolvimento, que ocorre em média com um mês de idade (RODRIGUEZ, 2012).

À medida que um néfron é perdido, ocorre a deterioração da função renal, seguida da redução da taxa de filtração glomerular. Os néfrons remanescentes tentam suprir a degradação da função renal por meio de fenômenos de hipertrofia e hiperfiltração, elevando a TFG individualmente. Esse processo faz com que, nos estágios iniciais da DRC, a TFG permaneça dentro dos valores normais ou seja até elevada. Mas infelizmente, a longo prazo, estes mecanismos acabam contribuindo para a progressão da doença renal (RODRÍGUEZ, 2012).

Somente após comprometimento de aproximadamente 66 a 75% dos néfrons é que as funções renais se alteram, e é em tal situação que a patologia é identificada. Portanto é essencial que sejam disponibilizadas práticas que possam ser realizadas antes do estabelecimento da insuficiência renal (VEADO; TASSINI; ROSA, 2016).

A falência renal é caracterizada pela disfunção máxima do órgão, enquanto a insuficiência renal é considerada como perda da função renal, existindo a tentativa de compensação com a mobilização da reserva funcional dos rins, com ativação dos mecanismos de hipertrofia e hiperplasia dos néfrons (DIBARTOLA; WESTROPP, 2015).

A insuficiência renal crônica, uma patologia comumente encontrada em cães e gatos, com prevalências de 0,5 a 7% e de 1,6 a 20%, respectivamente, é uma das afecções muito frequente na espécie felina. Apesar de não existir predileção racial e etária, consta que a morbidade e mortalidade são predominantes nos cães e gatos com idade mais avançada (WAKIL *et al.*, 2010).

O diagnóstico da insuficiência renal é obtido com o emprego de testes que avaliam a capacidade de concentração renal, a permeabilidade glomerular, e principalmente a taxa de filtração glomerular (TFG), que é rotineiramente avaliada de maneira indireta por meio da quantificação de marcadores que devem ser eliminados do organismo pela via urinária. Os resultados de tais exames possibilita a determinação do grau de comprometimento renal do paciente ou o estadiamento das lesões (SILVA; MARCUSSO, 2017).

Na ocorrência de um processo biológico normal ou patológico de um órgão ou tecido, são produzidas ou liberadas proporcionalmente substâncias específicas denominadas biomarcadores. Para que essas substâncias possam ser clinicamente empregadas em exames complementares, é necessário que atendam aos critérios de alta sensibilidade ou seja: identificar processos subclínicos, auxiliar no diagnóstico de processos agudos e crônicos de maneira precoce, permitir a determinação das condições de risco de um paciente, monitorar a progressão de uma doença e fornecer informações que permitam a orientação adequada da opção terapêutica (POLETTI, 2016).

As mensurações de biomarcadores renais, como por exemplo a creatinina e ureia, são utilizadas na rotina laboratorial há mais de 60 anos, tanto na Medicina Humana quanto na Medicina Veterinária, contribuindo assim para o estabelecimento do diagnóstico de doenças. Contudo, o biomarcador Dimetilarginina Simétrica (SDMA) passou a se destacar na medicina veterinária, tornando-se um importante e promissor alvo de estudos (NASCIMENTO *et al.*, 2017).

Em 1970, Kakimoto e Akazawa isolaram pela primeira vez a SDMA em urina humana, e já em 1976 o seu catabolismo foi analisado por meio da injeção intravenosa dos derivados metilados de

arginina em coelhos, observando-se que a SDMA foi excretada sem alteração na urina e constatando-se que o rim era a sua principal via de eliminação (MC DERMOTT, 1976). Em 1997, em uma amostra significativa de doentes renais crônicos humanos não submetidos à hemodiálise, foi sugerido que a dosagem da SDMA passasse a ser um parâmetro complementar para o diagnóstico de insuficiência renal (MARESCAU *et al.*, 1997). Bode-Böger *et al.* (2006) reforçaram o potencial biomarcador renal da SDMA, comprovando o seu potencial para a determinação da TFG. Em 2008 foi realizado o primeiro estudo da dosagem da SDMA em Medicina Veterinária, utilizando 69 gatos com doença renal crônica e hipertensão, cujos resultados demonstraram a existência de uma boa correlação entre a SDMA e a creatinina plasmática (JEPSON *et al.*, 2008).

A Dimetilarginina Simétrica resulta da metilação intracelular do aminoácido L-arginina, produzida no núcleo de todas as células. Tal reação é causada por meio de um processo obrigatório de metilação e modificação pós-translacional dos substratos de arginina de diversas proteínas intracelulares, que é desencadeado pelas enzimas proteína-argininametiltransferases (PRMT). Quando ocorre uma proteólise as dimetilargininas são liberadas na corrente sanguínea e eliminadas na urina (KIELSTEIN *et al.*, 2006). Embora as modificações no catabolismo proteico ou metilação da arginina possam teoricamente modificar as concentrações plasmáticas de SDMA, a sua produção é considerada constante (HOKAMP; NABITY, 2016). Devido ao seu pequeno peso molecular e carga positiva a SDMA, é livremente filtrada pelo glomérulo e excretada na urina, sem ter passado por uma ampla metabolização, o que lhe confere um grande potencial como biomarcador renal (RELFORD *et al.*, 2016).

Nascimento *et al.* (2017) ressaltaram que os níveis da SDMA tornam-se elevados quando menos de 50% da função renal está comprometida, e que tais níveis não são afetados por interferências comuns como acontece com a creatinina por massa muscular e alimentação. Nos cães com DRC, os níveis de SDMA apresentaram elevações mensuráveis em cerca de quatro a cinco semanas antes da creatinina sérica, e simultaneamente com a diminuição da taxa de filtração glomerular. No caso dos gatos, esse fato também acontece, mas com aproximadamente quinze meses de precocidade.

A dosagem da SDMA tem sido empregada na rotina de atendimentos de pequenos animais como um biomarcador precoce da lesão renal e acompanhamento dos pacientes nefropatas, especialmente daqueles em que a creatinina e ureia apresentam-se dentro dos valores de referência para a espécie. Concentrações de SDMA superiores a 14 µg/dl indicam redução da função renal, considerando gatos e cães em estágio 1 da DRC (creatinina <1,4 ou <1,6 mg/dl), já a DRC no estágio 2 considera SDMA ≥ 25 µg/dl e no estágio 3 da DRC considera SDMA ≥ 45 µg/dl. A Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS), destaca que estes valores ainda são questionáveis e necessitam de confirmação (BROWN, 2015).

Nos animais a doença renal é identificada, geralmente, em estágios tardios, ou seja, no estágio 3 e 4 pela classificação da IRIS, o que dificulta a intervenção médica. As limitações dos métodos de diagnóstico disponíveis fazem com que a identificação de pacientes no estágio 1 da doença renal seja um grande desafio. De fato, no estágio inicial da doença renal, alguns animais podem não apresentar sinais clínicos identificáveis pelos tutores ou que se acredite serem parte do processo fisiológico de envelhecimento (PAEPE, 2015).

Ainda que possua limitações, a creatinina permanece sendo o parâmetro acessível e de confiabilidade que não deve ser substituída completamente pela SDMA. Contudo o comportamento do novo biomarcador deve ser analisado em diferentes situações, antes de ser colocado em prática clínica (KIELSTEIN *et al.*, 2006).

