

REVISTA ESFERA ACADÊMICA SAÚDE

VOLUME 8, NÚMERO 2 - ISSN 2675-5823

REVISTA CIENTÍFICA



REVISTA ESFERA ACADÊMICA SAÚDE

Volume 8, número 2

Vitória

2023

EXPEDIENTE**Publicação Semestral****ISSN 2526-5823****Temática: Saúde****Capa*****Marketing* Faculdade Brasileira Multivix-Vitória**

Os artigos publicados nesta revista são de inteira responsabilidade de seus autores e não refletem, necessariamente, os pensamentos dos editores.

Correspondências**Coordenação de Pesquisa e Extensão Faculdade Brasileira Multivix-Vitória**

Rua José Alves, 301, Goiabeiras, Vitória/ES | 29075-080

E-mail: pesquisa.vitoria@multivix.edu.brPablo.oliveira@multivix.edu.br**FACULDADE BRASILEIRA MULTIVIX-VITÓRIA**

DIRETOR EXECUTIVO

Tadeu Antônio de Oliveira Penina

DIRETORA ACADÊMICA

Eliene Maria Gava Ferrão Penina

DIRETOR ADMINISTRATIVO E FINANCEIRO

Fernando Bom Costalonga

COORDENADOR DE PESQUISA E EXTENSÃO

Pablo Gatt

CONSELHO EDITORIAL

Alexandra Barbosa Oliveira

Karine Lourenzone de Araujo Dasilio

Michelle Moreira

Patricia de Oliveira Penina

Pablo Gatt

Ana Cristina de Oliveira Soares

Giselle de Almeida Alves

ASSESSORIA EDITORIAL

Cecília Montibeller Oliveira

Daniele Drumond Neves

Helber Barcellos Costa

Karine Lourenzone de Araujo Dasilio

Pablo Gatt

Ana Cristina de Oliveira Soares

Giselle de Almeida Alves

ASSESSORIA CIENTÍFICA

Adam Lúcio Pereira

Cecília Montibeller Oliveira Daniele

Drumond Neves

Giselle Almeida Alves

Pablo Gatt

Ana Cristina de Oliveira Soares

Giselle de Almeida Alves

APRESENTAÇÃO

A resultam em melhora da qualidade de vida de pacientes e em políticas públicas que contribuem para o progresso dos aspectos socioeconômicos e até mesmo culturais da humanidade.

Nessa perspectiva, lançamos a Revista Esfera Acadêmica Saúde, que aborda temas da saúde impactantes para a sociedade atual. Esperamos que a revista seja uma fonte de informação, bem como um meio de conhecimento profundo, com a finalidade de contribuir para a transformação da sociedade.

saúde sempre será um objeto de estudo interessante, uma vez que os avanços dessa área

Boa leitura!

Conselho Editorial
Revista Científica ESFERA ACDÊMICA SAÚDE

SUMÁRIO

ANFOTERICINA B INTRALESIONAL PARA TRATAMENTO DE ESPOROTRICOSE FELINA: RELATO DE CASO - p.07 - Bianca Marins Coimbra de Almeida Cordeiro, Layla Garcia de Souza Iansen, Mylla Costa Gastaldi, Maria Clara Viana Barroso Tramontana; Thiago Oliveira de Almeida; Vinicius Herold Dornelas e Silva; Gabriel de Carvalho Vicente

ASPECTOS RELACIONADOS A INSEMINAÇÃO ARTIFICIAL COM SÊMEN CONGELADO EQUINO: REVISÃO DE LITERATURA – p. 22 - Marcélio Leite de Oliveira, Olival Martinelli Tristão de Oliveira, Paulo Roberto Souza de Oliveira; Maria Clara Viana Barroso Tramontana; André Torres Geraldo; Adriano Lima Stelzer Bindaco; Maria Carolina Toni.

ATUALIZAÇÕES TERAPÊUTICAS NO MANEJO DO PACIENTE COM DERMATITE ATÓPICA CANINA - p.40 - Daniele Duelli Soldati, José Augusto Louzada Machado, Douglas da Silva dos Santos, Thiago Oliveira de Almeida; Maria Carolina Toni; Gabriel de Carvalho Vicente; Vinicius Herold Dornelas e Silva

IMPLICAÇÕES DE CÉLULAS CAR-T EM PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA – p. 58 - Guilherme dos Santos Elias; Helber Barcellos da Costa; Adriano Lima Stelzer Bindaco; Thiago Oliveira de Almeida; Jhuli Keli Angeli

UROLITÍASE POR ESTRUVITA EM CADELA – RELATO DE CASO – p. 87 - Clara Vitória Pícule Lole Simões, Laurita Casoti de Souza, Vítor Prates dos Santos; Maria Clara Viana Barroso Tramontana; Thiago de Oliveira Almeida; Karla Barbosa Rogrigues; Vinicius Herold Dornelas e Silva

ANFOTERICINA B INTRALESIONAL PARA TRATAMENTO DE ESPOROTRICOSE FELINA: RELATO DE CASO

Bianca Marins Coimbra de Almeida Cordeiro¹, Layla Garcia de Souza¹ Iansen, Mylla Costa Gastaldi¹, Maria Clara Viana Barroso Tramontana²; Thiago Oliveira de Almeida²; Vinicius Herold Dornelas e Silva²; Gabriel de Carvalho Vicente²

¹Acadêmicos do curso de Medicina Veterinária

²Docente Centro Universitário Multivix – Vitória

RESUMO

A esporotricose é uma micose subaguda ou crônica de distribuição mundial e caráter zoonótico, causada pelo fungo dimórfico *Sporothrix sp*, sendo as espécies *S. schenckii* e *S. brasiliensis* as mais importantes clinicamente pelo seu potencial de virulência. O tratamento convencional para esta enfermidade é realizado com o antifúngico itraconazol, podendo associá-lo com iodeto de potássio em caso de resistência ou reaparecimento de lesões, contudo, estudos recentes têm relatado a resistência do fungo frente aos medicamentos utilizados. A terapia com anfotericina B via endovenosa é empregada quando o animal é acometido nas formas pulmonar, meníngea ou quando a forma cutânea se demonstra severamente resistente, todavia essa via de aplicação é limitada pela sua alta nefrotoxicidade, sendo cada vez menos utilizada na rotina clínica. A via intralesional tem se mostrado uma alternativa adicional interessante para os casos de esporotricose refratária às drogas convencionais, pois pode ser associada à terapia com itraconazol e seus efeitos tóxicos são reduzidos. No entanto, existem poucos dados sobre a eficácia e efeitos adversos da utilização desta via. O objetivo deste trabalho é avaliar a eficácia da terapia com a anfotericina B pela via intralesional em um gato cujas lesões na região nasal não regrediram com a terapia convencional após 9 meses de tratamento.

Palavras-chave: Felinos; esporotricose; anfotericina B; resistência; tratamento.

ABSTRACT

Sporotrichosis is a subacute or chronic mycosis of worldwide distribution and zoonotic character, caused by the dimorphic fungus *Sporothrix sp*, with the species *S. schenckii* and *S. brasiliensis* being the most clinically important due to their virulence potential. Conventional treatment for this disease is carried out with the antifungal itraconazole, which can be combined with potassium iodide in case of resistance or reappearance of lesions, however, recent studies have reported the resistance of the fungus to the medications used. Therapy with intravenous amphotericin B is used when the animal is affected by the pulmonary or meningeal forms or when the cutaneous form proves to be severely resistant, however this route of application is limited by its high nephrotoxicity and is increasingly less used in clinical

routine. The intralesional route has proven to be an interesting additional alternative for cases of sporotrichosis retroactive to conventional drugs, as it can be associated with itraconazole therapy and its toxic effects are reduced. However, there is little data on the efficacy and adverse effects of using this route. The objective of this work is to evaluate the effectiveness of therapy with amphotericin B via the intralesional route in a cat whose lesions in the nasal region did not regress with conventional therapy after 9 months of treatment.

Keywords: Felines; sporotrichosis; amphotericin B; resistance; treatment.

INTRODUÇÃO

Para o presente estudo, foram realizados uma pesquisa bibliográfica e um estudo de caso quantitativo sobre a aplicação intralesional de Anfotericina B em casos de esporotricose retroativa à outras terapias, a fim de solucionar o problema da resistência do fungo *Sporothrix sp* e os efeitos colaterais presentes no tratamento convencional, objetivando a eliminação completa do fungo sem que haja danos maiores ao paciente.

Em felinos, as lesões surgem geralmente na região facial e em membros torácicos como pequenas crostas, e vão aumentando de tamanho à medida que o fungo é disseminado. Podem surgir alguns nódulos subcutâneos que progridem para úlceras (em sua maioria exsudativas e extensas), ocorrendo áreas de necrose tecidual (Little, 2016).

A esporotricose na região nasal representa a maioria dos casos refratários a tratamentos em gatos (Reis et al., 2014). Malik et al. (2004), afirmou que a região nasal dos felinos não possui riqueza de suprimento sanguíneo ou pele móvel nas proximidades para facilitar a reconstrução em procedimentos cirúrgicos, dificultando o tratamento de infecções no local, especialmente quando se trata de patógenos fúngicos.

De acordo com Gremião et al. (2011) O tratamento da enfermidade é difícil e representa um desafio à medicina felina, pois as opções terapêuticas são limitadas e podem acarretar efeitos adversos. Os iodetos, agentes antifúngicos azólicos, como o itraconazol, anfotericina B, terbinafina, terapia de calor e remoção cirúrgica das lesões são as atuais opções de tratamento disponíveis para essa patologia.

O itraconazol é um antifúngico que apresenta boa eficácia e segurança, sendo o principal fármaco utilizado para o tratamento. Todavia, a resposta clínica é insatisfatória em alguns casos nos quais a esporotricose torna-se refratária Gremião

et al. (2011). Alguns autores, como Gremião (2009) têm estudado a administração combinada de anfotericina B via intralesional, em combinação ao itraconazol oral e obtido respostas satisfatórias.

A anfotericina B é um antifúngico indicado para o tratamento de micoses sistêmicas e disseminadas em felinos, e sua principal via de aplicação é a endovenosa. Sua utilização na rotina clínica diminuiu nos últimos anos devido aos seus efeitos adversos, como a nefrotoxicidade (Filippin e Souza, 2006). A via intralesional tem sido uma maneira alternativa de utilização do fármaco, retardando a absorção da droga para a circulação sanguínea (SANTOS, 2019). Este estudo tem como objetivo avaliar a efetividade do tratamento da esporotricose através da aplicação via intralesional de anfotericina B associada ao itraconazol oral em um felino.

1. EMBASAMENTO TEÓRICO

1.1. Esporotricose

A esporotricose é uma importante infecção fúngica, subaguda a crônica, causada pelo fungo dimorfo *Sporothrix sp*, acometendo humanos e animais. As lesões costumam ser restritas a pele, tecido celular subcutâneo e vasos linfáticos adjacentes. Em casos específicos pode disseminar-se para outros órgãos ou ainda ser primariamente sistêmica, resultante da inalação de esporos (Coura, 2013).

Muitas espécies de mamíferos podem ser infectadas, incluindo cavalos, camelos, suínos, bovinos, cães e gatos (Lloret et al., 2013). Os felinos se tornaram atualmente a espécie com mais casos descritos de esporotricose, visto que a transmissão fácil entre gatos infectados se dá através de mordeduras, arranhaduras e o contato direto com as lesões (Barros et al., 2010).

O agente causador da esporotricose é o *Sporothrix schenckii*, fungo dimórfico pertencente à família Moliaceae da classe de fungos Hyphomycetes. Há duas maneiras importantes de infecção do agente micótico da esporotricose para a infecção do hospedeiro. *S. schenckii* primeiro pode se transformar em telemorfo ascomiceto que sobrevive em material vegetal vivo ou em decomposição, como folhagens, palha, espinho, solo e feno de madeira. Em segundo lugar, a capacidade de mudança para fase de levedura após entrar na pele através da punção, mordida ou arranhão e assim causar lesões locais e

sistêmicas no hospedeiro mamífero (Sharma et al., 2022).

O *Sporothrix schenckii* se torna patogênico e sobrevive em animais como resultado das habilidades dimórficas do organismo. Possui a capacidade de permanecer em forma leveduriforme a uma temperatura de 35 a 37 °C, convertendo-se para fase micelial, com ramificações e hifas septadas em uma faixa de temperatura entre 25 e 30 °C. Algumas cepas de *S. schenckii* crescem melhor em temperaturas de até 35 °C; acredita-se que essas cepas estejam presentes no desenvolvimento de lesões cutâneas fixas em humanos e animais (Welsh, 2003).

Os *S. schenckii* e *S. brasiliensis* são algumas espécies clinicamente importantes pelo potencial de virulência deste complexo. O *Sporothrix brasiliensis* vem se destacando como uma espécie emergente, devido à sua alta patogenia em animais e humanos; Além de sua associação ao Brasil por sua distribuição geográfica regional, sobretudo no Rio de Janeiro. Ademais, *S. brasiliensis* possui um percentual de prevalência de 96,9% a 100% em gatos, sendo a mesma espécie que tem sido isolada em humanos (Santos, 2019).

1.2. Epidemiologia e Transmissão

A esporotricose apresenta distribuição mundial sendo sua real prevalência desconhecida; no entanto, a doença tem sido relatada com maior frequência na América do Sul (Brasil, México, Colômbia, Peru, Guatemala), EUA, Ásia (Japão, China, Índia) e Austrália. Principalmente em regiões de clima tropical e temperado. No início do século XX um número considerável de casos foi documentado na França, entretanto, o número de casos diminuiu e a doença é vista raramente na Europa. Por outro lado, no Brasil os casos vêm aumentando progressivamente, aproximadamente 2.200 casos foram relatados entre 1998 a 2009, em humanos, o maior corte de esporotricose registrado em todo o mundo. (Sharma et al., 2022).