Guerreiro (2018) destaca que na atualidade há vários biomarcadores renais sendo estudados, e que todos eles apresentam vantagens e desvantagens. Contudo, da ampla variedade de biomarcadores em estudo, a SDMA é a que tem apresentado maiores perspectivas para a comunidade científica. A utilização de biomarcadores mais sensíveis e específicos beneficia o diagnóstico e possibilita um prognóstico mais exato, contribuindo assim para uma orientação terapêutica mais apropriada e melhor qualidade de vida para os animais com doença renal (GUEDES, 2013).

Considerações finais

A doença renal é uma patologia de grande prevalência na clínica de pequenos animais em que geralmente o paciente é diagnosticado apenas no estágio avançado do processo. Na Medicina Veterinária, o biomarcador renal SDMA apresenta resultados significativos em termos da precocidade do diagnóstico da doença renal. Cada marcador tem a sua função e seu respectivo momento de ação. Provavelmente, no futuro, diversos marcadores virão a ser empregados em conjunto para possibilitar a obtenção de um diagnóstico precoce e uma melhor qualidade de vida dos pacientes. &

Referências

- BODE-BÖRGER, S. M. *et al.* Symmetrical dimethylarginine: a new combined parameter for renal function and extent of coronary artery disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, 17, 1128–1134, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1681/ASN.2005101119>. Acesso em: 09 de dez.2020.
- DIBARTOLA, S. P.; WESTROPP, J. L. Doenças do trato urinário. In: NELSON, R.W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
- GUEDES, R. Biomarcadores para o diagnóstico precoce de doença renal crônica felina. **Revista Veterinary Focus**, v. 23, n. 3, p. 34-39, 2013.
- GUERREIRO, L. I. C.; **Biomarcadores de função renal**: o exemplo da dimetilarginina simétrica. 2018. 90 f. Dissertação. (Mestrado) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2018. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.5/17127>. Acesso em: 09 de dez.2020.
- HOKAMP, J. A.; NABITY, M. B. Renal biomarkers in domestic species. **Veterinary Clinical Pathology**, v.45, n.1, p. 28-56, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/vcp.12333>. Acesso em: 09 de dez. 2020.
- BROWN, S. A. Symmetric dimethylarginine (SDMA): new biomarker of renal function in cats and dogs (2015). In: International renal interest society. Athens, USA: 2015. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com>. Acesso em: 1 jun. de 2018.
- JEPSON, R. E., *et al.* Plasma asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine, L-arginine, and nitrite/nitrate concentrations in cats with chronic kidney disease and hypertension. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, p. 317–324, 2008.
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Aparelho urinário. In: **Histologia básica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 367-389, 2013.
- 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, n. 21, p. 5751-5758, 1970.
- KIELSTEIN, J. T. *et al.* Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function: a meta-analysis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 21, p. 2446-2451, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl292>. Acesso em: 09 de dez. 2020.
- MARESCAU, B. *et al.* Guanidino compounds in serum and urine of nondialyzed patients with chronic renal insufficiency. **Metabolism**, v. 46, n. 9, p. 1024–1031, 1997. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(97\)90273-0](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(97)90273-0). Acesso em: 09 de dez. 2020.
- MC DERMOTT, J. R. Studies on the catabolism of Ng-methylarginine, Ng, Ng-dimethylarginine and Ng, Ng-dimethylarginine in the rabbit. **Biochemical Journal**, v. 154, p. 179–184,1976. Disponível em: <https://doi.org/10.1042/bj1540179>. Acesso em: 09 de dez. 2020.

- NASCIMENTO, M. R. *et al.* Conceitos e aplicabilidade dos principais biomarcadores na nefrologia veterinária: revisão de literatura. **Revista Investigação**, v. 16, n. 8, p. 37-43, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.26843/investigacao.v16i8.1863>. Acesso em: 09 de dez. 2020.
- PAEPE, D. Early recognition of feline chronic kidney disease. **European Journal of Companion Animal Practice**, v. 25, n. 3, p. 61-77, 2015.
- POLETTI, J. **Avaliação laboratorial baseada em métodos para o diagnóstico precoce da doença renal crônica em felinos domésticos**. 34 f. Monografia. (Especialização) – Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/148180>. Acesso em: 09 de dez. 2020.
- POLZIN, D. J. Insuficiência renal crônica. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.1721-1749, 2004.
- RELFORD, R.; ROBERTSON, J.; CLEMENTS, C. Symmetric dimethylarginine: improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals. **Veterinary Clinics Small Animal**, v. 46, p. 941–960, 2016. Disponível em: <https://doi.org.br/10.1016/j.cvsm.2016.06.010>. Acesso em: 09 de dez. 2020.
- RODRÍGUEZ, O. C. Estadiamento e tratamento da doença renal crônica. In: CORTADELLAS, O. **Manual de nefrologia e urologia clínica canina e felina**. São Paulo: MedVet, p.61, 2012.
- SILVA, M. O.; MARCUSSO, P. F. Estadiamento da insuficiência renal crônica em cães e gatos pela International Renal Interest Society (IRIS), o que mudou? In: SEMANA ACADÊMICA DE MEDICINA VETERINÁRIA, 13., 2017, Umuarama; JORNADA ACADÊMICA DE MEDICINA VETERINÁRIA, 9., Umuarama. **Anais...** Umuarama: CCA/UEM, p.23, 2017.
- VEADO, J. C. C.; TASSINI, L. E. S.; ROSA, D. B. S. K. Biomarcadores de injúria renal. **Enciclopédia Biosfera**, v. 13, n. 23, p. 216-241, Goiânia, 2016. Disponível em: <http://www.conhecer.org.br/enciclop/2016a/agrarias/biomarcadores.pdf>. Acesso em: 10 jun. 2018.
- VERLANDER, J. W. Fisiologia renal. In: KLEIN, B. G. **Cunningham tratado de fisiologia veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p.460-468, 2014.
- WAKIL, M. F. *et al.* Classificação em estágios da doença renal crônica em cães e gatos - Abordagem clínica, laboratorial e terapêutica. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 40, n. 10, p. 2226-2234, 2010.

Recebido: 19 de junho de 2020. Aceito: 19 de novembro de 2020.

ATIVIDADE SÉRICA DE ENZIMAS MUSCULARES em cavalos da raça *American Trotter* treinados após atividade física

Serum activity of muscle enzymes in trained Standardbred horses after physical activity

Manuella de Barros Camarotti¹, Anderson Fernando de Souza^{1*}, Kléber da Cunha Peixoto Junior², Rafael Sanchez Thomaz³, Bruna Carolina Agnello Cruz⁴, Thiago de Azevedo Noronha²

*Autor Correspondente: Anderson Fernando de Souza. Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 05508-270. E-mail: anderson.fs@usp.br

Como citar: CAMAROTTI, Manuella de Barros; SOUZA, Anderson Fernando de; JUNIOR, Kléber da Cunha Peixoto; THOMAZ, Rafael Sanchez; CRUZ, Bruna Carolina Agnello; NORONHA, Thiago de Azevedo. Atividade sérica de enzimas musculares em cavalos da raça *American Trotter* treinados após atividade física. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, São Paulo, v.18, n. 3, 2020. Doi: [10.36440/recmvz.v18i3.38124](https://doi.org/10.36440/recmvz.v18i3.38124)

Cite as: CAMAROTTI, Manuella de Barros; SOUZA, Anderson Fernando de; JUNIOR, Kléber da Cunha Peixoto; THOMAZ, Rafael Sanchez; CRUZ, Bruna Carolina Agnello; NORONHA, Thiago de Azevedo. Serum activity of muscle enzymes in trained Standardbred horses after physical activity. **Journal of Continuing Education in Animal Science of CRMV-SP**, São Paulo, v.18, n.3, 2020. Doi: [10.36440/recmvz.v18i3.38124](https://doi.org/10.36440/recmvz.v18i3.38124)

Resumo

Este estudo teve como objetivo avaliar a atividade sérica da creatinoquinase (CK), aspartato aminotransferase (AST), lactato desidrogenase (LDH) e lactato plasmático em cavalos da raça *American Trotter* após a realização de atividade física. Mensurou-se as concentrações séricas destas enzimas em dois momentos: M1 - imediatamente após o exercício, e M2 - 24 horas após o exercício. Não houveram diferenças entre os momentos para CK, AST e LDH. Para o lactato plasmático, os valores foram maiores em M1. O nível de significância foi fixado em 5%. Conclui-se que a atividade física realizada por cavalos *American Trotter*, em níveis submáximos pouco afeta a atividade sérica de enzimas musculares. O bom condicionamento físico favorece a rápida recuperação dos animais após atividades físicas de grande exigência.