Na América do Sul e Central a esporotricose apresenta a micose profunda mais comum; No Brasil, é endêmica e um importante surto epidêmico afetando principalmente humanos, cães e gatos foi registrado no Rio de Janeiro. Acredita-se que muitos humanos tenham sido infectados através de gatos, mesmo gatos considerados saudáveis que estiveram em contato com gatos infectados pelo fungo, podem apresentar risco; já que suas amostras orais testaram positivo para cultura. A maioria das infecções ocorre quando o fungo é inoculado em uma mordida ou arranhão de um gato infectado, podendo ser isolado de unhas e lesões cutâneas, mas

também, importante, das cavidades oral e nasal (Lloret et al., 2013). A transmissão de esporotricose em felinos ocorre através de gatos que são expostos ao *S. schenckii*, via contaminação da ferida ou a penetração de corpos estranhos (Welsh, 2003).

1.3. Clínica Felina

Os gatos são os animais mais suscetíveis à infecção por *S. schenckii*, e a evolução da doença pode ser grave, o que dificilmente ocorre em outras espécies. Devido seu comportamento, observa-se maior prevalência da doença em felinos adultos e sexualmente intactos. Os sinais nos felinos abrangem desde uma infecção subclínica e lesão cutânea solitária com regressão espontânea até formas mais sistêmicas fatais, em decorrência da disseminação hematogênica.

Na forma clínica, apresentam lesões cutâneas e em mucosas conjuntival, nasal, bucal e/ou genital. Além de apresentarem nódulos e úlceras da pele e mucosas, pode-se observar ocorrência de linfagite, linfadenite regional e zonas extensas de necrose expondo ossos e músculos. As partes que são mais acometidas na maioria das vezes são cabeça, nariz, orelhas, caudas e membros posteriores (Greene et al., 2015).

Entre os gatos, as formas linfocutânea e localizada são as mais comuns e importantes para a transmissão zoonótica. Quando a forma cutânea não é tratada, pode progredir para a forma linfocutânea, caracterizada por nódulos cutâneos que evoluem para úlceras drenantes que acometem a pele, o subcutâneo, os linfáticos regionais e os linfonodos. Os pulmões e o fígado são os principais locais de disseminação do fungo (Welsh et al., 2003).

Nos gatos as lesões cutâneas incluem feridas perfurantes sem cicatrização, abscessos, celulite, nódulos com crostas, ulcerações, tratos respiratórios purulentos e, às vezes, necrose tecidual. As lesões geralmente ocorrem na cabeça, na porção distal dos membros ou na base da cauda. Devido ao hábito fastidioso de limpeza, os gatos podem se auto inocular (Santos et al., 2017).

1.4. Aspectos zoonóticos

A transmissão de animais para humanos, tem sido associada a gatos infectados, por conta do grande número de microrganismos encontrados em tecidos, exsudatos e fezes de felinos contaminados, o maior risco de contaminações é em

veterinários, estudantes de veterinária, técnicos de veterinária e donos de gato infectados (Muller et al., 2013).

Na medicina humana, os médicos consideram a esporotricose uma doença ambiental, é frequentemente observada em jardineiros e pode se desenvolver através de uma picada de espinho no dedo, por isso que a esporotricose é comumente conhecida como doença dos cultivadores de rosas; após a inoculação do fungo por meio da picada, uma pústula se desenvolve e úlcera; a infecção invade o sistema linfático e sobe pelo braço, resultando então em uma cadeia de úlceras cutâneas (Welsh 2003).

A esporotricose que mais afeta os humanos é a neolinfática cutânea. Lesão primária que pode ser pústula, nódulo, abscesso ou crescimento verrucoso que se desenvolve no local da lesão, essa lesão por vezes é dolorosa, e a maioria delas ocorre nas extremidades, como dedos, mãos, pés ou até mesmo na face. As lesões secundárias atingem as áreas próximas aos vasos linfáticos, a forma cutânea é a mais comum (Muller et al., 2013).

Os médicos e dermatologistas humanos podem confundir lesões de esporotricose com outras feridas, com isso, erros de diagnósticos e dificuldade de tratamento de infecções fúngicas reforçar aos médicos e veterinários a importância da avaliação diagnóstica adequada quando o paciente apresentar lesões cutâneas (Welsh, 2003).

1.5. Tratamento

Segundo Jericó (2019), o tratamento mais usado para esporotricose nos pequenos animais, é o itraconazol, via oral, na dose de 10mg/kg/dia, e deve ser administrado continuamente 30 dias após cura clínica. Já de acordo com Sharma et al. (2022), o itraconazol é eficaz e bem tolerado nas doses de 100 a 200mg por dia. Apesar de ter um alto custo, esse medicamento se tornou o tratamento de escolha para esporotricose cutânea e osteoarticular com as taxas de sucesso que variam de 90 a 100%.

O iodeto de potássio também pode ser uma alternativa, porém ainda permanece pouco compreendido, mas é notável que seu efeito terapêutico é mediado pela modulação da resposta inflamatória ou pelo aumento do mecanismo da defesa imune (Reis et al., 2012).

O itraconazol é contraindicado para animais com doença ou insuficiência

hepática, mas não requer modificações de dosagem no caso do animal insuficiente renal. Não é indicado em fêmeas gestantes ou lactantes, além de prolongar efeitos e aumentar a toxicidade dos benzodiazepínicos quando administrados juntos (Muller 2013). Conforme afirmou Sharma (2022) apesar do itraconazol ser a medicação mais indicada, dor epigástrica, náusea, edema periférico, hipertrigliceridemia ou hipercolesterolemia e testes de função hepáticas anormais, são efeitos colaterais mais comuns deste tratamento, além do resultado ser imprevisível.

A Anfotericina B é um antifúngico polieno, derivado do actinomiceto *Streptomyces nodosus* (Filippin e Souza, 2006). Foi o primeiro fármaco antifúngico aprovado pela FDA – U.S Food and Drug Administration, em 1965 (Wu, 1994). Sua atividade é máxima quando o pH está entre 6,0 e 7,5, e dependendo da sua concentração e da susceptibilidade do patógeno pode ter ação fungistática ou fungicida. Este antifúngico compõe o tratamento de escolha para diversas doenças causadas por fungos, como candidíase, aspergilose, histoplasmose, paracoccidiomicose, criptococose, fusariose e blastomicose (Filippin e Souza, 2006). No tratamento da esporotricose, é empregada quando o animal é acometido nas formas pulmonar, meníngea ou quando a forma cutânea se demonstra severamente resistente (Sharma et al., 2022).

O mecanismo de ação se dá pela ligação ao ergosterol, esteroide constituinte exclusivamente da membrana plasmática dos fungos, alterando a permeabilidade celular e formando poros, possibilitando o escape de íons e metabólitos, levando à morte celular. A aplicação via intravenosa do fármaco é a mais comum, porém tem sido cada vez menos indicada devido à alta quantidade de efeitos tóxicos no organismo. Embora a anfotericina tenha maior afinidade pelo ergosterol, ela também possui a capacidade de ligar-se ao colesterol e outros constituintes da membrana celular dos mamíferos (Filippin e Souza, 2006). Alguns dos efeitos mais comuns encontrados durante a terapia com aplicação intravenosa são hipomagnesemia, hipocalcemia, anemia normocítica normocrômica regenerativa e nefrotoxicidade (Sharma et al., 2022).

Estudos recentes relatam o uso da Anfotericina B aplicada de forma intralesional para o tratamento de felinos com esporotricose cutânea resistente, como uma maneira de melhorar a eficiência local do fármaco associada a menores efeitos tóxicos sistêmicos (Gremião et al., 2009), devido a absorção do fármaco para a corrente sanguínea ser gradual, evitando atingir níveis séricos elevados e

possibilitando a utilização de doses mais elevadas que as utilizadas pela terapia feita na via intravenosa (Santos, 2019).

De acordo com Gremião et al. (2009), a anfotericina B deve estar diluída em 10ml de água destilada (5mg/ml) e infiltrada diretamente na lesão com uma agulha descartável de 0,38x13mm e seringa descartável de insulina até o intumescimento da região. Neste mesmo estudo, foi observado que a cada aplicação a quantidade necessária do fármaco diminuía, indicando que a lesão se tornava menor. A duração média do tratamento varia de acordo com o tamanho de cada lesão, porém o indicado é que haja aplicações seriadas de anfotericina B nas lesões até que elas regridam completamente.

2. RELATO DE CASO

2.1. Identificação e anamnese

No dia 29 de novembro de 2021, foi levada à clínica Vet Medical Center, localizada na cidade de Vitória (ES), uma gata recentemente resgatada das ruas, sem raça definida, não castrada, com aproximadamente 6 meses de idade, pesando 2,7kg, na qual apresentava lesões ulceradas e exsudativas na região facial.

Como o animal foi resgatado diretamente da rua, não foi possível obter um histórico fidedigno sobre suas condições de saúde, tempo desde o surgimento e evolução das feridas e a forma como surgiram. Porém, a atual tutora relatou que o animal vivia em condições precárias, convivia com outros gatos inteiros e apresentava prurido intenso na região facial.

2.2. Exames físico geral e complementares

No exame físico geral, a paciente apresentou normotermia, normocardia, eupneia, mucosas normocoradas, desidratação moderada (entre 5 e 8%) e apenas os linfonodos submandibulares apresentavam-se reativos. A palpação abdominal foi realizada sem desconforto, e não indicou nenhuma organomegalia.

Durante o exame físico da pele, foram verificadas diversas lesões de pequeno diâmetro (0,5 a 1cm) e formato circunscrito na região facial, apresentando característica ulcerativa, sanguinolenta e pruriginosa.

No primeiro momento, foi realizado o teste rápido para FIV e FeLV e coletado material das lesões para citologia pela técnica de decalque, que consiste em pressionar uma lâmina contra a lesão a fim de obter a celularidade presente no local.

2.4. Diagnóstico e Tratamento

O teste rápido de FIV e FeLV deu resultado negativo para os dois vírus, e a citologia deu o diagnóstico positivo para o fungo *Sporothrix sp.* Foi prescrito para o animal o antifúngico Itraconazol oral, na dose de 100mg – 1 cápsula, SID, durante 90 dias.

2.5. Evolução

Após o início da terapia para a esporotricose, as lesões faciais do paciente regrediram completamente, com exceção das lesões no plano nasal, que permaneceram ulceradas e exsudativas.

Ao realizar a reavaliação, em 04 de abril de 2022, optou-se pela coleta de material das lesões para cultura fúngica, que em 30 dias deu positiva para o fungo. Dessa forma, foi introduzido o Iodeto de Potássio, na dose de 19,5mg, SID, por 30 dias, para ser oferecido em combinação com o Itraconazol, que seria reinserido na mesma dose anterior, e posterior retorno para reavaliação.

2.6. Efeitos adversos da terapia convencional

A tutora retornou com o paciente à clínica no dia 20 de julho de 2022 com a queixa de vômitos constantes e fezes esverdeadas. Foram realizados os exames sanguíneos de hemograma, leucograma e bioquímica sérica e uma ultrassonografia. O hemograma demonstrou resultados anormais compatíveis com quadro de desidratação, enquanto o leucograma demonstrou linfopenia ($979/\text{mm}^3$) e eosinofilia ($2356/\text{mm}^3$), e a bioquímica sérica apresentou todos os valores normais.

Já na ultrassonografia, foi constatado que o fígado do paciente estava com dimensões aumentadas, bordos arredondados, ecogenicidade aumentada e com atenuação posterior de feixe sonoro, alterações sugestivas de colangiohepatite crônica ou esteatose hepática. O quadro abaixo descreve os medicamentos prescritos ao tratamento:

Quadro 1: Medicamentos de suporte prescritos após o retorno do paciente.

Fármaco	Dose	Veze ao dia	Tempo
Cerenia® (Maropitant) 16mg	½ comprimido	SID	8 dias
Ácido Ursodesoxicólico 20mg	1 cápsula	SID	30 dias
Vitamina E 50UI	1 cápsula	SID	30 dias
Taurina 250mg	1 cápsula	SID	30 dias

Fonte: Elaborado pelos autores.

Ao realizar novo retorno, a tutora relatou que o animal estava vomitando esporadicamente e as fezes estavam com coloração e consistência normais, porém as lesões no plano nasal ainda não haviam regredido completamente (Figura 1). Foi optado, então, por um novo direcionamento no tratamento, iniciando com uma coleta de material das lesões para biópsia e aplicação intralesional de anfotericina B.

Figura 1: Paciente com lesões remanescentes de esporotricose na região nasal após 9 meses do início do tratamento.



Fonte: Acervo pessoal.

2.7. Biópsia e aplicação intralesional de Anfotericina B

No dia 10 de agosto de 2022, o paciente foi levado à clínica para realização de biópsia da região nasal e aplicação intralesional de anfotericina B (Figura 2). Para realização do procedimento, o animal foi devidamente sedado utilizando propofol (5mg/kg dose-dependente) e butorfanol (dose 0,2mg/kg), além de aplicação local de lidocaína 2%. A biópsia do local foi realizada com uma lâmina de bisturi, retirando uma pequena amostra da lesão.

Já a anfotericina B utilizada foi em pó liofilizável (50mg) diluída com 10mL de água estéril para injetáveis. Sua aplicação foi feita através de uma agulha hipodérmica descartável de 0,38x13mm e seringa de insulina descartável de 1mL, injetando aproximadamente 0,1mL por ferida ou até ocorrer seu intumescimento, seguida de retirada da agulha e recolocação em outra lesão, repetindo o procedimento até que

todas as lesões fossem preenchidas.

Figura 2: Aplicação intralesional de anfotericina B no plano nasal, em paciente devidamente sedado.



Fonte: Acervo pessoal.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra coletada foi encaminhada para exame histopatológico, que concluiu que a lesão seria apenas dermatite ulcerativa crônica séptica micótica, ou seja, o tecido das lesões estava inflamado e com aspecto ulcerado devido ao acometimento crônico do fungo. Após 30 dias da aplicação intralesional de anfotericina B, o animal retornou à clínica para reavaliação das lesões, que regrediram completamente de tamanho (Figura 3). Dessa forma, optou-se por não realizar novas aplicações, visto que seriam necessárias somente se as lesões permanecessem abertas.

Figura 03: Aspecto das lesões, completamente fechadas após 30 dias de aplicação intralésional de anfotericina B.



Fonte: Acervo pessoal.

A infecção pelo fungo *Sporothrix schenckii* é normalmente limitada aos tecidos cutâneo e subcutâneo, e em casos raros, pode ser apresentada de forma disseminada (Schubach et al., 2004). O felino relatado no presente trabalho apresentava apenas a forma superficial da doença, sem o acometimento sistêmico, sendo menos invasiva a terapia necessária para a eliminação do fungo.

De acordo com Lloret et al. (2013), o tratamento com itraconazol é potencialmente hepatotóxico para felinos, e hepatopatias podem ocorrer durante o tratamento com o fármaco e, por isso, é recomendada a avaliação mensal das enzimas hepáticas para permitir a continuidade da administração do antifúngico. Além disso, Gremião et al., (2014) afirma que distúrbios gastrointestinais podem ocorrer com maior facilidade nesta espécie.

O iodeto de Potássio tem sido utilizado quando o itraconazol não é eficiente, porém, não existem diretrizes ou recomendações exatas com relação a doses e tempo de administração. Alguns efeitos colaterais do fármaco incluem linfadenopatia, eosinofilia e edemas pulmonares (Sharma et al., 2022). Segundo Lloret et al. (2013), efeitos hepatotóxicos são mais prováveis de ocorrerem com o uso da solução de iodeto de potássio.

No presente relato, o animal apresentou sintomas gastrointestinais de diarreia e fezes esverdeadas após a administração dos medicamentos em combinação. Além disso, eosinofilia e alterações na morfologia hepática foram visualizadas, indicando acometimento do órgão. Optou-se pelo oferecimento de medicamentos de suporte, afim de diminuir os efeitos colaterais e possibilitar a continuidade do tratamento, contudo, monitorando o possível surgimento de novos sinais clínicos, ou agravamento destes.

O estudo descrito apresentou a administração intralesional de anfotericina B quando o tratamento convencional se demonstrou insatisfatório. As lesões refratárias eram localizadas na região nasal, que de acordo com Malik et al. (2004), não possui alto suprimento sanguíneo ou pele móvel adjacente, dificultando a cicatrização no local. A escolha da via intralesional de Anfotericina B está associada às altas concentrações teciduais e poucos efeitos adversos, aumentando a eficiência local do fármaco (Gremião et al., 2009) e reduzindo o tempo de tratamento (Gremião, 2011).

A concentração ideal para aplicação local ainda é desconhecida, todavia, neste relato foi utilizada a concentração de 5mg/mL, a mesma utilizada no estudo de Gremião et al. (2009), e infiltrada a quantidade necessária para ocorrer o intumescimento do local, sendo aproximadamente 0,1mL de solução diluída para cada lesão.

Alguns casos, como Gremião et al. (2011) relataram a ocorrência de edema e formação de abscesso estéril no local da aplicação, pois soluções concentradas desta droga promovem irritação tecidual, sendo uma desvantagem da administração intralesional. Outra desvantagem seria relacionada ao manejo, pois dependendo do local acometido o animal necessitará de sedação para o procedimento, como neste caso, que foi na região nasal. Neste relato, uma aplicação foi suficiente para obter a cicatrização total das feridas, diminuindo assim a predisposição para tais efeitos adversos e a necessidade de sedação do paciente.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo confirmou a efetividade da aplicação intralesional de anfotericina B, como relatado por outros autores. Torna-se uma alternativa promissora para o tratamento de esporotricose felina quando o fungo é refratário ao tratamento convencional, pois observa-se maior efeito local e menores concentrações na corrente sanguínea, evitando que haja toxicidade induzida pelo fármaco. Existe a possibilidade da realização semanal de aplicações da anfotericina B pela via intralesional, o que pode ser uma boa alternativa quando o animal não pode receber a dose oral de antifúngicos.

Ainda são necessárias novas diretrizes com relação ao uso correto do fármaco por

essa via, sua dose segura e a média ideal de aplicações, bem como estudos sobre os efeitos adversos que pode acarretar aos animais, porém esta terapia representa uma alternativa útil e de boa acessibilidade frente aos desafios da patologia.

REFERÊNCIAS

- BARROS, MB., SCHUBACH, TP., COLL, JO., GREMIÃO, ID., WANKE, B., SCHUBACH, A. **Esporotricose: a evolução e os desafios de uma epidemia**. Rev. Panam Salud Publica, Vol. 27(6). P 455-460. 2010. Disponível em <https://scielosp.org/article/rpsp/2010.v27n6/455-460/pt/>. Acesso em 05 de novembro de 2022.
- FILIPPIN, Fabíola Branco e Souza, Liliete Canes. **Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas [online]. vol. 42, n. 2, abr./jun., 2006, pp. 167-194. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322006000200003>. Acesso em 22 de outubro de 2022.
- GREENE, Craig E. **Doenças Infecciosas em Cães e Gatos**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2015. E-book. ISBN 978-85-277-2725-9. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2725-9/>. Acesso em: 10 nov. 2022.
- GREMIÃO IDF., MENEZES RC., SCHUBACH TMP., FIGUEIREDO ABF., CAVALCANTI MCH., PEREIRA SA. **Feline sporotrichosis: Epidemiological and clinical aspects**. Medical mycology. Vol 00(0). P. 1-7. Dec, 2014. Disponível em <https://doi.org/10.1093/mmy/myu061>. Acesso em 23 de outubro de 2022.
- GREMIÃO IDF, Schubach TMP, Pereira SA, Rodrigues AM, Chaves AR, Barros MBL. **Intralesional amphotericin B in a cat with refractory localised sporotrichosis**. Journal of Composite Materials. 2009;11(8):3733-3742. doi:10.1177/0021998317692659. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1016/j.jfms.2009.01.012>. Acesso em 23 de outubro de 2022.
- GREMIÃO, I.D.F., SCHUBACH, S.A.P., RODRIGUES, A.M., HONSE, C.O., BARROS, M.B.L. **Treatment of refractory feline sporotrichosis with a combination of intralesional amphotericin B and oral itraconazole**. Australian Veterinary Journal. Vol. 89(9). P. 346-351. Sep 2011. Disponível em <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2011.00804.x>. Acesso em 06 de novembro de 2022.
- HLINICA, Keith A. **Dermatologia De Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2018. E-book. ISBN 9788595151628. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595151628/>. Acesso em: 10 nov. 2022.
- JERICÓ, Márcia M.; KOGIKA, Márcia M.; NETO, João Pedro de A. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos 2 Vol**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2014. E- book. ISBN 978-85-277-2667-2. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2667-2/>. Acesso em: 10 nov. 2022.
- KESTER, M., KARPA, K. D., & VRANA, K. E. **Treatment of Infectious Diseases**. Elsevier's Integrated Review Pharmacology, 41-78. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-07445-2.00004-5>. Acesso em 23 de outubro de 2022.
- LITTLE, Susan E. **O Gato - Medicina Interna**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2016. E-book. ISBN 9788527729468. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527729468/>. Acesso em: 09 nov.

2022.

LLORET, A., HARTMANN, K., PENNISI, M. G., FERRER, L. ADDIE, D. ... HORZINEK, M. C. **Sporotrichosis in cats – ABCD guidelines on prevention and management.** Journal of Feline Medicine and Surgery. Vol 15, P. 619-623.2013. DOI 10.1177/1098612X13489225. Disponível em

<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1098612X13489225> Acesso em 23 de outubro de 2022.

MALIK, R., Vogelnest, L., O'Brien, C. R., White, J., Hawke, C., Wigney, D. I., ... Norris, J. M. (2004). **Infections and some other conditions affecting the skin and subcutis of the naso-ocular region of cats—Clinical experience 1987–2003.**

Journal of Feline Medicine and Surgery, 6(6), 383– 390. doi:10.1016/j.jfms.2004.02.001. Disponível em

<https://doi.org/10.1016/j.jfms.2004.02.001>. Acesso em 06 de novembro de 2022.

MILLER, W H; GRIFFIN, C E; CAMPBELL, K L. **Muller and Kirk's Small Animal Dermatology.** Elsevier, 7ed. P. 948p. 2013.

REIS, E.G., GREMIÃO, I. D. F., KITADA, A. A. B., ROCHA, R. F. D. B., CASTRO, V. S. P., BARROS, M. B. L., MENEZES, R. C., PEREIRA, S. A., SCHUBACH, T. M. P. **Potassium iodide capsule treatment of feline sporotrichosis.** Journal of Feline Medicine and Surgery. 14(6) 399-404. DOI 10.1177/1098612X12441317. Disponível em: <http://jfm.sagepub.com/content/14/6/399>. Acesso em 06 de novembro de 2022.

SANTOS, Carla Regina Gomes Rodrigues. **Uso de anfotericina b intralesional ou subcutânea associada ao itraconazol oral para o tratamento da esporotricose felina.** 2019. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária, Ciências Clínicas).

Instituto de Veterinária, Departamento de Medicina e Cirurgia Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, Rio de Janeiro, 2019.

SANTOS, Renato de L.; ALESSI, Antonio C. **Patologia Veterinária, 2ª edição.** Riode Janeiro: Grupo GEN, 2016. E-book. ISBN 9788527729253. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527729253/>. Acesso em: 10 nov. 2022.

SHARMA, B., Sharma, A.K. & Sharma, U. **Sporotrichosis: a Comprehensive Review on Recent Drug-Based Therapeutics and Management.** *Curr Derm Rep* 11, 110–119 (2022). Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13671-022-00358-5>.

Acesso em 21 de outubro de 2022.

SCHUBACH, T. M. P., SCHUBACH, A., OKAMOTO, T., BARROS, M. B. L., FIGUEIREDO, F. B., CUZZI, T., ... WANKE, B. **Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998–2001).** Journal of the American Veterinary Medical Association, 224(10), 1623–1629. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.2460/javma.2004.224.1623>. Acesso em 06 de novembro de 2022.

WELSH, Ronald D. **Sporotrichosis – Zoonosis update.** Journal of the American Veterinary Medical Association, vol. 223, N. 8. P. 1123-1126. Oct 15, 2003. DOI: 10.2460/javma.2003.223.1123. Disponível em:

<https://avmajournals.avma.org/view/journals/javma/223/8/javma.2003.223.1123.xml>.

Acesso em 21 de outubro de 2022.

WU, T. C. (1994). **On the Development of Antifungal Agents: Perspective of the U.S. Food and Drug Administration.** Clinical Infectious Diseases, 19(Supplement_1), S54–S58. Disponível em: https://doi.org/10.1093/clinids/19.supplement_1.s54. Acesso em 23 de outubro de 2022.

ASPECTOS RELACIONADOS A INSEMINAÇÃO ARTIFICIAL COM SÊMEN CONGELADO EQUINO: REVISÃO DE LITERATURA

Marcélio Leite de Oliveira¹, Olival Martinelli Tristão de Oliveira¹, Paulo Roberto Souza de Oliveira¹; Maria Clara Viana Barroso Tramontana²; André Torres Geraldo²; Adriano Lima Stelzer Bindaco²; Maria Carolina Toni².

¹Acadêmicos do curso de Medicina Veterinária

² Docente Centro Universitário Multivix – Vitória

RESUMO

Atualmente, as biotécnicas da reprodução vêm crescendo e se destacando no mercado equino, principalmente em busca da melhoria de eficiência reprodutiva com os diferentes tipos de sêmen, sobressaindo-se o congelado diante das suas vantagens como a exemplo o rompimento das barreiras geográficas e disseminação da genética. O objetivo dessa revisão foi discutir os critérios de seleção de éguas e garanhões, especialmente a utilização desse tipo de sêmen nos processos de inseminação artificial (IA) e os fatores relevantes para o seu sucesso com a utilização de sêmen equino congelado, dentre eles o número total de espermatozoides por dose inseminante, o número de inseminações realizadas por estro, a técnica utilizada para a deposição do sêmen, o momento ideal para a inseminação, bem como nuances relacionados a características fisiológicas das éguas, como, por exemplo, a suscetibilidade a endometrite pós cobertura/inseminação. A metodologia empregada foi a revisão bibliográfica, realizada em artigos publicados nas bases de dados da Scielo, BVS, PUBVET e Science Direct. Verificou-se que uma dose mínima recomendada para inseminação artificial convencional no corpo do útero com sêmen congelado foi estabelecida em 250×10^6 espermatozoides com motilidade progressiva, porém essa concentração espermática dependerá das individualidades de cada garanhão e, especialmente, do local de deposição seminal. Em suma, a biotécnica de inseminação artificial com sêmen congelado será determinada com base em diversos aspectos, dentre eles o status da égua a ser inseminada e a fertilidade do sêmen congelado.

Palavras-chave: Fertilidade. Inseminação. Sêmen. Congelado. Equinos.

ABSTRACT

Currently, reproductive biotechniques have been growing and standing out in the equine market, mainly in search of improving reproductive efficiency with different types of semen, with frozen semen standing out given its advantages, such as the breaking of geographical barriers and the dissemination of genetics. The objective of this review was to discuss the selection criteria for mares and stallions, especially the use of this type of semen in artificial insemination (AI) processes and the relevant factors for its success with the use of frozen

equine semen, including the number total sperm per insemination dose, the number of inseminations performed per estrus, the technique used for semen deposition, the ideal time for insemination, as well as nuances related to physiological characteristics of mares, such as, for example, susceptibility to endometritis post mating/insemination. The methodology used was a bibliographic review, carried out on articles published in the Scielo, VHL, PUBVET and Science Direct databases. It was found that a minimum recommended dose for conventional artificial insemination in the body of the uterus with frozen semen was established at 250×10^6 spermatozoa with progressive motility, however this sperm concentration will depend on the individualities of each stallion and, especially, on the site of seminal deposition. In short, the biotechnique of artificial insemination with frozen semen will be determined based on several aspects, including the status of the mare to be inseminated and the fertility of the frozen semen. Keywords: Fertility. Insemination. Semen. Frozen. Equines.