Palavras-chave: Bioquímica sérica. Aspartato aminotransferase. Creatinoquinase. Lactatodesidrogenase. Lactato plasmático.

1 Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo (FMVZ-USP), São Paulo, SP, Brasil

2 Universidade Paulista (UNIP), São Paulo, SP, Brasil

3 Médico-veterinário autônomo, São Paulo, SP, Brasil

4 A2 Diagnóstico Veterinário, São Paulo, SP, Brasil



Abstract

This study aimed to evaluate the serum activity of creatine kinase (CK), aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH) and plasma lactate in Standardbred horses after performing physical activity. The serum levels of these enzymes were measured in two moments: M1 immediately after exercise, and M2 24 hours after exercise. There were no differences in CK, AST and LDH concentrations between M1 and M2. For plasma lactate, there were higher values in M1. The level of significance was set at 5%. It concludes that the physical activity performed by Standardbred horses, at submaximal levels, no affects the serum activity of muscle enzymes. Good physical conditioning favors the quick recovery of animals after demanding physical activities.

Keywords: Serum biochemistry. Aspartate aminotransferase. Creatine kinase. Lactate dehydrogenase. Plasma lactate.

Introdução

Durante a prática de atividades físicas, os diversos sistemas orgânicos dos equinos interagem entre si, em que o entendimento dessa interação e da interdependência é de extrema importância para a avaliação do potencial atlético de cada animal, bem como para o estudo da perda de rendimento dos cavalos, o que auxilia na prescrição de treinos específicos para correção e/ou melhora de limitações individuais (MCGOWAN, 2008; BALARIN *et al.*, 2005).

Devido as intensas exigências competitivas dos equinos atletas, dentre os quais os animais da raça do *American Trotter*, o estudo da fisiologia do exercício vem cada vez mais se destacando como um recurso imprescindível para o monitoramento da intensidade do treinamento e avaliação de atletas da espécie equina. Esse estudo é fundamental para promover o condicionamento físico respeitando a individualidade do animal, com isso fatores como o overtraining podem ser reduzidos, minimizando lesões na musculatura estriada esquelética (FERRAZ; ESCODRO; QUEIROZ NETO, 2007; HARRIS; MARLIN; SNOW, 1987).

Dentre as principais estratégias para a detecção e acompanhamento clínico de lesões musculares, destaca-se a avaliação da atividade das enzimas creatinoquinase (CK), lactato desidrogenase (LDH) e aspartato aminotransferase (AST) e do lactato plasmático (HURCOMBE, 2020).

Tendo em vista as alterações bioquímicas que ocorrem em consequência do exercício e a sua importância para a avaliação da intensidade do esforço físico, este trabalho foi delineado para avaliar as alterações da atividade sérica de aspartato aminotransferase (AST), creatina quinase (CK), lactato desidrogenase (LDH) e lactato sérico, em equinos da raça *American Trotter* após a realização de atividade física (Corrida de Trote).

1. Material e Métodos

Foram utilizados dez animais da raça *American Trotter*, três machos e sete fêmeas, entre quatro e 12 anos, oriundos do município de Ribeirão Pires, São Paulo, durante os meses de abril e agosto de 2015. Todos eram alimentados de forma similar, com volumosos e ração de alta qualidade, vacinados e vermifugados rotineiramente, livres de ectoparasitas e hemoparasitoses, Os animais eram submetidos regularmente a exercícios físicos com grau de intensidade semelhante, percorrendo diariamente uma distância de aproximadamente cinco quilômetros ao trote, atrelados ao sulk (Figura 1), adaptado para o treinamento.

Figura 1: Equino da raça *American Trotter* atrelado ao Sulk pronto para atividade física (Corrida de Trote)



Fonte: Camarotti *et al.* (2021).

Os animais foram atrelados e realizaram o percurso de cinco quilômetros em pista circular, plana, durante o mesmo período do dia, pelo mesmo condutor. O treino foi baseado na simulação da prova, iniciando-se pelo trote em menor velocidade, que foi aumentando gradativamente até ser atingido o ritmo máximo (velocidade média aproximada de 40 km/h). O tempo médio para realização do percurso foi de 10 minutos. Foram colhidas amostras sanguíneas por venopunção jugular externa, com o emprego de um sistema à vácuo em tubos sem anticoagulante, em dois momentos: M1 - imediatamente após o exercício e M2 - 24 horas após o exercício.

As amostras foram encaminhadas ao laboratório de análises clínicas do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Paulista, sob refrigeração, onde foram submetidas a centrifugação por cinco minutos a 3.000 rpm e o soro separado e congelado à -20°C até o momento das análises. A mensuração do lactato foi realizada logo após a colheita, utilizando-se um lactímetro portátil (Accutrend Lactate – Roche®). No laboratório as amostras sanguíneas foram descongeladas em banho maria e centrifugadas e o soro foi acondicionado em microtubos plásticos tipo Eppendorf de 1,5 ml e em seguida congelados até o momento da realização das análises. Para determinação dos valores de CK, AST e LDH foram utilizados reagentes comerciais específicos para cada enzima, por método colorimétrico em analisador bioquímico (Bio 200, Bioplus®), seguindo as especificações dos fabricantes.

As médias obtidas nos dois momentos foram comparadas com o emprego do teste T, com nível de significância de 5% (PETRIE; WATSON, 2013).

2. Resultados e Discussão

A atividade física de uma sessão de treinamento não provocou efeito mensurável sobre a concentração sérica de enzimas musculares em equinos *American Trotter*. No presente estudo foi observada uma diminuição significativa no valor sérico de lactato entre as colheitas (Tabela 1). Todavia, ambos os valores encontravam-se dentro dos valores de referência para a espécie (KANEKO; HARVEY; BRUSS, 1997), mostrando a ausência de metabolismo anaeróbio detectável. Provavelmente este fato ocorreu devido ao grau de condicionamento e/ou atividade em intensidade compatível com a capacidade metabólica dos animais (GOMES *et al.*, 2020; VERMEULEN *et al.*, 2017).

Nogueira *et al.* (2002), trabalhando com cavalos de corrida jovens em treinamento com diferentes idades (um a quatro anos), observaram diminuição nos níveis de lactato nos animais mais velhos (três a quatro anos), justamente os apresentavam maior massa muscular, devido ao maior tempo dedicado ao condicionamento físico. Já Rainger *et al.* (1994), em cavalos Puro Sangue Inglês (PSI) exercitando-se em esteira ergométrica, observaram que os animais treinados apresentaram significantes reduções na concentração de lactato durante o exercício em relação aos animais não treinados.

Harris e Snow (1992), trabalhando com cavalos PSI em esteira, notaram que o pico do lactato ocorreu ao final do exercício para todas as velocidades e que os valores basais foram atingidos após 60 minutos do término do exercício. Marlin e Nankervis (2002) destacaram que se o músculo não produzisse ácido láctico, o exercício só seria limitado às baixas e moderadas intensidades, uma vez que o lactato é essencial para aceleração, velocidade e a realização de esforços intensos.

No presente trabalho não foram observadas diferenças nas concentrações séricas de CK entre os momentos avaliados, contudo os valores registrados foram ligeiramente superiores aos considerados como de referência para a espécie (KANEKO, HARVEY; BRUSS, 1997) (Tabela 1), o que demonstra a existência de reposta muscular ao exercício, mas compatível com a intensidade aplicada. O aumento da atividade sérica da CK, pode ocorrer sem que isso caracterize injúria muscular, pois após o exercício o aumento da permeabilidade muscular para CK é proporcional a massa muscular do animal (HURCOMBE, 2020).

Toledo *et al.* (2001), ao trabalharem com cavalos PSI submetidos a exercícios em diferentes intensidades, observaram aumento da CK após exercícios moderado e intenso. Resultados semelhantes foram obtidos por Aitken *et al.* (1974) com cavalos PSI e Hunter em diferentes intensidades de exercícios, que constataram maiores valores de CK nas atividades mais intensas. A injúrias musculares são caracterizadas pela presença de valores elevados de CK, entre 1.500 e 5.000 U/L (MCEWEN; HULLAND, 1986).

Freestone *et al.* (1989) relataram que durante o regime de condicionamento, nenhum cavalo apresentou alterações graves da atividade de CK, logo, o metabolismo muscular estava normal e nenhum animal era predisposto a rabdomiólise. O mesmo autor, e ainda Valberg (2018) afirmaram que nos animais que atingem elevado grau de condicionamento físico, as concentrações séricas de CK diminuem após o exercício.

No presente trabalho, não foram encontradas diferenças para as concentrações séricas da AST entre os momentos (Tabela 1). Resultados semelhantes foram relatados por Rose, Purdue e Hensley (1977), Freestone *et al.* (1989) e McEwen e Hulland (1986). Freestone *et al.* (1989) que concordam em afirmar que os aumentos séricos significantes de AST estão mais relacionados com doença hepática. Já Harris, Marlin e Gray (1998) encontraram aumentos séricos significativos de AST, porém, em cavalos sem nenhum preparo físico. No entanto, Valberg *et al.* (1993) detectaram variações de AST em decorrência do exercício, acompanhando as variações de CK.

Tabela 1. Médias e desvios padrão da atividade sérica das enzimas creatinoquinase (CK), aspartato aminotransferase (AST), lactato desidrogenase (LDH) e lactato plasmático de dez equinos da raça *American Trotter*, treinados, após a realização de atividade física (Corrida de Trote)

Variáveis	Imediatamente após o exercício	24 horas após o exercício
Lactato (mmol/L)	3,26±1,7a	1,26±0,53b
CK (U/L)	193,38±30,28a	199,37±58,88a
AST (U/L)	234,55±33,94a	214,71±20,53a
LDH (U/L)	523,66±99,94a	528,03±60,30a

Letras minúsculas distintas na mesma linha indicam diferença estatística ($p < 0,05$).

Camorotti *et al.* (2021).

As médias encontradas para os valores de LDH não apresentaram diferenças entre os momentos considerados (Tabela 1). Toledo *et al.* (2001) também não identificaram alterações desta enzima, antes e após a atividade física em cavalos PSI. Esta enzima não é específica para lesão muscular, sendo também encontrada no fígado e em hemácias (MCKENZIE, 2014). Assim, a interpretação das atividades da LDH, assim como para AST e CK, deve levar em consideração outros indicadores bioquímicos do fígado, como sorbitol desidrogenase, glutamato desidrogenase, gama-glutamiltransferase e concentração total de bilirrubina (HURCOMBE, 2020). Outra opção é a diferenciação de suas isoenzimas, LDH1 (hemólise), LDH2 (cardíaca), LDH4 (intestinal) e LDH5 (esquelética ou hepática) (STOCKHAM; SCOTT, 2008).

Conclusão

A atividade física, em níveis submáximos, realizada por cavalos *American Trotter* treinados pouco afetou a concentração sérica de enzimas musculares. O bom condicionamento físico favorece a rápida recuperação dos animais após atividades físicas de grande exigência. &

Referências

AITKEN, M. M. *et al.* Correlations between physiological and biochemical parameters used to assess fitness in the horse. **Journal of the South Veterinary African Association**, v. 45, n. 4, p. 361-370, 1974.

BALARIN, M. R. S. *et al.* Avaliação da glicemia e da atividade sérica de aspartato aminotransferase, creatinoquinase, gama-glutamiltransferase e lactato desidrogenase em equinos puro sangue inglês (PSI) submetidos a exercícios de diferentes intensidades. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 26, n. 2, p. 211-218, 2005.

FERRAZ, G. C.; ESCODRO, P. B.; QUEIROZ NETO, A. Fisiologia do exercício equino: Ferramenta para o desempenho atlético de cavalos atletas. **Revista Brasileira de Medicina Equina**, n. 12, p. 6-8, 2007.

FREESTONE, J. F. *et al.* Exercise induced changes in creatine kinase and aspartate aminotransferase activities in the horse: Effects of conditioning, exercise tests and acepromazine. **Journal of Equine**

Veterinary Science, v. 9, n. 5, p. 275-280, 1989. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0737-0806\(89\)80090-5](https://doi.org/10.1016/S0737-0806(89)80090-5). Acesso em: 22 de jan. 2021.

GOMES, C. L. N. *et al.* Exercise training session-induced metabolic acidosis in barrel racing horses. **Ciência Rural**, v. 50, n. 5, e20180887, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20180887>. Acesso em: 22 de jan. 2021.

HARRIS, R. C.; MARLIN, D. J.; SNOW, D. H. Metabolic response to maximal exercise of 800 and 2,000 m in the thoroughbred horse. **Journal of Applied Physiology**, v. 63, p. 12-19, 1987. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/jappl.1987.63.1.12>. Acesso em: 22 de jan. 2021.

HARRIS, P.; SNOW, D. H. Plasma potassium and lactate concentrations in thoroughbred horses during exercise of varying intensity. **Equine Veterinary Journal**, v. 23, n. 3, p. 220-225, 1992. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1992.tb02819.x>. Acesso em: 22 de jan. 2021.

HARRIS, P. A.; MARLIN, D. J.; GRAY, J. Plasma aspartate aminotransferase and creatine kinase activities in thoroughbred racehorses in relation to age, sex, exercise and training. **The Veterinary Journal**, v. 155, n. 3, p. 295-304, 1998. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1090-0233\(05\)80026-7](https://doi.org/10.1016/S1090-0233(05)80026-7). Acesso em: 22 de jan. 2021.

HURCOMBE, S. D. A. Clinical pathology of the racehorse. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 36, n. 1, p. 135-145, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2019.12.004>. Acesso em: 22 de jan. 2021.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. San Diego: Academic Press, p. 932, 1997.

MARLIN, D.; K. **Equine Exercise physiology**. Blackwell Science: Oxford, p. 296, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2005.03.011>. Acesso em: 22 de jan. 2021;

MCEWEN, S. A.; HULLAND, T. J. Histochemical and morphometric evaluation of skeletal muscle from horses with exertional rhabdomyolysis (tying-up). **Veterinary Pathology**, v. 23, n. 4, p. 400-410, 1986. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/030098588602300409>. Acesso em: 22 de jan. 2021.