INTRODUÇÃO

A fertilidade consiste na capacidade de machos e fêmeas produzirem descendentes, nascidos de um óvulo ou depois de levar uma gestação a termo. A espécie equina foi considerada por muito tempo como a de menor fertilidade entre as espécies domésticas, o que foi atribuído a características de seleção e problemas relacionados ao manejo reprodutivo. Contudo, com a utilização de biotecnologias de reprodução como a Inseminação Artificial, tem possibilitado melhor aproveitamento dos animais, bem como êxito no processo reprodutivo (BARBOSA et al., 2017). É uma técnica singular muito utilizada visando o melhoramento genético dos animais, já que um reprodutor selecionado pode ser utilizado para inseminação de várias fêmeas anualmente (HAFEZ, HAFEZ, 2004).

Durante a reprodução natural, um garanhão depositará milhões de espermatozoides dentro do ambiente intrauterino da égua (ZIRKIN; PAPADOPOULOS, 2018). Entre essa população, há uma ampla gama de espermatozoides viáveis, o que representa a capacidade do sêmen de fertilizar um ovócito e produzir descendentes (EVANS et al., 2014). Embora alguma variação na morfologia e fisiologia do esperma entre indivíduos da mesma espécie ou dentro de uma ejaculação não afete os desfechos de fertilização e desenvolvimento de embriões, alguns parâmetros estão correlacionados com os resultados de fertilização, desenvolvimento de embriões e prenhez.

Nas últimas décadas, houve avanços nos programas de inseminação com sêmen congelado em equinos. Em geral, os garanhões que são utilizados em programas de

inseminação artificial com sêmen congelado não são selecionados por sua eficiência reprodutiva, mas por seu mérito genético, desempenho individual e outras variáveis de mercado, o que cria um grande desafio para a obtenção de índices reprodutivos satisfatórios (BARRANDEGUY; THIRY, 2012). No entanto, avanços importantes foram feitos nessa biotécnica, que permitem compensar certas situações de mau prognóstico. Entre eles estão o cateter flexível para inseminação profunda na ponta do corno uterino, sem influência na reação inflamatória uterina (ALVES et al, 2017), o uso de análogos de GnRH (Hormônio Liberador de Gonodrofinas) e HCG (Gonodrofina Coriônica Humana) para indução da ovulação (FARIAS et al, 2016), melhorias nos métodos de seleção e concentração de espermatozoides, métodos de congelamento e entre outros (MOORE; HASLER, 2017).

A utilização de sêmen congelado para a inseminação de éguas oferece algumas vantagens ao médico veterinário e proprietário em relação ao sêmen refrigerado, tais como: (a) os garanhões podem ser coletados em uma época específica do ano, sem a necessidade de adequá-lo às demandas do ciclo reprodutivo da égua, permitindo-lhe assim um desempenho melhor esportivo; (b) o sêmen de garanhões que, por algum motivo perca a qualidade, ou mesmo de animais que vieram a óbito e tiveram seu sêmen congelado e preservado; (c) o sêmen pode ser mantido congelado por tempo indeterminado no botijão de nitrogênio no Haras, além de permitir a importação de sêmen de garanhões de diversos continentes; (d) há menos desperdício de sêmen, pois todo o ejaculado pode ser processado na forma de doses inseminantes (CASTRO et al., 2017).

Apesar dos avanços a inseminação com sêmen congelado, apesar de emergente, ainda não substituiu a realizada com sêmen fresco ou refrigerado na produção equina diante as taxas de prenhez reduzidas de alguns garanhões, bem como as nuances relacionadas ao processamento do sêmen congelado, além das características e diversas técnicas e estratégias de inseminação utilizadas por veterinários e centros de criação de equinos (AURICH et al, 2020).

Além disso, percebe-se a maior fragilidade do sêmen congelado, o que remete a redução de sua longevidade, devido alterações na "capacitação" do espermatozoide durante o processo de congelamento/descongelamento, o que implica na redução da fertilidade em comparação a outras técnicas, como a utilização e sêmen congelado ou resfriado. Essa redução, que ocorre posteriormente ao congelamento e descongelamento do sêmen, está relacionada aos danos sofridos pelas células, que

são afetadas principalmente em aspectos como motilidade e vigor, e nas estruturas das membranas plasmáticas (ATAÍDES et al, 2021). Análises científicas sugerem que, diante a individualidade de cada garanhão, alguns espermatozoides presentes no sêmen congelado possam permanecer viáveis no trato reprodutivo da égua por 48h, porém a grande maioria dura em torno de 12h. Dessa forma, torna-se necessário o uso de protocolos de inseminação que exigem manejo intensivo das éguas, aumentando assim os custos derivados dos processos relacionados a técnicas de inseminação artificial com sêmen congelado (ESTRADA et al, 2020).

Estudos de fertilidade do sêmen equino abrangem biogênese do espermatozoide, além de motilidade e metabolismo (MEYERS; BULKELEY; FOUTOUHI, 2019). Além disso, busca-se entender aspectos sobre sua morfologia, elementos bioquímicos relacionados a sua função, interações das células com secreções de glândulas sexuais acessas (AL-ESSAWE et al., 2018), interações com secreções de glândulas sexuais (GUASTI et al., 2020), interações com secreções de glândulas sexuais acesas (AL-ESSAWE et al., 2018) e interações com secreções de glândulas sexuais acessórias (GERVASI; VISCONTI, 2017).

O objetivo da revisão a seguir é discutir a fertilidade do sêmen congelado dos equinos nos processos atinentes a inseminação artificial, levando em consideração fatores que possam influenciá-la, como: número total de espermatozoides por dose utilizada, número de inseminações por ciclo estral, momento ideal a realização da inseminação em relação à ovulação, local da deposição seminal e técnica utilizada.

1. REVISÃO DE LITERATURA

Uma dose padrão para inseminação de equinos com sêmen congelado não é possível ser definida diante de diversas vertentes que envolvem, sejam processuais ou mesmo de caráter fisiológico nos animais. Alguns estudos fornecem dados sobre o número total de espermatozoides sem a porcentagem de motilidade progressiva e em outros o número de espermatozoides com motilidade progressiva por inseminação. Além disso, a maioria dos estudos científicos não costuma controlar o efeito de outros fatores importantes, como método de processamento, fator égua, fator garanhão, fator idade, técnica de inseminação etc., o que a possibilidade de análise crítica entre eles (ESTRADA et al, 2020).

Um estudo realizado por Samper et al (2002), um dos poucos que abarca um número

elevado de inseminações artificiais com sêmen congelado, totalizando 2289 inseminações, apontou que 86,2% das doses utilizadas seriam de 8 palhetas de 0,5ml, contendo entre 400 e 500 milhões de espermatozoides.

Conforme afirma Aurich et al (2020), em um esforço para aumentar a uniformidade em relação ao número total de espermatozoides por dose, a Federação Mundial para a Criação de Cavalos Esportivos estabeleceu um padrão para doses de sêmen congelado entre os países membros que envolvem o uso de uma dose de inseminação com um mínimo de 250×10^6 espermatozoides, com uma porcentagem de motilidade progressiva após o descongelamento de pelo menos 35%. Contudo, em muitos casos essa dose pode exceder o número mínimo de espermatozoides necessários para atingir a fertilidade máxima de cada garanhão determinado (SIEM et al, 2004).

Segundo um estudo realizado, conforme tabela abaixo, não houve diferença nas taxas de prenhez por ciclo em éguas inseminadas no corpo uterino com 100×10^6 ou 800×10^6 espermatozoides totais com mais de 35% motilidade progressiva dos 17 garanhões utilizados, distribuídos uniformemente entre os dois grupos.

Tabela 1: taxa de prenhez conforme número total de espermatozoides com motilidade progressiva maior que 35% utilizados em inseminação artificial com deposição seminal no corpo uterino

Nº total de spz utilizados	Número total de animais	Número de prenhez	% de prenhez alcançados
100×10^6	123	55	45%
800×10^6	21	9	43%

Fonte: Elaborado pelos autores com base Goveare et al, 2004.

No entanto, outros estudos com menores doses de espermatozoides mostraram diferença nas taxas de prenhez entre éguas inseminadas no corpo uterino, com base no total de espermatozoides progressivamente móveis utilizados, conforme tabela abaixo:

Tabela 2: taxa de prenhez conforme número total de espermatozoides utilizados em inseminação artificial com deposição seminal no corpo uterino

Nº total de spz utilizados	Número total de animais	Número de prenhez	% de prenhez alcançados
400×10^6	39	19	43%
137×10^6	39	11	40%
50×10^6	35	14	26%

27x10⁶

35

5

14%

Fonte: Elaborado pelos autores com base Estrada, 2020.

Essas diferenças entre os estudos demonstram que há um fator limitador diante a quantidade de espermatozoides progressivamente móveis abaixo do qual há comprometimento da fertilidade, porém isso dependerá das características seminais de cada ganhão.

Assim, foi demonstrado que é possível obter taxas de prenhez aceitáveis (63%) após a inseminação de éguas no corpo uterino com apenas 14×10^6 espermatozoides progressivamente móveis de dois ganhões de alta fertilidade. Nestes ganhões, observou-se que o limiar de dose de espermatozoides estava muito abaixo do esperado, uma vez que a fertilidade não caiu abaixo de 15% até que a dose de inseminação fosse reduzida para 3×10^6 de espermatozoides (CAZALES et al., 2020).

Analisando o efeito que os espermatozoides exercem sobre o útero, observamos que eles estimulam as contrações uterinas necessárias para o transporte rápido dos espermatozoides em direção à junção útero-tubária, bem como para a eliminação do excesso de espermatozoides e contaminantes pelo colo do útero. Os espermatozoides também são responsáveis por gerar uma reação forte inflamatória que é proporcional ao número de espermatozoides inseminados (LEWIS et al., 2015).

Em éguas suscetíveis à endometrite pós-cobertura, quanto maior o número de espermatozoides presentes na dose inseminante, maior a resposta inflamatória e mais rápida sua resolução (pico inflamatório entre 4 e 12 horas pós-inseminação); enquanto baixas doses nos espermatozoides geram uma resposta inflamatória mais branda, porém mais sustentada ao longo do tempo (pico inflamatório > 12 horas pós-inseminação) (CAZALES et al., 2018). Isso poderia indicar que essas éguas, mesmo com a possibilidade de gerar uma forte reação inflamatória, é possível a utilização de uma dose padrão que garanta uma resolução adequada e rápida do quadro inflamatório, visando proporcionar um ambiente uterino adequado à chegada do embrião, por volta do sexto dia pós-ovulação (LEWIS et al., 2015).

Nessas éguas, que apresentam suscetibilidade a endometrite pós cobertura, seria aconselhável o uso de inseminação profunda, na ponta do corno uterino, com baixa dose de espermatozoides, associado ao uso sistêmico de corticosteroides no momento da deposição seminal, para atenuar a resposta inflamatória e assim poder aplicar um tratamento eficaz, que ajuda a eliminar os produtos derivados da inflamação (CRESPILO et al., 2019).

A produção adequada de espermatozoides de alta qualidade pelo macho é fundamental para os processos reprodutivos naturais e artificiais. Portanto, é fundamental entender os caminhos pelos quais os gametas masculinos são derivados. Esse processo, conhecido como espermatogênese, ocorre no epitélio germinal dos túbulos seminíferos dos testículos, e é iniciado durante a puberdade. Seções transversais dos túbulos seminíferos revelam associações celulares adjacentes que produzem esperma de forma cíclica, repetindo aproximadamente a cada 12 dias no ganhão para a produção constante de espermatozoides (P UNESCU et al., 2014).

O comprimento do espermatozoide equino da cabeça à cauda é de aproximadamente 60µm e contém três componentes principais: cabeça, peça intermediária e cauda que são totalmente encapsulados por uma membrana plasmática. (FOSTER; GERTON, 2016). Já a hélice mitocondrial é o agrupamento primário de organelas responsáveis pela motilidade ativa e metabolismo na célula espermatozoide, que auxilia na fertilidade dos ganhões através da produção localizada de ATP (Adenosina Trifosfato) para o movimento flagelador de espermatozoide. De fato, a função mitocondrial, que pode ser aproximada pelo potencial da membrana mitocondrial e pela atividade da cadeia de transporte de elétrons, é conhecida por estar positivamente correlacionada com a função geral do espermatozoide (RAMALHO-SANTOS; AMARAL, 2013).

A produção de ATP ocorre na membrana mitocondrial interna dentro do espaço intermembrano entre as membranas internas e externas. O processo de fosforilação oxidativa é o principal mecanismo de geração de ATP necessários para as atividades intrínsecas do espermatozoide dos ganhão (MORAES; MEYERS, 2018). É notável que a fosforilação oxidativa (o método primário da geração ATP em espermatozoide de ganhão), juntamente com o estresse oxidativo leve, é benéfica para vias funcionais do espermatozoide, como hiperativação, capacidade, reação acrossômica e fertilização. Dessa forma, quantidades menores de ATP podem ser produzidas por glicólise sob condições esgotadas de oxigênio para manutenção de alta velocidade de espermatozoide. Além disso, pesquisas em ganhões têm mostrado correlações entre espécies reativas a oxigênio (EROS) e motilidade, viabilidade e função mitocondrial e, portanto, é altamente benéfico entender os mecanismos mitocondriais no que se referem à fertilidade dessa célula (SULLIVAN; SAEZ, 2013).

No espermatozoide equino, o precursor da reação acrossômica é a sua capacitação, que ocorre no trato reprodutivo feminino à medida que o espermatozoide se aproxima do oócito. A capacitação pode ser geralmente caracterizada pela aquisição tanto da motilidade hiperativa quanto da capacidade de submeter-se à reação acrossômica através de várias vias moleculares e cascatas de fosforilação proteica (GERVASI; VISCONTI, 2017).

Já o oócito da égua pode ser viável pelo período de 12-15h pós-ovulação, sem que realmente haja um aumento significativo nas taxas de mortalidade embrionária em comparação com aquelas coberturas que ocorrem em pré-ovulação (ESTRADA et al, 2020). No entanto, é rotineiro a realização das inseminações artificiais pós-ovulatórias, geralmente entre 3-6h após a ovulação. Esse conhecimento é o mais rotineiro, apesar da necessidade de maior quantidade de manejo reprodutivo com exames de ultrassonografia no intuito de identificar o horário da ovulação e realizar a inseminação em até 6h após (IMMONEN; CUERVO-ARANGO, 2020).