MCGOWAN, C. Clinical pathology in the racing horse: the role of clinical pathology in assessing fitness and performance in the racehorse. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 24, n. 2, p. 405-421, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2008.03.001>. Acesso em: 22 de jan. 2021.

MCKENZIE, E. C. Hematology and serum biochemistry of the equine athlete. In: K. HINCHCLIFF, K. W.; KANEPS, A. J.; GEOR, R. J. **Equine sports medicine and surgery**, 2. ed. Saint Louis: Saunders, p. 921-929, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4771-8.00042-9>. Acesso em: 22 de jan. 2021.

NOGUEIRA, G. P. *et al.* Serum cortisol, lactate and creatinine concentrations in Thoroughbred fillies of different ages and states of training. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 39, n. 1, p. 54-57, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-95962002000100010>. Acesso em: 22 de jan. 2021.

PETRIE, A.; WATSON, P. **Statistics for veterinary and animal science**. 3. ed. Ames, Iowa: John Wiley & Sons, 391p. 2013.

RAINER, J. E. *et al.* Blood lactate disappearance after maximal exercise in trained and detrained horses. **Research in Veterinary Science**, v. 57, p. 325-331, 1994. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0034-5288\(94\)90125-2](https://doi.org/10.1016/0034-5288(94)90125-2). Acesso em: 22 de jan. 2021.

ROSE, R. J.; PURDUE, R. A.; HENSLEY, W. Plasma biochemistry alterations in horse during an

endurance ride. **Equine Veterinary Journal**, v. 9, p. 122-126, 1977. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1977.tb04002.x>. Acesso em: 22 de jan. 2021.

STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. **Fundamentals of veterinary clinical pathology**. 2. ed. Ames, Iowa: John Wiley & Sons, p.928, 2008.

TOLEDO, P. S. *et al.* Atividade sérica de aspartato aminotransferase, creatina quinase, gama-glutamilttransferase, lactato desidrogenase e glicemia de cavalos da raça P.S.I. submetidos a exercícios de diferentes intensidades. **Revista Brasileira de Ciências Veterinárias**, v. 8, n. 2, p. 73-77, 2001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4322/rbcv.2015.217>. Acesso em: 22 de jan. 2021.

VALBERG, S. J. *et al.* Muscle histopathology and plasma aspartate aminotransferase, creatine kinase and myoglobin changes with exercise in horses with recurrent exertional rhabdomyolysis. **Equine Veterinary Journal**, v. 25, n. 1, p. 11-16, 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1993.tb02893.x>. Acesso em: 22 de jan. 2021.

VALBERG, S. J. Disorders of the Musculoskeletal System. In: REED, S. M.; BAYLY, W. M.; SELLON, D. C. **Equine Internal Medicine**. 4th ed. Saint Louis: Elsevier, p. 542–579, 2018.

VERMEULEN R. *et al.* Effects of training on equine muscle physiology and muscle adaptations in response to different training approaches. **Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift**, v. 86, n. 4, p. 224-230, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.21825/vdt.v86i4.16183>. Acesso em: 22 de jan. 2021.

Recebido: 24 de abril de 2020. Aceito: 26 de janeiro de 2021.

VIROTERAPIA ONCOLÍTICA aplicada ao tratamento do câncer em cães

Oncolytic virotherapy applied to cancer treatment in dogs

Jorge Alberto Manso Raimundo da Rocha^{1*}; Fernanda Teodoro Rios²; Marcello Fiqueredo Campos³; Yânca Bizerra Souza⁴

***Autor Correspondente:** Jorge Alberto Manso Raimundo da Rocha. Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de Sergipe, Av. Desembargador João Bosco de Andrade Lima, 560, apto 603, Bairro Atalaia, Aracaju, Sergipe. E-mail: jamrocha@yahoo.com.br

Como citar: ROCHA, Jorge Alberto Manso Raimundo da; RIOS, Fernanda Teodoro; CAMPOS, Marcello Fiqueredo; SOUZA, Yânca Bizerra. Viroterapia Oncolítica aplicada ao tratamento do câncer em cães. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, São Paulo, v.18, n. 3, 2020. Doi: [10.36440/recmvz.v18i3.38125](https://doi.org/10.36440/recmvz.v18i3.38125)

Cite as: ROCHA, Jorge Alberto Manso Raimundo da; RIOS, Fernanda Teodoro; CAMPOS, Marcello Fiqueredo; SOUZA, Yânca Bizerra. Oncolytic Virotherapy applied to cancer treatment in dogs. **Journal of Continuing Education in Animal Science of CRMV-SP**, São Paulo, v.18, n.3, 2020. Doi: [10.36440/recmvz.v18i3.38125](https://doi.org/10.36440/recmvz.v18i3.38125)

Resumo

O câncer continua a ser uma das principais causas de mortes em humanos e em cães. Os tumores de ocorrência natural em cães têm muitas similaridades biológicas com os cânceres humanos e respondem similarmente às terapias convencionais. Por isso, pode-se inferir que os protocolos clínicos adotados para os humanos poderiam ser transferidos para o tratamento de cães com câncer e que terapêuticas com êxito no tratamento de tais animais poderiam servir para o tratamento de seres humanos. A viroterapia oncolítica em cães é o objeto deste artigo de revisão.

Palavras-chave: Câncer canino. Vírus oncolíticos. Viroterapia oncolítica.

Abstract

Cancer remains a leading cause of death in humans and dogs. Naturally occurring tumors in dogs have many biological similarities to human cancers, and respond similarly to conventional therapies. Thus, it can be inferred that human clinical protocols could be transferable for the treatment of dogs with cancer and that successful therapies in the treatment of these animals could be used for the treatment of human beings. Oncolytic virotherapy in dogs is the subject of this review article.

Keywords: Dogs cancer. Oncolytic virus. Virotherapy.

Introdução

1 Professor do Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil

2 Discente da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil



A despeito dos avanços na Medicina, o câncer continua a ser uma das principais causas de mortes em humanos. O tratamento convencional do câncer baseado primariamente em quimioterapia, radioterapia e cirurgia, embora tenha aumentado a taxa de sobrevivência dos pacientes, tem a sua eficácia limitada dependendo do tipo de câncer. O câncer também é uma das principais causas de morte nos cães e apesar da carência de censos, há uma tendência de aumento de mortes por neoplasias nestes animais, em parte devido ao aumento de suas longevidades. Nos cães, os tumores malignos mais comumente diagnosticados são as neoplasias mamárias e os linfomas. Os tumores mamários caninos são os mais frequentes e representam mais de 40% de todos os tumores das cadelas (GRUNTZIG *et al.*, 2015; CATTANEO *et al.*, 2017).

A ideia de empregar um vírus para eliminar neoplasias surgiu de observações de regressões espontâneas de tumores em pacientes humanos após infecção ou vacinação viral e por mais de 100 anos estes vírus oncolíticos (VOs) vêm sendo pesquisados como agentes experimentais para a cura do câncer. Atualmente estirpes de vírus de pelo menos dez famílias estão sendo empregadas em investigações clínicas para o tratamento do câncer. Os vírus do sarampo (MV), estomatite vesicular (VSV), doença de Newcastle (NDV), herpes simplex (HSV), varíola bovina (VACV), parvovirose (PV), e mixomatose (MYXV) são alguns exemplos de VOs pesquisados na luta contra o câncer em humanos (LAWLER *et al.*, 2017; UNGERRECHTS *et al.*, 2016).