A execução de biotécnicas de inseminação artificial com sêmen congelado frequentemente enfrenta o dilema de inseminar com uma única dose de sêmen congelado por estro, aumentando o número de exames ultrassonográficos, ou inseminar mais de uma vez, geralmente em um horário fixo, com base no horário de administração indutor de ovulação (SAMPER et al., 2016).

Diante a existência de diversas variáveis, não é simples delimitar o efeito exato do número de inseminações realizadas no mesmo estro com as taxas de prenhez a serem obtidas. Essas variáveis possuem grande influência na fertilidade e podem ser exemplificadas pela a hora da última inseminação em relação à ovulação ou o número de espermatozoides depositados no ambiente intrauterino no mesmo cio (MOORE; HASLER, 2017).

Os resultados de estudos reprodutivos sugerem que não há influência no número de inseminações em relação a taxa de prenhez, desde que sejam feitas no mesmo estro e com dose com concentração de espermatozoides com motilidade progressiva adequada (LEWIS et al., 2015).

Assim, ensaios clínicos indicam que as taxas de prenhez não foram diferentes, utilizando uma única semelhante de 800×10^6 espermatozoides totais, em éguas inseminadas duas vezes, ou seja, 24 e 40h após a aplicação de HCG (129/280; 46%) ou uma vez 6h pós-ovulação (120/255; 47%). Da mesma forma, verifica-se que as taxas de prenhez também não foram alteradas em éguas inseminadas duas vezes,

sendo realizadas pelo menos 12h antes e 12h após a ovulação (31/62; 50%) ou uma vez dentro de 12h após a ovulação (24/48; 50%) (IMMONEN; CUERVO-ARANGO, 2020).

Em contrapartida, duas ou mais inseminações no mesmo estro pode influenciar negativamente nas taxas de prenhez. Esse fato, provavelmente, se dá devido ao aumento da reação inflamatória uterina em resposta a presença seminal. Desta forma, seria aconselhável inseminar éguas com dificuldade de limpeza uterina apenas uma vez.

Já os protocolos de inseminação com sêmen congelado utilizando-se dose única normalmente se faz pós ovulação devido em parte, à redução de viabilidade dos espermatozoides descongelados, que gira em torno de 12 h (IMMONEN; CUERVO-ARANGO, 2020). O intuito desse protocolo é garantir que o sêmen depositado esteja viável no momento do contato com o óócito após a ovulação, fato que aumenta, em tese, as chances de fertilização em caso de não se conhecer as demais vertentes envolvidas (LEWIS et al., 2015).

Evidências científicas sugerem as variantes taxas de prenhez e taxas de mortalidade embrionária não sofrem alterações no caso de inseminações realizadas de 0 a 6h e 6 a 12h após a ovulação. Dessa forma, pode ser deduzir que é possível, com a mesma taxa de prenhez, realizar exames com menor frequência durante o dia, por exemplo a cada 12h, em detrimento da necessidade de diversas intervenções diárias (ESTRADA et al, 2020).

Estudos realizados com a utilização e 867 ciclos estrais demonstram que as variantes taxas de prenhez e morte embrionária precoce não foram afetadas em éguas inseminadas com sêmen congelado ao ser detectado folículo pré-ovulatório no exame que antecedeu ovulação em alguns intervalos de tempos analisados:

Tabela 3: Taxas de prenhez e perda embrionária com base em inseminação artificial realizadas no período pré-ovulatório.

Tempo antes da ovulação (h)	Percentual de prenhez obtidas	Percentual de perdas embrionárias
0-3	42,5%	10,5%
3-6	44,7%	11,9%
6-9	45,1%	5,6%
9-12	55,8%	7,5%
12-15	47,9%	3,6%

Fonte: Elaborado pelos autores com base Newbombe et al, 2011, apud Estrada et al, 2020.

Em um outro estudo, em que foram utilizadas 159 éguas, com o uso de sêmen congelado, não foram encontradas diferenças nas taxas de prenhez e morte embrionária, quando a deposição seminal se deu 4, 8 ou 16h antes da ovulação, com a presença de folículo ovulatório.

Tabela 4: Taxas de prenhez e perda embrionária com base em inseminação realizada antes da ovulação, após ser detectada com presença de folículo ovulatório.

Tempo antes da ovulação (h)	Percentual de prenhez obtidas	Percentual de perdas embrionárias
4	34,1%	13,3%
8	26,1%	0%
16	45,5%	10%

Fonte: Elaborado pelos autores com base Immonen e Cuervo-Arengo, 2020.

Além disso, em éguas inseminadas 6h antes ou 6h após a ovulação não foi percebido, conforme demonstra a tabela abaixo, diferenças nas taxas de prenhez ou mesmo nas taxas de mortalidade embrionária.

Tabela 5: Taxas de prenhez e morte embrionária conforme o momento da inseminação artificial com sêmen congelado.

Momento da IA (h)	Número total de animais	% de prenhez alcançados	% de perdas embrionárias
6h antes da ovulação	225	39%	8,1%
6h depois da ovulação	351	38%	9,3%

Fonte: Elaborado pelos autores com base em Estrada, 2020.

No entanto, deve-se notar que em éguas com alterações de limpeza uterina (geralmente éguas idosas com acúmulo de líquido intrauterino) o atraso da inseminação em relação à ovulação pode prejudicar suas defesas uterinas já cometidas (CUERVO-ARANGO; MARTÍN-PELÁEZ; CLAES, 2020).

Por esta razão, mesmo em éguas reprodutivamente normais que são inseminadas no período pós-ovulatório, é aconselhável, dependendo de cada caso, o uso de tratamentos mais contundentes em comparação aos casos de inseminações pré-ovulatórias, como, por exemplo, a lavagem uterina e uso de ocitocina (NEWBOMBE et al, 2011, apud ESTRADA et al, 2020)

Embora seja difícil para o médico veterinário alterar um protocolo de trabalho de inseminação artificial pós-ovulatória tão arraigada, é interessante conhecer as

chances de sucesso de inseminações realizadas no período de 12-15h após a ovulação, pois em inúmeras ocasiões é possível se deparar com situações em que a égua ovula antes do previsto, mesmo sem ter sido detectado folículo pré ovulatório. Diante desse cenário clínico, seria altamente recomendável o inseminar a égua, especialmente quando a ovulação parece ter ocorrido em menos de 12-15h de acordo com indicadores como morfologia e ecogenicidade do corpo lúteo inicial (CUERVO-ARANGO; MARTÍN-PELÁEZ; CLAES, 2020).

2. METODOLOGIA

Tratou-se de uma revisão de literatura, onde os critérios de inclusão foram publicações completas publicadas nos últimos vinte anos e na língua portuguesa, já como critérios de exclusão foram material incompleto utilizado das seguintes bases de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS-BIREME), PUBVET e Science Direct. As palavras-chaves utilizadas foram: fertilidade, sêmen, fertilização e inseminação artificial, relacionadas a equinos.

A metodologia utilizada pauta-se em pesquisa bibliográfica exploratória. Sobre as pesquisas exploratórias, que sua característica principal é gerar a familiaridade entre o pesquisador e o objeto pesquisado de modo a auxiliá-lo na compreensão do problema investigado. Também, este tipo de pesquisa solicita por parte do pesquisador a coleta de uma série de informações acerca de um dado fenômeno, uma dada realidade de um grupo específico ou de certa população da qual se deseja conhecer seu comportamento (GIL, 2011).

A pesquisa em questão se fundamenta no método de raciocínio dedutivo, já que se trata de um estudo com abordagem qualitativa. O método dedutivo cria a partir do conhecimento geral um conhecimento específico, ou seja, parte do geral para o particular (das leis e teorias aos dados), já que ele permite que se aprofunde nos argumentos, fazendo-se uso das regras da lógica para que se chegue a uma conclusão. “Parte de princípios reconhecidos como verdadeiros e indiscutíveis e possibilita chegar a conclusões de maneira puramente formal, isto é, em virtude unicamente de sua lógica.” (GIL, 2011).

Quanto aos procedimentos técnicos adota-se a pesquisa bibliográfica, cuja coleta de dados ocorreu através de pesquisa em livros, artigos e periódicos. Torna-se oportuno mencionar que considerando a imperatividade de buscar uma literatura mais recente

sobre o tema, foi imprescindível um levantamento de informações teóricas que abordassem o assunto em âmbito mundial.

3. DISCUSSÕES

As técnicas de inseminação artificial com sêmen congelado, de baixa dose espermática, foram desenvolvidas no intuito de aumentar a viabilidade do sêmen congelado, com foco, inclusive, nas demandas de mercado de interesse. Para tanto, apesar de haver recomendação de uma dose mínima de 250×10^6 espermatozoides, com percentual acima de 35% de motilidade progressiva após o descongelamento, essa indicação varia conforme as individualidades de cada garanhão e suas características seminais, conforme relata Aurich et al (2020).

Conforme estudos, o local de inseminação com sêmen congelado possibilita aumentar as taxas de prenhez com menores doses de espermatozoides quando depositados em baixo volume próximo a ponta do corno uterino (GOVAERE et al., 2014).

Segundo Cazales et al (2020), mesmo em doses e volumes maiores depositados do meio intrauterino, a dispersão seminal se dá rapidamente devido aos movimentos de contração uterina. Em contrapartida, Samper et al (2016) afirma que, da mesma forma, em doses inseminantes com baixo volume e número de espermatozoides, a dispersão no ambiente uterino se dá de forma rápida, inclusive com casos de prenhez gemelar em decorrência de ovulação bilateral, mesmo quando inseminação se deu na ponta de apenas um dos cornos uterinos. Nesse contexto, após a inseminação o sêmen depositado se dispersa no ambiente uterino e um percentual de espermatozoides viáveis são direcionados à tuba uterina.

Alguns estudos realizados com sêmen contendo espermatozoides marcados radioativamente apontam que, após 8 minutos da inseminação, já foi possível perceber a presença de espermatozoides na ponta do corno uterino. Oito minutos após a inseminação, foram identificados na ponta do corno uterino. Em torno de 30 minutos de inseminação artificial com sêmen fresco, foram identificados espermatozoides nas tubas uterinas em 67% das éguas e a população máxima de espermatozoides foi atingida em torno de 4h após a deposição seminal, no local de fertilização na tuba uterina (CAZALES et al, 2020).

Sendo assim, após esse período torna-se viável a realização da lavagem uterina sem afetar as taxas de prenhez, a partir de 4h após a inseminação, já que haverá um reservatório de espermatozoides adequado para a fertilização na tuba uterina

(CUERVO-ARANGO; MARTÍN-PELÁEZ; CLAES, 2020) .

Conforme relata Samper et al (2016), éguas lavadas entre 1-4h após a inseminação com sêmen congelado teve as mesmas taxas de prenhez utilizando doses entre 100 e 500x 10⁶ espermatozoides. Esses estudos sugerem que a inseminação artificial com sêmen congelado, direcionado na ponta do corno uterino, garante que um número suficiente de espermatozoides viáveis, dependendo da qualidade seminal, estejam disponíveis na tuba uterina de forma mais célere, para fertilização do oócito.

Já Cazales et al. (2020) corrobora com a tese apresentada ao demonstrar, por intermédio de estudos, que a utilização da inseminação na ponta do corno uterino viabilizou e acelerou o transporte espermático até a tuba uterina e local de fertilização em torno de 2h após a inseminação, mesmo com a utilização de doses baixas de concentração de espermatozoides, em uma única palheta. Com base nesse estudo, é possível perceber que, quando foram utilizadas doses maiores que 400 x 10⁶ de espermatozoides, não foi confirmado qualquer diferença entre o tempo de transporte seminal até a tuba uterina, seja com a deposição no corpo uterino ou na ponta do corno uterino. Isso remete a viabilidade de utilização da inseminação profunda na ponta do corno com doses menores de sêmen utilizados.

É comum, na atualidade, a busca constante de melhoria de eficiência reprodutiva com o uso de sêmen congelado equino, diante das vantagens que ele fornece, especialmente a preservação da genética e a possibilidade do rompimento de barreiras geográficas por intermédio do transporte por longos períodos e distâncias (COELHO; DIAS, 2021).

Dessa forma, na literatura é possível, visando a utilização de baixas doses inseminantes, dois métodos a serem utilizados: inseminação profunda histeroscópica e inseminação profunda na ponta do corno uterino usando uma pipeta flexível. (CRESPILHO, et al, 2019).

Conforme relata Estrada et al (2020), diante as divergências potenciais entre éguas e garanhões, além de expertise dos profissionais que executarão as biotécnicas de reprodução, os estudos indicam que os resultados obtidos com inseminação artificial no ponta do corno uterino com pipeta flexível e a utilização de histeroscopia, com uso de endoscópio, apresentam resultados semelhantes em relação as taxas de fertilidade. Já Crespilho et al (2019) corrobora com as afirmações do autor na medida que afirma que as duas técnicas permitem o uso de doses reduzidas de sêmen, porém mantendo a capacidade fertilizante.

Para Brisko et al (2003), caso uma dose inseminante seja de 1×10^6 espermatozoides com mobilidade progressiva, a taxa de prenhez tende a ser maior com um histeroscópio do que com a inseminação profunda com pipeta guiada por via transretal. Contudo, o mesmo autor remete a estudos em que não foi vislumbrado diferenças entre as taxas de prenhez no caso da utilização de $0,5 \times 10^6$ ou 1×10^6 espermatozoides, seja com histeroscopia ou pipeta guiada pela rota transretal. Em um comparativo entre a inseminação no corpo uterino e a inseminação na ponta do corno uterino, o autor supracitado apresenta informações que remetem que, com a utilização de doses superiores a 100×10^6 de espermatozoides, é improvável que as técnicas de inseminação profunda de baixa dose melhorem a taxa de prenhez em comparação com a inseminação no corpo uterino. Em contrapartida, com a utilização de doses reduzidas, menores que 50×10^6 de espermatozoides com baixa mobilidade progressiva, há indicativo que a inseminação na ponta do corno uterino tenha vantagens sobre a inseminação no corpo do útero em termo de fertilidade e prenhez (ESTRADA et al, 2020).