1. Mecanismo de Oncólise

A progressão de um tumor é um processo dinâmico que envolve mudanças genéticas que desencadeiam um potencial de proliferação sem limite, evasão à apoptose, capacidade aumentada de angiogênese, invasão de tecidos e metástases, e modificação de vias intracelulares de sinalização. As células tumorais apresentam alteração no seu metabolismo energético e possuem instabilidade genômica. A carcinogênese é um processo de muitas etapas, envolvendo a acumulação de anormalidades em genes supressores tumorais, tais como TP53, ATM, RB e RAS, predispondo as células cancerígenas à infecção viral. As células cancerígenas expressam fatores de crescimento tumoral e fatores de crescimento endotelial vascular e também de estimulam a produção de citocinas imunossupressoras que favorecem o estabelecimento de um microambiente tumoral favorável à progressão do câncer e à formação de metástases, pois selecionam clones celulares com imunogenicidade reduzida que escapam à vigilância do sistema imune (SI) do hospedeiro (KAUFMAN *et al.*, 2015; AUBREY *et al.*, 2016; FOUNTZILAS *et al.*, 2017).

Os VOs têm propensão natural para infectar células malignas. Esta preferência deriva de mudanças celulares ocorridas durante a oncogênese tal como na rota de sinalização do interferon (IFN). A expressão alterada de receptores nas células cancerígenas é outro defeito que facilita a infecção viral. Os VOs atacam seletivamente as células cancerígenas produzindo a lise direta das células tumorais e um aumento indireto da imunidade antitumoral do hospedeiro. Por meio destes dois mecanismos principais estes vírus melhoram os resultados da luta contra o câncer. Embora os VOs possam entrar tanto nas células cancerígenas como nas células normais, as primeiras não têm mecanismos contra infecções virais e são incapazes de se defenderem destes vírus. Os mecanismos biológicos usados pelos vírus para matar os tumores dependem de vários fatores, incluindo o vírus, a célula alvo e as rotas biológicas atingidas. Os VOs induzem formas imunogênicas de morte das células tumorais, incluindo apoptose imunogênica, necrose, piroptose e morte de célula autofágica, que ativam as respostas imunes do hospedeiro. Os VOs podem acessar as células ligando-se aos seus receptores de superfície ou pela fusão com a membrana plasmática (BARTEE *et al.*, 2016; FOUNTZILAS *et al.*, 2017; ILYINSKAYA *et al.*, 2018).

Os VOs podem estabelecer o ciclo lítico em células malignas, todavia não em células normais, explorando a fraqueza inerente da célula tumorígena. A seletividade dos VOs pelas células cancerígenas é largamente conferida por aberrações nas rotas de sinalização que

normalmente bloqueiam a replicação viral. A liberação de antígenos e outros materiais (entre eles, novas partículas virais) das células cancerígenas que morrem, ativam as células dendríticas do sistema imune possibilitando que o câncer seja reconhecido ou “visto” pelo sistema imune que desencadeia a resposta imune contra as células cancerígenas. A terapia viral pode tornar um tumor imunologicamente “frio”, não inflamado, em um tumor “quente”. A infecção viral do tumor pelos VOs e a inflamação localizada resultante aumentam as funções efetoras das células imunes infiltrantes, revertendo a supressão imune induzida pelo tumor e induzindo a geração de imunidade antitumoral. A liberação de citocinas e quimocinas de células tumorais infectadas e das células T helper infiltrantes altera a balança dos fatores pró- e anti-inflamatórios no microambiente tumoral (TME), provocando uma resposta imune potente contra o câncer (KAUFMAN *et al.*, 2015; LUNDSTROM, 2018).

2. A Viroterapia Oncolítica

Os VOs frequentemente eliminam células cancerígenas com o emprego de mecanismos distintos, o que os torna atrativos para o tratamento de pacientes com quadro de recidiva da neoplasia e/ou refratários ao tratamento convencional. O objetivo da imunoterapia com VOs é promover a resposta imune inata e adaptativa para o reconhecimento e ataque das células malignas. Em geral, o estímulo do sistema imune inato provoca respostas imunes mais efetivas, mediadas por linfócitos T e B. Como o desenvolvimento dos vasos sanguíneos é importante no crescimento do tumor, a inibição da angiogênese do tumor representa um esforço importante na terapia do câncer. A destruição aguda da rede vascular do tumor por meio da infecção das células endoteliais associadas ao tumor tem sido obtida com a administração de altas doses de VOs (BARTEE *et al.*, 2016; CATTANEO *et al.*, 2017).

A viroterapia oncolítica (VTO) requer grandes doses de partículas virais, em quantidades superiores as encontradas em vacinas (10^9 versus 10^3), com o propósito de liberação efetiva no sítio do tumor e obtenção de efeitos terapêuticos, porém os anticorpos circulantes pré-existentes podem se ligar aos VOs administrados e retirá-los de circulação, minimizando a penetração viral e diminuindo a eficácia da viroterapia. Este fenômeno é mediado principalmente por anticorpos neutralizantes, pela ativação do sistema complemento, citocinas antivirais, macrófagos e pela saída do vírus da circulação sistêmica para outros tecidos, tais como fígado e baço. Um fármaco imunossupressor como a ciclofosfamida pode ser usado para ampliar o tempo de ação dos VOs. A maioria dos VOs tem eficácia clínica limitada quando usados em monoterapia. A VTO combinada com agentes citotóxicos e/ou radioterapia tem apresentado melhores resultados, sem qualquer toxicidade adicional aparente. Um regime combinatório usando VOs de famílias diferentes pode aumentar sinergicamente a potência oncolítica, evitando respostas imunológicas anti-virais e maximizando as respostas antitumorais. Como a eliminação dos VOs pelo sistema imune do hospedeiro é um grande obstáculo à VTO, a injeção direta de VOs no tumor evita os efeitos inibitórios do TME, induzindo uma resposta imune antitumoral mais exacerbada (FOUNTZILAS *et al.*, 2017; UNGERRECHTS *et al.*, 2016).

3. Viroterapia Oncolítica Aplicada ao Tratamento de Cães

O desenvolvimento da VTO para pacientes caninos é de suma importância em Medicina Veterinária, entretanto o uso da VTO para o tratamento de cânceres em animais domésticos tem sido limitado e ainda está longe de se tornar comercialmente disponível, em contraste ao progresso atingido com o emprego da VTO em humanos. Vários estudos clínicos estão sendo realizados para avaliar a efetividade de vírus atenuados em cânceres humanos, mas os ensaios em pacientes caninos ainda são raros (GENTSCHEV *et al.*, 2014; BLOMME, 2015; MACNEILL, 2018).

Vários tipos de vírus, nativos ou recombinantes, têm sido testados para a terapia do câncer em

caninos tais como os adenovírus humano e canino, o vírus da cinomose (CDV), reovírus, o VACV e MYXV (PATIL *et al.*, 2012; GENTSCHEV *et al.*, 2014; HWANG *et al.*, 2013). Vários VOs estão sendo desenvolvidos em testes médico-veterinários com caninos e alguns para uso exclusivo em caninos (URBASIC *et al.*, 2012; ILYINSKAYA *et al.*, 2018).

Os tumores de ocorrência natural em cães apresentam muitas similaridades biológicas com os cânceres humanos e respondem similarmente às terapias convencionais, tendo mais similaridades clínicas com cânceres humanos que quaisquer outros modelos de câncer. Nos cães, as neoplasias que se desenvolvem na maioria das vezes em animais imunocompetentes apresentam recorrência, resistência às drogas e produzem metástases em sítios distantes. A carcinogênese e o comportamento biológico dos tumores em cães têm mais características em comum com humanos que com roedores de laboratório. Os mesmos genes oncogênicos e supressores de tumores contribuem para desenvolvimento de cânceres em humanos e cães (CEKANOVA *et al.*, 2014).