Em um comparativo entre a reação inflamatório endometrial pós cobertura, conforme Lewis et al (2015), a inseminação na ponta do corno uterino com pipeta flexível possui menor potencial para causar inflamação do que a inseminação no corpo uterino. Já em relação a inseminação com a utilização da técnica de histeroscopia, essa causou, quando a manobra durou acima de 07 minutos, uma reação inflamatório mais aguda e menores taxas de prenhez, tendo como sugestão que não é viável para éguas com problemas com dificuldade de eliminação de líquido uterino (CRESPILHO et al., 2019). O uso de baixas doses inseminantes com sêmen congelado são, por vezes, necessidades de mercado, que remetem não somente as características seminais, mas também outros fatores, como, por exemplo, nos casos de haver pouca disponibilidade de doses para uso, os preços das doses conforme o valor zootécnico do garanhão, bem como, atualmente, a indústria de sêmen sexado. Contudo, tem relação a essa vertente, percebe-se que diferentemente dos bovinos para os equinos há ainda uma limitação, pois esses animais requerem uma concentração elevada de espermatozoides, necessitando de mais estudos no intuito de tornar essa biotécnica comercialmente sustentável (RAMIREZ et al, 2018).

Além disso, há outras áreas em que o uso da inseminação com sêmen congelado possui relevância, como por exemplo os casos de garanhões com oligospermia, éguas com problemas de limpeza uterina, o uso de espermatozoides de cauda de epidídimo,

dentre outros. Diante disso, há uma maior tendência de, na rotina de reprodução, a utilização de inseminação profunda da ponta do corno uterino, com a utilização de pipeta flexível para uso do sêmen congelado. Ainda assim, mais pesquisas são necessárias para determinar se de fato há melhorias nas taxas de prenhez quando essas técnicas são usadas em algumas categorias de animais, que vai depender de caso a caso, especialmente quando usado sêmen congelado (ESTRADA et al, 2020).

4. CONCLUSÃO

Embora existam uma variedade de técnicas para separar e selecionar para espermatozoides com base na qualidade e viabilidade, nem todos os métodos ainda foram traduzidos para a indústria equina. As diferentes técnicas de inseminação artificial afetam o transporte espermático e a reação inflamatória pós-inseminação, sendo a inseminação profunda com pipeta flexível guiada por via transretal uma opção para aumentar o número de espermatozoides e acelerar a chegada a tuba uterina, reduzindo ainda a possibilidade de reação inflamatória, em comparação a inseminação no corpo uterino. Dessa forma, a inseminação artificial na ponta do corno com sêmen congelado possibilita a utilização de um número baixo de espermatozoides, não sendo recomendada a deposição seminal no corpo uterino.

Além do uso da pipeta flexível guiada por via transretal, há a possibilidade de uso de inseminação profunda com histeroscópio, com as mesmas características em relação à fertilidade e uso do sêmen. Porém, devido à simplicidade e baixo a pipetagem guiada por via transretal, é o método de escolha para atuações, especialmente em campo para inseminação artificial com sêmen congelado em equinos.

Em resumo, a técnica de inseminação a ser utilizada será determinada não somente pela concentração espermática da dose inseminante, mas também pelo número e custo das doses disponíveis pelo ciclo, o estado da égua a ser inseminada e a fertilidade do sêmen congelado.

REFERÊNCIAS

- AL-ESSAWE, E. M. et al. Seminal plasma influences the fertilizing potential of cryopreserved stallion sperm. **Theriogenology**, v. 115, p. 99–107, jul. 2018.
- ALVES, M. B. R. et al. Relação entre a qualidade do sêmen com a endometrite pós cobertura em equinos. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v.41, n.1, p.169-174, jan./mar. 2017

- ATAÍDE, J. L. S. et al. Avaliação da longevidade de espermatozóides equinos congelados e descongelados submetidos a centrifugação e filtração. **Brazilian Journal of Development**. 2021. Acesso em: 01nov22. Disponível em:
https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/download/31862/pdf?__cf_chl_tk=GwYaeZ3id5jZT_BN7wBWYscXm5dhq33dsQkkHyOqOnA-1668350260-0-aN ycGzNB2U
- AURICH, et al. Efficiency of Semen Cryopreservation in Stallions. **Animals**. v. 10, no. 6. p. 1033. 2020.
- BARBOSA, L. M. et al. **Aspectos do manejo reprodutivo de equinos**. Nutritime Revista Eletrônica, on-line, Viçosa, v.14, n.2, p.5046-5053, mar./ abr. 2017
- BARRANDEGUY, M.; THIRY, E. Equine coital exanthema and its potential economic implications for the equine industry. **Veterinary Journal (London, England: 1997)**, v. 191, n. 1, p. 35–40, jan. 2012.
- BRINSKO S. P. et al. Taxas de prenhez em éguas após inseminação histeroscópica ou guiada por via transretal com baixo número de espermatozoides na papila útero-tubária. **Theriogenology**, v. 59, p. 3-4. fev. 2003.
- CANISSO, I. F.; STEWART, J.; COUTINHO DA SILVA, M. A. Endometritis: Managing Persistent Post-Breeding Endometritis. **The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice**, v. 32, n. 3, p. 465–480, dez. 2016.
- CASTRO, C. S. et al. Aplicação da Criopreservação do sêmen equino. **Revista Espacios**. v.38, n. 2, p. 18, 2017.
- CAZALES, N. et al. Do Insemination dose and site with frozen semen affect sperm transport and inflammatory response in mares? **J Equine Vet Sci**, 66, 109-110. 2018.
- CAZALES, N. et al. Sperm transport and endometrial inflammatory response in mares after artificial insemination with cryopreserved spermatozoa. **Theriogenology**, v. 158, p. 180–187, 1 dez. 2020.
- COELHO, R. W. A; DIAS, J. C. O. Congelação de sêmen equino após 24 horas de resfriamento. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 1, 2021.
- CRESPILHO, A. M. et al. Can Sperm Selection, Inseminating Dose, and Artificial Insemination Technique Influence Endometrial Inflammatory Response in Mares? **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 73, p. 43–47, 1 fev. 2019.
- CUERVO-ARANGO, J.; MARTÍN-PELÁEZ, M. S.; CLAES, A. N. A practical guide to estimate the age of the early CL by ultrasonography in mares examined for the first time to be used as recipients in a commercial embryo transfer program. **Theriogenology**, v. 153, p. 48–53, 1 set. 2020.
- EVANS, E. et al. Riding the Spermatogenic Wave: Profiling Gene Expression Within Neonatal Germ and Sertoli Cells During a Synchronized Initial Wave of Spermatogenesis in Mice¹. **Biology of Reproduction**, v. 90, n. 5, 1 maio 2014.
- FARIAS, L. D. et al. Indução de ovulação em éguas: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v.40, n.1, p.17-21, jan./mar. 2016

FOSTER, J. A.; GERTON, G. L. The Acrosomal Matrix. Em: BUFFONE, M. G. (Ed.). **Sperm Acrosome Biogenesis and Function During Fertilization**. Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology. Cham: Springer International Publishing, 2016. v. 220p. 15–33.

GERVASI, M. G.; VISCONTI, P. E. Molecular changes and signaling events occurring in spermatozoa during epididymal maturation. **Andrology**, v. 5, n. 2, p. 204–218, mar. 2017.

GIL, A. C. **Métodos e Técnicas de Pesquisa Social**. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2011.

GINTHER, O. J. Equine Embryo Mobility. A Friend of Theriogenologists. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 106, p. 103747, nov. 2021.

GOVAERE, J. L. J. et al. Effect of artificial insemination protocol and dose of frozen/thawed stallion semen on pregnancy results in mares. **Reproduction in Domestic Animals = Zuchthygiene**, v. 49, n. 3, p. 487–491, jun. 2014.

GUASTI, P. N. et al. Equine seminal plasma and sperm membrane: Functional proteomic assessment. **Theriogenology**, v. 156, p. 70–81, out. 2020.

HAFEZ, E. S. E.; HAFEZ, B. **Reprodução animal**. 7. ed. São Paulo: Manole, 2004. 381 p.

IMMONEN, I.; CUERVO-ARANGO, J. Effect of Timing of Postovulatory Insemination Relative to Human Chorionic Gonadotropin/Buserelin Treatment With 1 Straw of Frozen-Thawed Semen on Mare Fertility. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 87, p. 102900, 1 abr. 2020.

LEWIS, N. et al. Utilization of One-Dose Postovulation Breeding With Frozen-Thawed Semen at a Commercial Artificial Insemination Center: Pregnancy Rates and Postbreeding Uterine Fluid Accumulation in Comparison to Insemination With Chilled or Fresh Semen. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 35, n. 11, p. 882- 887.e1, 1 nov. 2015.

MEYERS, S.; BULKELEY, E.; FOUTOUHI, A. Sperm mitochondrial regulation in motility and fertility in horses. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 54, p. 22–28, set. 2019.

MOORE, S. G.; HASLER, J. F. A 100-Year Review: Reproductive technologies in dairy science. **Journal of Dairy Science**, v. 100, n. 12, p. 10314–10331, dez. 2017.

MORAES, C. R.; MEYERS, S. The sperm mitochondrion: Organelle of many functions. **Animal Reproduction Science**, v. 194, p. 71–80, jul. 2018.

P UNESCU, T. G. et al. High-resolution helium ion microscopy of epididymal epithelial cells and their interaction with spermatozoa. **Molecular Human Reproduction**, v. 20, n. 10, p. 929–937, 1 out. 2014.

RAMÍREZ, C. H. et . Nano-partículas magnéticas para separación de espermatozoides X en semen equino. Resultados de campo e comerciales. **Revista CES Medicina Veterinária y Zoología**. Disponível em:

<https://www.thefreelibrary.com/Nanoparticulas+magneticas+para+separacion+de+espermatozoides+x+en...-a0595956207>. Acesso em: 29out22.

RAMALHO-SANTOS, J.; AMARAL, S. Mitochondria and mammalian reproduction. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 379, n. 1–2, p. 74–84, out. 2013.

SAMPER, J. C., Analysis of some factors associated with pregnancy rates of frozen semen: a multi-center study. **Theriogenology**, v. 58, p. 647-650. 2002.

SAMPER, J. C. et al. Post-breeding inflammation in mares after insemination with large and low doses of fresh or frozen semen: **Pferdeheilkunde Equine Medicine**, v. 32, n. 1, p. 24–26, 2016.

SIEM, H. et al. Effects of artificial insemination techniques and sperm doses on fertility of normal mares and mares with abnormal reproductive history. **Theriogenology**, v.62, p. 915-928, 1 set. 2004.

SULLIVAN, R.; SAEZ, F. Epididymosomes, prostasomes, and liposomes: their roles in mammalian male reproductive physiology. **REPRODUCTION**, v. 146, n. 1, p. R21–R35, jul. 2013.

ZIRKIN, B. R.; PAPADOPOULOS, V. Leydig cells: formation, function, and regulation†. **Biology of Reproduction**, v. 99, n. 1, p. 101–111, 1 jul. 2018.

ATUALIZAÇÕES TERAPÊUTICAS NO MANEJO DO PACIENTE COM DERMATITE ATÓPICA CANINA

Daniele Duelli Soldati¹, José Augusto Louzada Machado¹, Douglas da Silva dos Santos¹, Thiago Oliveira de Almeida²; Maria Carolina Toni²; Gabriel de Carvalho Vicente²; Vinicius Herold Dornelas e Silva²

¹Acadêmicos do Curso de Medicina Veterinária. Centro Universitário Multivix Vitória

² Docente Centro Universitário Multivix Vitória-ES.

RESUMO

A dermatite atópica canina é uma dermatopatia crônica, não contagiosa, de caráter genético e inflamatório, que causa um intenso prurido cutâneo nos cães atópicos. Por não ter cura, é necessário realizar uma gestão terapêutica, com o mínimo possível de efeitos colaterais ao paciente. Atualmente, além do tratamento convencional, novos fármacos são cada vez mais utilizados, já que cumprem este papel e vem demonstrando uma grande eficácia no tratamento e manejo do paciente com atopia canina, como, por exemplo, o Lokivetmab (Cytopoint®), o oclacitinib (Apoquel®) e a ciclosporina veterinária (Cyclavance®).

Palavras chave: Dermatite. Atopia. Prurido. Cães.

ABSTRACT

Canine atopic dermatitis is a chronic, non-contagious dermatopathy of genetic and inflammatory nature, which causes intense skin itching in atopic dogs. As there is no cure, it is necessary to carry out therapeutic management, with as few side effects as possible for the patient. Currently, in addition to conventional treatment, new drugs are increasingly used, as they fulfill this role and have demonstrated great effectiveness in the treatment and management of patients with canine atopy, such as, for example, Lokivetmab (Cytopoint®), oclacitinib (Apoquel®) and veterinary cyclosporine (Cyclavance®).

Keywords: Dermatitis. Atopy. Itching. Dogs.

INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo de um animal, sendo a barreira anatômica e fisiológica entre o organismo e o meio ambiente, que promove a proteção contra lesões físicas, químicas e microbiológicas, além de apresentar grande sensibilidade ao calor, ao frio, à dor, ao prurido e à pressão. Por ser um órgão tão exposto, sofre várias agressões e, por este motivo, está comprovado que 30 a 75% de todos os atendimentos em clínicas veterinárias de cães e gatos são referentes aos casos que envolvem a dermatologia (FEITOSA, 2020).

A dermatite atópica canina (DAC), também conhecida como atopia canina, dermatite inalante alérgica e doença atópica (FUNDÃO; ALMEIDA, 2018) é uma dermatopatia inflamatória, crônica e pruriginosa, não contagiosa, com características clínicas específicas, que afeta cães geneticamente predispostos e está associada à produção de IgE contra alérgenos ambientais (SOLOMON; FARIAS; PIMPÃO, 2012).

Há algum tempo, a dermatite atópica canina (DAC) vem se destacando como o segundo distúrbio cutâneo alérgico mais frequente em cães, só perdendo para a dermatite alérgica à picada de pulga (DAPP), sendo esta última a dermatopatia por hipersensibilidade mais comum nos cães de países, onde este parasita é endêmico (NÓBREGA, 2010).

Este trabalho tem como principal objetivo realizar uma revisão de literatura sobre a dermatite atópica canina (DAC), abrangendo seus principais conceitos e abordando as principais atualizações terapêuticas disponíveis e aplicáveis a esta dermatopatia.

1. REVISÃO DE LITERATURA

INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

Com as mudanças no estilo de vida dos seres humanos e no meio ambiente, a incidência de doenças alérgicas vem aumentando consideravelmente (NODTVEDT *et al.*, 2006 *apud* SOLOMONI; FARIAS; PIMPÃO, 2012).

É muito comum que a dermatite atópica canina ocorra em cães, com idade entre 6 meses e 6 anos. Porém, na maioria dos cães atópicos, os sinais clínicos começam a aparecer entre 1 a 3 anos de idade (HNILICA; PATTERSON, 2018) e a predisposição racial destes animais pode ser variável, dependendo da sua localização geográfica (FAVROT, 2009; SOUZA; MARSELLA, 2001 *apud* SOLOMONI; FARIAS; PIMPÃO, 2012).

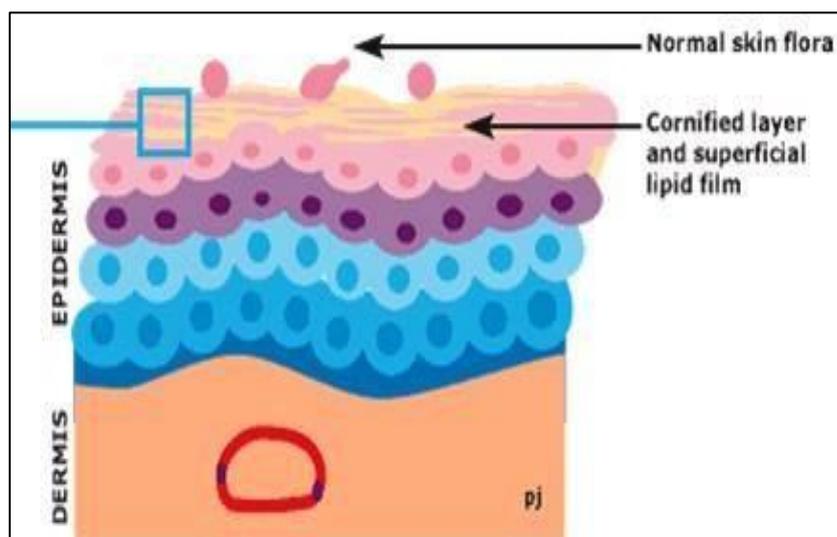
Dessa forma, algumas raças puras tem mais predisposição a desenvolverem a atopia canina, como, por exemplo, Shar Pei, West highland white terrier, Scottish terrier, Lhasa apso, Shihtzu, Fox terrier de pelo duro, Dálmata, Pug, Setters inglês e irlandês, Boston terrier, Golden retriever, Boxer, Labrador, Schnauzer miniatura, Chihuahua, Yorkshire terrier, Cairn terrier e Pastor Belga (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996 *apud* ZANON, 2008). Entretanto, embora seja menos frequente, a doença atópica também pode ocorrer em outras raças, como Pastor Alemão, Cocker Spaniel, Teckel, Doberman, Poodle (GRIFFIN; DEBOER, 2001 *apud* ZANON, 2008) e em cães mestiços – os famosos SRD's (WHITE, 1998 *apud* ZANON, 2008).

ETIOLOGIA E FISIOPATOGENIA

A dermatite atópica canina é uma doença de pele crônica, não contagiosa, de caráter genético e inflamatório (DEBOER, 2004; SOUZA; MARSELLA, 2001 *apud* ZANON, 2008), na qual o paciente se torna sensibilizado a antígenos ambientais, mediante a produção de anticorpos IgE (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996; GORMAN, 1997; WHITE, 1998; OLIVRY *et al.*, 2001 *apud* ALVES *et al.*, 2018), que causa uma afecção alérgica pruriginosa no animal (OLIVRY *et al.*, 2001 *apud* ALVES *et al.*, 2018).

A epiderme é a barreira protetora da pele (Figura 1), que controla a perda de água e a entrada de microrganismos patogênicos e impede a evaporação da água, através do seu estrato córneo (LAU GILLARD *et al.* 2009 *apud* LUDWIG, 2016).

Figura 1 – Estrutura tegumentar de um animal hígido, ilustrando a justaposição celular, bem como a natural microbiota da superfície epidérmica.



Fonte: <https://unicarevet.com.br/entendendo-a-dermatite-atopica-atopia/>

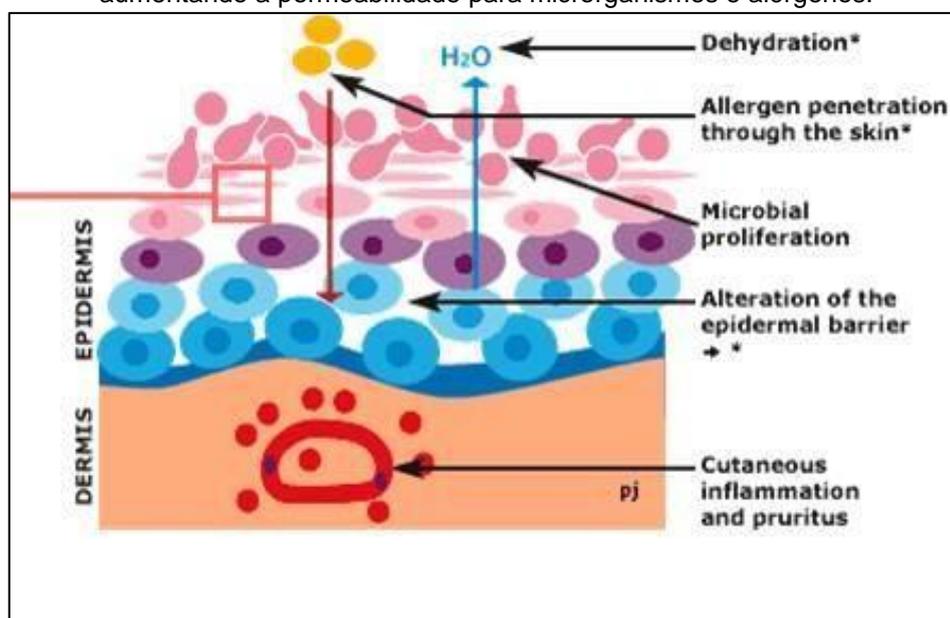
Porém, a barreira da pele é constantemente desafiada por microrganismos, mas, raramente, é infectada, devido à produção cutânea de peptídeos antimicrobianos – que servem como um sistema primário de proteção para a epiderme, em resposta à invasão microbiana (MARSELLA; SAMUELSON, 2009 *apud* SOLOMON; FARIAS; PIMPÃO, 2012).

A integração da barreira física com os mecanismos de defesa diminui a aderência de microrganismos na epiderme e, dessa forma, a infecção somente ocorre, quando as defesas normais são interrompidas, originando infecções superficiais, que

podem ocorrer como uma consequência da aderência da colonização microbiana, de sua proliferação e produção de fatores de virulência (LLOYD *et al.*, 2007 *apud* SOLOMON; FARIAS; PIMPÃO, 2012).

A catelecilina, as beta-defensinas, as lipocalinas e a proteína desempenham um papel importante na patogênese de várias doenças cutâneas, incluindo a dermatite atópica canina (SCHAUBER; GALLO, 2008 *apud* SOLOMON; FARIAS; PIMPÃO, 2012). No cão, a espessura do estrato córneo é distinta em diferentes regiões corpóreas (MARSELLA; SAMUELSON, 2009 *apud* SOLOMON; FARIAS; PIMPÃO, 2012). Estudos relatam que pacientes atópicos apresentam defeitos genéticos nesta barreira epidérmica e nas proteínas de adesão, ocorrendo descamação dos corneócitos e maior espaço intracelular da camada córnea (Figura 2) e, com isso, essa camada fica mais fina, o que favorece a desidratação da pele e a penetração de alérgenos (CORK, 2006 *apud* LUDWIG, 2016).

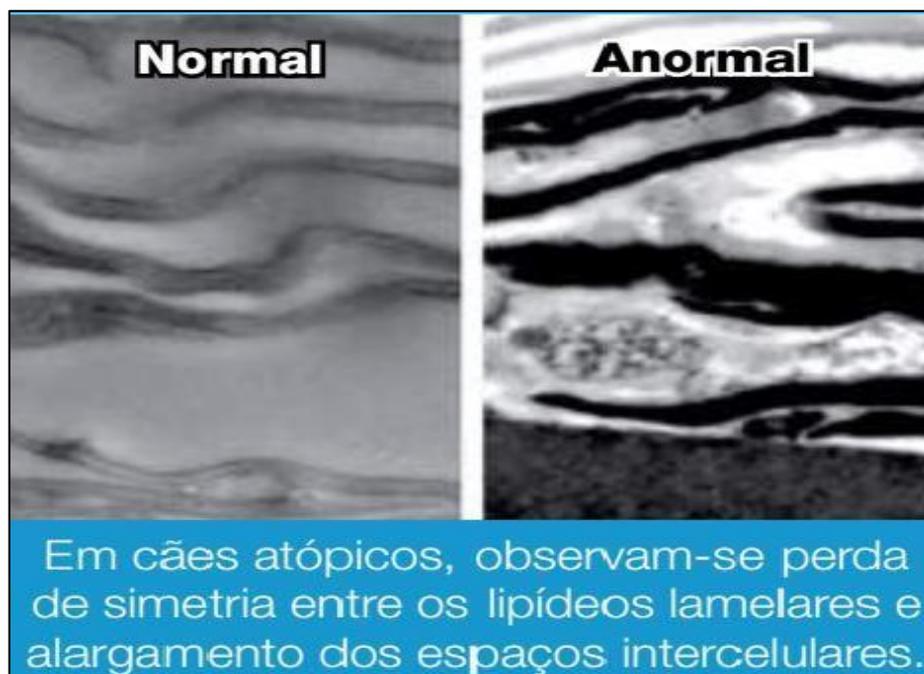
Figura 2 – Representação cutânea de um paciente com dermatite atópica, ilustrando as células epidérmicas desarranjadas com justaposição perdida, aumentando a permeabilidade para microrganismos e alérgenos.



Fonte: <https://unicarevet.com.br/entendendo-a-dermatite-atopica-atopia/>

Pacientes atópicos apresentam defeitos genéticos na barreira epidérmica (Figura 3) e na codificação das proteínas de adesão (CORK *et al.*, 2006 *apud* SOLOMON; FARIAS; PIMPÃO, 2012), determinando um aumento da meia-vida da enzima quimiotríptica do estrato córneo, conduzindo a quebra dos corneodesmosomos, levando à descamação prematura dos corneócitos e ao adelgaçamento da camada córnea (CORK *et al.*, 2006; MORAR *et al.*, 2006 *apud* SOLOMON; FARIAS; PIMPÃO, 2012).

Figura 3 – Comparação microscópica da estrutura do estrato córneo em cães saudáveis e atópicos.



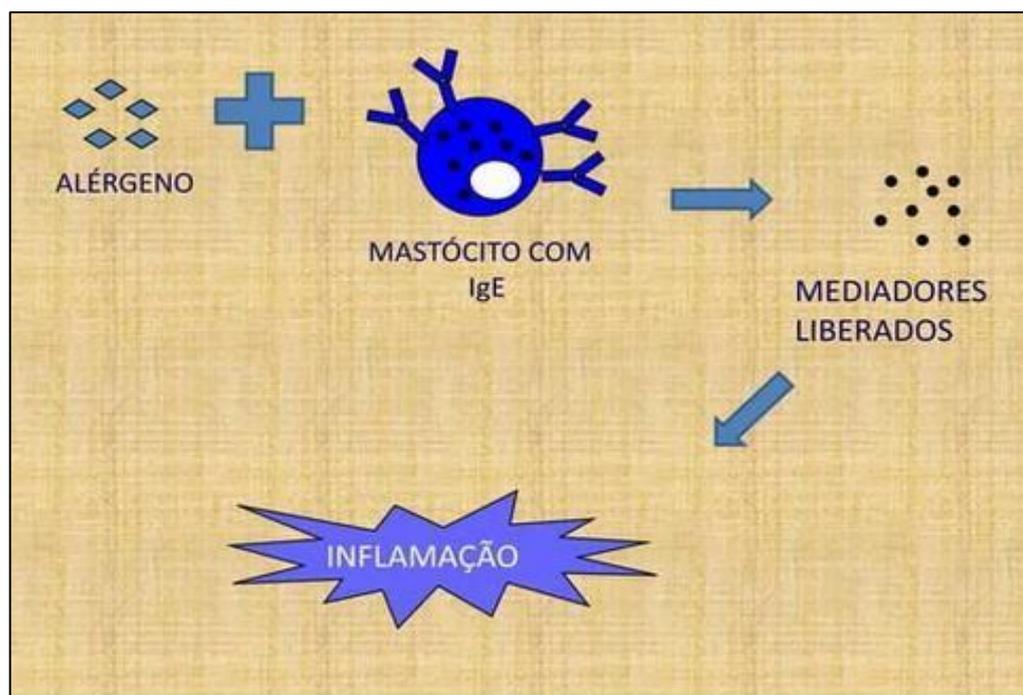
Fonte: <https://www.vetsmart.com.br/cg/estudo/13168/atopia-e-o-estado-da-barreira-cutanea-uma-relacao-cada-vez-mais-importante>

As áreas predispostas a lesões da dermatite atópica são aquelas onde esta camada é mais fina, especulando-se que sejam mais suscetíveis à penetração de alérgenos (MARSELLA; SAMUELSON, 2009 *apud* SOLOMON; FARIAS; PIMPÃO, 2012).