As maiores opções de tratamento disponíveis para cânceres caninos incluem cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hipertermia, terapia fotodinâmica e eletroquimioterapia. Apesar do progresso já alcançado no diagnóstico e tratamento do câncer canino avançado, no geral o resultado do tratamento não tem melhorado substancialmente. Assim, o desenvolvimento de novas terapias para o câncer canino avançado é uma alta prioridade e a VTO apresenta-se como uma das mais promissoras terapias para o câncer (PATIL *et al.*, 2012; ILYINSKAYA *et al.*, 2018).

Os médicos-veterinários têm uma oportunidade sem paralelo para desenvolver e avaliar terapias que podem potencialmente beneficiar os seres humanos e as espécies veterinárias. Devido às semelhanças entre as muitas neoplasias dos caninos com a sua contraparte humana, é razoável esperar que os protocolos clínicos humanos venham a ser transferidos para o tratamento dos pacientes animais com câncer e vice versa?? inclusive o uso da VTO (CEKANOVA *et al.*, 2014).

Considerações finais

Os VOs são relativamente não tóxicos e constituem uma opção de tratamento relativamente barata e efetiva contra vários tipos de cânceres observados nos cães. A próxima geração de VO, com melhor seletividade e maior citotoxicidade para tumores, combinados com terapias convencionais, poderá aumentar a contribuição da VTO para enfrentar o câncer nos cães. A VTO pode beneficiar os cães com cânceres e quanto mais VOs forem incluídos em estudos clínicos em humanos, potencialmente mais VTOs se tornarão disponíveis para uso em animais de companhia. Estas terapias devem ser avaliadas em cães com cânceres de surgimento espontâneos para obtenção das informações necessárias sobre a efetividade potencial da VTO para cânceres em humanos e para promover a saúde dos cães (KHANNA *et al.*, 2009; WITHROW *et al.*, 2010; SHOJI *et al.*, 2016).&

Referências

- O AUBREY, B.J.; STRASSER, A.; KELLY, G.L. Tumor-suppressor functions of the TP53 pathway. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v.6, 2016. Disponível em: <https://doi.org.br/10.1101/cshperspect.a026062>. Acesso em: 28 de jan. 2021.
- BARTEE, E.; BARTEE, M.Y.; BOGEN, B. *et al.* Systemic therapy with oncolytic myxoma virus cures established residual multiple myeloma in mice. **Molecular Therapy - Oncolytics**, v.3, 2016. Disponível em: <https://doi.org.br/10.1038/mto.2016.32>. Acesso em: 28 de jan. 2021.
- BLOMME, E.A.G. Veterinary oncology: translating research advances into innovative therapeutic and diagnostic options. **The Veterinary Journal**, v.205, p. 117-119, 2015. Disponível em: <https://doi.org.br/10.1016/j.tvjl.2015.06.005>. Acesso em: 28 de jan. 2021.

- CATTANEO, R.; RUSSELL, S.J. How to develop viruses into anticancer weapons. **PLoS Pathog**, v.13, n.3, 2017. Disponível em: <https://doi.org.br/10.1371/journal.ppat.1006190>. Acesso em: 28 de jan. 2021.
- CEKANOVA, M.; RATHORE, K. Animal models and therapeutic molecular targets of cancer: utility and limitations. **Drug Design. Development and Therapy**, v.8, p. 911-1922, 2014.
- FOUNTZILAS, C.; PATEL, S.; MAHALINGAM, D. Review: oncolytic virotherapy, updates and future directions. **Oncotarget**, v.8, n.60, p. 102617-102639, 2017. Disponível em: <https://doi.org.br/10.18632/oncotarget.18309>. Acesso em: 28 de jan. 2021.
- GENTSCHEV, I. *et al.* Oncolytic virotherapy of canine and feline cancer. **Viruses**, v.6, p. 2122-2137, 2014. Disponível em: <https://doi.org.br/10.3390/v6052122>. Acesso em: 28 de jan. 2021.
- GRUNTZIG, K.; GRAF, R.; HASSIG, M. *et al.* The swiss canine cancer registry: a retrospective study on the occurrence of tumours in dogs in Switzerland from 1955 to 2008. **Journal of Comparative Pathology**, v.152, p.161-71, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2015.02.005>. Acesso em: 28 de jan. 2021.
- HWANG, C.C. *et al.* Oncolytic reovirus in canine mast cell tumor. **Plos One**, v.8, p.9, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073555>. Acesso em: 28 de jan. 2021.
- ILYINSKAYA, G.V. *et al.* Oncolytic Sendai Virus Therapy of Canine Mast Cell Tumors (A Pilot Study). **Frontiers in Veterinary Science**, v.5, p. 116, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00116>. Acesso em: 28 de jan. 2021.
- KAUFMAN, H.L.; KOHLHAPP, F.J.; ZLOZA, A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. **Nature Reviews**, v, 14, p.642-662, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrd4663>. Acesso em: 28 de jan. 2021.
- KHANNA, C.; LONDON, C.; VAIL, D. *et al.* Guiding the optimal translation of new cancer treatments from canine to human cancer patients. **Clinical Cancer Research**, v. 15, n. 18, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0719>. Acesso em: 28 de jan. 2021.
- LAWLER, S.E.; SPERANZA, M.C.; CHO, C.F. Oncolytic viruses in cancer treatment - a review. **JAMA Oncol**, v.3, n.6, p.841-849, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.2064>. Acesso em: 28 de jan. 2021.
- LUNDSTROM, K. New frontiers in oncolytic viruses: optimizing and selecting for virus strains with improved efficacy. **Biologics: Targets and Therapy**, v.12, p. 43-60, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/BTT.S140114>. Acesso em: 28 de jan. 2021.
- MACNEILL, A.L.; WEISHAAR, K.M.; SÉGUIN, B.; Powers, B.E. Safety of an oncolytic myxoma virus in dogs with soft tissue sarcoma. **Viruses**, v. 10, p. 398, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v10080398>. Acesso em: 28 de jan. 2021.
- PATIL, S.S. *et al.* Onco-lytic virotherapy in veterinary medicine: current status and future prospects for canine patients. **Journal of Translational Medicine**, v. 10, p. 3, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-3>. Acesso em: 28 de jan. 2021.
- SHOJI, K.; YONEDA, M.; FUJIYUKI, T. *et al.* Development of new therapy for canine mammary cancer with recombinant measles virus. **Molecular Therapy - Oncolytics**, v. 3, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/mto.2015.22>. Acesso em: 28 de jan. 2021.
- UNGERECHTS, G.; BOSSOW, S.; LEUCHS, B. *et al.* Moving oncolytic viruses into the clinic: clinical-grade production, purification and characterization of diverse oncolytic viruses. **Molecular Therapy - Methods & Clinical Development**, v.3, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/mtm.2016.18>. Acesso em: 28 de jan. 2021.
- URBASIC, A.S.; STACY HYNES; AMY SOMRAK *et al.* Oncolysis of canine tumor cells by myxoma virus lacking the serp2 gene. **American Journal of Veterinary Research**, v.73, p. 1252-1261, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.2460/ajvr.73.8.1252>. Acesso em: 28 de jan. 2021.

WITHROW, S.J.; WILKINS, R.M. Cross talk from pets to people: translational osteosarcoma treatments. **ILAR Journal**, v. 51, p. 3, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ilar.51.3.208>. Acesso em: 28 de jan. 2021.

Recebido: 26 de junho de 2020. Aceito: 26 de janeiro de 2021.

Normas para publicação

1. Formato

As colaborações enviadas à **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia** na forma de artigos, pesquisas, nota prévia, comentários, atualizações bibliográficas, relatos de casos, notícias e informações de interesse para a classe médica-veterinária e de zootécnicos devem ser elaboradas utilizando softwares padrão IBM/PC (textos em Word).

2. Categorias

- **Revisão:** Os Artigos de Revisão tem estrutura livre, de acordo com os objetivos do(s) autor(es) e da Revista e deve apresentar avaliações críticas sistematizadas da literatura sobre determinado assunto. De preferência, a estrutura deve contemplar resumo, introdução e objetivos, as fontes consultadas, os critérios adotados, a síntese dos dados, conclusões e comentários.
- **Técnico:** Contribuição destinada a divulgar o estado da arte e da ciência em assuntos técnico-científicos que envolvam a Medicina Veterinária e Zootecnia. Trata-se de abordagem contemplando informações com o objetivo da educação continuada, uma vez que contribuições científicas com resultados de pesquisas originais devem ser publicadas em revistas especializadas e com corpo e perfil editorial específico. A estrutura é livre, devendo conter o resumo, introdução, objetivos e referências.
- **Relato de Caso:** Serão aceitos para publicação os relatos que atenderem os objetivos da educação continuada nas áreas da Medicina Veterinária e da Zootecnia. A estrutura deverá contemplar introdução, descrição do caso, discussão, conclusões e referências.
- **Ensaio:** Estudos teóricos de determinados temas apresentados sob enfoque próprio do(s) autor(es).

3. O artigo

- Os artigos devem conter título, resumo e palavras-chave no idioma original do texto do artigo e no idioma em inglês, quando este não for o idioma original.
- A pesquisa que fizer referência a estudos feitos com animais, deve, obrigatoriamente, incluir o número do processo e/ou autorização da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), exceto nos casos de procedimentos clínicos e zootécnicos.
- Os autores deverão enviar o(s) Termo(s) de Consentimento para artigos que relatem informações colhidas por meio da aplicação de questionários.

4. Fonte

Com a finalidade de tornar mais ágil o processo de diagramação da Revista, solicitamos aos colaboradores que digitem seus trabalhos em caixa alta e baixa (letras maiúsculas e minúsculas), evitando títulos e/ou intertítulos totalmente em letras maiúsculas. O tipo da fonte pode ser Times New Roman, ou similar, no tamanho 12.

5. Laudas

Os gráficos, figuras e ilustrações devem fazer parte do corpo do texto e o tamanho total do trabalho deve ficar entre 6 e 9 laudas (aproximadamente nove páginas em fonte Times New Roman 12, com espaço duplo e margens 2,5 cm). No caso dos Artigos de Revisão, em casos excepcionais, o tamanho total do trabalho poderá ser superior a nove páginas.

6. Organização

A organização dos trabalhos deve obedecer à seguinte sequência: título; resumo (no máximo 150 palavras); palavras-chave (até cinco palavras, uma linha abaixo do resumo) escritas no idioma do artigo; título em inglês; resumo em inglês; palavras-chave em inglês (até cinco palavras, uma linha abaixo do resumo em inglês), texto do artigo e referências (apenas trabalhos citados no texto).

7. Imagens

As imagens devem estar inseridas no corpo do texto e vir acompanhadas de legendas e fontes.

8. Informações do(s) Autor(es)

- Os artigos devem conter a especificação completa das instâncias a qual estão afiliados cada um dos autores. Cada instância é identificada por nomes de até três níveis hierárquicos institucionais ou programáticos e pela cidade, estado e país em que está localizada.
- Quando um autor é afiliado a mais de uma instância, cada afiliação deve ser identificada separadamente. Quando dois ou mais autores estão afiliados à mesma instância, a identificação é feita uma única vez.
- Recomenda-se que as unidades hierárquicas sejam apresentadas em ordem decrescente, por exemplo: universidade, faculdade e departamento. Os nomes das instituições e programas deverão ser apresentados, preferencialmente, por extenso e na língua original da instituição ou na versão em inglês, quando a escrita não é latina. Não incluir titulações ou mini currículos.
- O primeiro autor deverá fornecer o seu endereço completo (rua, nº, bairro, CEP, cidade, Estado, País, telefone e e-mail), sendo que este último será o canal oficial para correspondência entre autores e leitores.

Um dos autores deverá ter seu currículo cadastrado no Open Researcher and Contributor ID (Orcid), ferramenta digital gratuita de identificação que permite ao usuário armazenar e gerir informações. O sistema também contribuiu para resolver o problema de ambiguidade e das semelhanças entre nomes de autores. Desta forma, é possível encontrar mais facilmente os dados e produções de um pesquisador/autor específico.

9. Referências

As referências bibliográficas devem obedecer às normas técnicas da ABNTNBR-6023 e as citações conforme NBR 10520, sistema autor-data. Manter os títulos das referências na língua original.

10. Envio

Os trabalhos deverão ser encaminhados exclusivamente on-line, através do site www.revistamvez-crmvsp.com.br, na aba "Enviar Submissão".

11. Processo de admissão e andamento

O processo inicia-se com a submissão voluntária de pedido de avaliação por parte do(s) autor(es), por meio do envio do arquivo em formato doc. no site www.revistamvez-crmvsp.com.br, na aba, "Enviar Submissão". O autor receberá uma mensagem de confirmação de recebimento no prazo de dez dias úteis. Caso isso não ocorra, deve-se entrar em contato com a Assessoria de Comunicação do CRMV-SP pelo telefone (11) 5908-4772. O material enviado seguirá as seguintes etapas de avaliação: pré-avaliação do trabalho pelo editor do periódico, envio para o Corpo Editorial da Revista (no mínimo três) e devolutiva do artigo aos autores com as considerações dos revisores (caso haja). Se aprovado, será enviado ao primeiro autor declaração de aceite, via e-mail.

Os artigos serão publicados conforme ordem cronológica de chegada à Redação. Os autores serão comunicados sobre eventuais sugestões e recomendações oferecidas pelos revisores. O processo de revisão poderá ocorrer em até quatro meses. Se os autores precisarem apresentar uma nova versão do artigo, conforme as orientações dos revisores, o processo de admissão e revisão inicia-se novamente.

12. Direitos

As matérias enviadas para publicação não serão retribuídas financeiramente aos autores, os quais continuarão de posse dos direitos autorais referentes às mesmas. Parte ou resumo das pesquisas publicadas nesta Revista, enviadas a outros periódicos, deverão assinalar obrigatoriamente a fonte original. Quaisquer dúvidas deverão ser imediatamente comunicadas à redação pelo e-mail: comunicacao@crmvsp.gov.br.

MÉDICO VETERINÁRIO, PREPARE-SE PARA O NOVO

Já são anos contribuindo para o desenvolvimento do mercado veterinário, conectando profissionais e trazendo conteúdo técnico de altíssimo nível através de nosso congresso internacional.

Nossa contínua proximidade com o setor durante toda essa jornada nos fez entender cada vez mais seus anseios e também o que esperam de nosso evento, por isso, em 2021, a PET VET evolui novamente, redesenhada e com foco total em você, Médico Veterinário.

Você não pode ficar de fora desse grande encontro do setor, nos vemos em Agosto!



PET +vet

17-19 AGOSTO 2021

Descubra ainda mais novidades no site e acompanhe as nossas redes sociais

petvetexpo.com.br



Organização e Promoção



Parceiro de Conteúdo