Os antígenos responsáveis por desencadear uma resposta imune, a qual é observada na atopia canina, recebe o nome de alérgenos e estão presentes no ambiente, promovendo uma hipersensibilidade do tipo I (OLIVRY *et al.*, 2001; ALVES; ANABI; MARINO, 2002 *apud* ZANON *et al.*, 2008).

A hipersensibilidade do tipo I (Figura 4) se desenvolve após a exposição repetida do indivíduo a alérgenos, como, por exemplo, grama, pó, pólen e ácaros (LUDWIG, 2016). Estes alérgenos penetram no organismo do animal, por via inalatória, transcutânea ou digestiva, o que causa a produção excessiva de diversas imunoglobulinas (IgE e IgG específicos), que vão se fixar nos mastócitos na pele. Havendo um contato posterior do animal com os mesmos alérgenos, ocorrerá uma degranulação massiva destes mastócitos e a liberação de diversas substâncias pró-inflamatórias (MORAILLON *et al.*, 2013).

Figura 4 – Hipersensibilidade do tipo 1: mecanismo de ação



Fonte: <https://pt.slideshare.net/andreferreiracp/hipersensibilidade-tipo-i-na-veterinaria>

Ainda de acordo com MORAILLON *et al.* (2013, p. 169), vários fatores podem causar a dermatite atópica canina, dentre os quais, vale à pena destacar:

- fatores aeroalérgenos, como exposição à poeira, ácaros, pólen, etc;
- fatores morfológicos, como as alterações da composição do filme hidrolipídico da superfície da pele;
- fatores infecciosos, principalmente, as superinfecções por microrganismos, como bactérias e leveduras;
- fatores parasitários, com destaque para uma provável exacerbação/irritação das reações imunológicas contra “superalérgenos” salivares de pulgas e carrapatos;
- fatores alimentares, considerando a importância variável das intolerâncias alimentares e dos alérgenos alimentares (trofalérgenos);
- fatores psíquicos, devido a grande variabilidade racial e individual dos cães, observada na expressão do prurido e nos fenômenos de ritualização.

Antigamente, a inalação e a ingestão eram consideradas as principais vias de entrada dos alérgenos no organismo do animal (NÓBREGA, 2010), mas, atualmente, a principal via de penetração dos alérgenos é a transcutânea, fato este comprovado por estudos realizados por Thierry Olivry e seus colaboradores, no final dos anos 90 (OLIVRY e HILL, 2001; MARSELLA E OLIVRY, 2003; MAULDIN, 2006; DETHIOX,

2006 *apud* NÓBREGA, 2010).

SINAIS CLÍNICOS

Os sinais clínicos iniciais da dermatite atópica canina são a presença de prurido sem lesão e as otites de repetição (FAVROT, 2009 *apud* SOLOMON; FARIAS; PIMPÃO, 2012). Os sinais clínicos começam com o eritema e o prurido cutâneo, que podem ser sazonais ou não, dependendo do alérgeno ofensor. O cão, então, passa a se lambar, a se morder, a se coçar e a se esfregar (Figura 5), o que piora ainda mais o seu quadro clínico e a sua qualidade de vida. Geralmente, o trauma autoinduzido provoca lesões cutâneas secundárias, incluindo manchas de saliva, alopecia, escoriações, descamações, crostas, hiperpigmentação e liquenificação. (HNILICA; PATTERSON, 2018).

Figura 5 – Atopia canina: sinais clínicos, sintomas e comportamento do paciente.

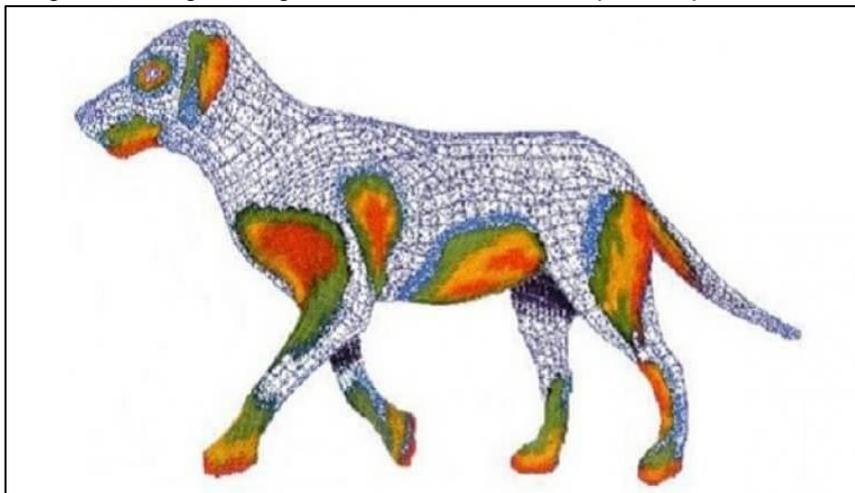


Fonte: <https://www.allergen.com.br/post/2016/07/07/atopia-canina>.

As áreas do corpo do animal mais afetadas são os condutos auditivos e os pavilhões auriculares, a face (principalmente, as regiões periorcárias, perilabiais, mentonianas e o plano nasolabial), as axilas, o abdômen, as virilhas, a porção distal dos membros torácicos e pélvicos (superfícies dorsodigitais e interdigitais dorsal e ventral), as áreas flexurais (flexuras carpianas, tíbio-társicas, anticubitais e poplíteas) e região perineal (FARIAS, 2007; FAVROT, 2009; HILLIER, 2002; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001 *apud* SOLOMON; FARIAS; PIMPÃO, 2012), o que pode ser

observado na Figura 6, demonstrada a seguir:

Figura 6 – Regiões tegumentares mais afetadas pela atopia canina.



Fonte: <https://bichinhoamigo.com.br/dermatite-atopica-em-cachorros/>

A piodermite secundária, a dermatite por *Malassezia* e a otite externa são comuns. A dermatite acral crônica por lambedura, a dermatite piotraumática recorrente, a conjuntivite, hiperidrose (sudorese), e, raramente, a bronquite e a rinite alérgica também podem ser observadas (HNILICA; PATTERSON, 2018).

DIAGNÓSTICO

O primeiro relato de caso, em artigo original, de uma dermatopatia pruriginosa em cão ocorreu em 1941, por Wittch e, desde então, surgiram diversas abordagens para diagnosticar a dermatite atópica canina ao longo dos anos (GRIFFIN; DEBOER, 2001 *apud* SOLOMON; FARIAS; PIMPÃO, 2012).

Por se tratar de uma doença multifacetada, o diagnóstico da dermatite atópica canina deve ser baseado em inúmeros aspectos, como o histórico do paciente, o exame clínico, a sintomatologia, a exclusão de outras dermatopatias pruriginosas e a predisposição racial do animal (RIBEIRO *et al.*, 2020).

Para o diagnóstico da atopia canina, é aconselhável utilizar os 8 critérios de Favrot (Figura 7), em associação à análise dos achados clínicos (HENSEL *et al.*, 2015 *apud* RIBEIRO *et al.*, 2020).

Figura 7 – Critérios de Favrot.

Tabela 1- Critérios de Favrot para a dermatite atópica canina- 2010	
1.	Aparecimento de sinais abaixo dos 3 anos de idade
2.	Cães que vivem principalmente em ambientes fechados
3.	Pruridos responsivos aos glicocorticoides
4.	Prurido <i>sine materia</i> no início (ou seja, prurido alesional)
5.	Patras dianteiras afetadas
6.	Região Auricular afetada
7.	Bordas das orelhas não afetadas
8.	Região dorso-lombar não afetada
<p><i>Uma combinação de <u>cinco critérios</u> positivos tem uma <u>sensibilidade de 85%</u> e <u>especificidade de 79%</u> para diferenciar cães com DA de cães com prurido crônico ou recorrente, sem DA . O <u>acréscimo de um sexto parâmetro positivo</u> aumenta a <u>especificidade para 89%</u>, mas <u>reduz a sensibilidade para 58%</u> .</i></p>	

Fonte: <https://atualizavet.com.br/wp-content/uploads/2017/08/Dermatovet-Online-DAC-Desafio-terapeutico-Ao-Vivo.pdf>

Os critérios de Favrot foram determinados a partir de um estudo com 34 dermatologistas veterinários, que trabalhavam em 15 países diferentes na Europa, América do Norte, América do Sul e Japão (FAVROT *et al.*, 2010 *apud* RIBEIRO, *et al.*, 2020) e visam identificar os sinais preditivos do desenvolvimento futuro da dermatite atópica canina (CAMPOS; SILVA; -FILHO, 2021).

Quando os cães apresentam 5 destes critérios, há 85% de sensibilidade e 79% de especificidade, para diferenciar a atopia canina de prurido crônico recorrente. Somados a esses critérios, a história do paciente (idade de início, sazonalidade, prurido sem lesão, predisposição familiar ou racial, prévia resposta à corticoterapia), o desenvolvimento da doença (sazonalidade, infecções secundárias) e o padrão lesional, tudo isso são dados essenciais para o estabelecimento do diagnóstico da atopia canina (FAVROT, 2009 *apud* SOLOMON; FARIAS; PIMPÃO, 2012).

A realização do exame físico é fundamental, porque a atopia canina não é uma dermatopatia, cujos sinais clínicos são patognomônicos (FAVROT *et al.*, 2010 *apud* SOLOMON; FARIAS; PIMPÃO, 2012). A suspeita de dermatite atópica deve ser sistematicamente levantada quando houver prurido crônico, otite bilateral

recidiva, lambedura obsessiva dos espaços interdigitais, dermatite de lambedura, sudação (hiperidrose), urticária ou dermatite piodermática recidiva e estados ceratoseborreicos (MORAILLON *et al.*, 2013).

Também é necessário proceder a exclusão de outras dermatopatias pruriginosas, como as parasitárias (principalmente, a escabiose), as infecciosas (como, por exemplo, as estafilocócicas e por *Malassezia*) e as demais dermatopatias alérgicas (FAVROT *et al.*, 2010; OLIVRY *et al.*, 2010 *apud* SOLOMON; FARIAS; PIMPÃO, 2012).

A hipersensibilidade a trofoalérgenos (alérgenos alimentares) pode se manifestar clinicamente de forma idêntica à atopia canina e, por isso, deve-se fazer a exclusão de determinados alimentos na dieta do animal. Porém, alguns cães com dermatite atópica podem manifestar o agravamento da doença, quando entram em contato com trofoalérgenos, o que pode dificultar o diagnóstico definitivo da atopia canina (OLIVRY *et al.*, 2007 *apud* SOLOMON; FARIAS; PIMPÃO, 2012).

O uso de testes alérgeno-específicos, sorológicos ou intradermais não é indicado para a triagem diagnóstica desta dermatopatia, pois muitos cães clinicamente saudáveis ou atópicos exibem reações positivas semelhantes. Dessa forma, esses testes devem ser aplicados somente quando há o intuito de implementar a imunoterapia alérgeno-específica, determinar a exclusão de alérgenos do ambiente ou documentar se há presença de doença alérgica IgE específica (OLIVRY *et al.*, 2010 *apud* SOLOMON; FARIAS; PIMPÃO, 2012).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Segundo HNILICA; PATTERSON (2018, p. 190), os diagnósticos diferenciais da atopia canina incluem alergia alimentar, escabiose, dermatite por *Malassezia* e piodermite bacteriana, além de outras hipersensibilidades (dermatite alérgica por picada de pulga – DAPP, dermatite por contato), parasitas (queiletielose, pediculose) e foliculite (dermatófito, *Demodex*).

TERAPIA CLÁSSICA DA DERMATITE ATÓPICA

A dermatite atópica canina não desaparece com o tratamento, ou seja, é uma dermatopatia que não tem cura, sendo necessário proceder uma “gestão terapêutica”, para limitar as manifestações clínicas, através de medicamentos, cujos efeitos secundários sejam os mais limitados possíveis, sendo indispensável

distinguir o tratamento dos episódios pruriginosos agudos do tratamento a longo prazo (MORAILLON *et al.*, 2013).

Por ser uma dermatopatia incurável e com manifestações e complicações variáveis, a atopia canina necessita de um tratamento com frequentes intervenções medicamentosas. E, por este motivo, é necessário que o médico veterinário explique aos tutores sobre todas as formas possíveis de tratamento, detalhando sobre os índices de sucesso, custo e efeitos colaterais dos fármacos (OLIVRY *et al.*, 2018 *apud* CAMPOS; SILVA; -FILHO, 2021).

O tratamento da fase aguda da dermatite atópica canina abrange a busca e as eliminações da causa, através do controle de pruridos e das lesões cutâneas, associado ao uso tópico e/ou oral de glicocorticoides ou do oclacitinib (SANABRI; RIBEIRO; RIBEIRO, 2022). Este tratamento visa limitar o prurido e a inflamação ligada à reação alérgica e às prováveis suprainfecções (MORAILLON *et al.*, 2013).

Já o tratamento da dermatite atópica canina em sua fase crônica é bem mais complexo e abrange a identificação e prevenção dos fatores causais, a higiene e os cuidados adequados para a pele e os pelos, através de banhos frequentes e de uma dieta adequada, com alta ingestão de ácidos graxos essenciais. Para tratar a atopia canina crônica também são utilizados fármacos, que apresentam uma melhor eficácia na redução do prurido, como os glicocorticoides tópicos e sistêmicos, a ciclosporina veterinária (Cyclavance®), o oclacitinib (Apoquel®) e o Lokivetmab (Cytoint®). Para prevenir e retardar a recorrência de alastramento da dermatite atópica canina crônica, são utilizados a imunoterapia específica para alérgenos e as aplicações de glicocorticoides tópicos intermitentes pró-ativos (SANABRI; RIBEIRO; RIBEIRO, 2022).

Os glicocorticoides são usados no tratamento da atopia canina, devido a sua rápida eficácia no controle do prurido, além da sua ação anti-inflamatória e imunossupressora, que previne a ativação dos linfócitos T, das células dendríticas (células de Langerhans) e dos macrófagos, envolvidos na inflamação e alergia (ZANON *et al.*, 2018 *apud* SILVA; RIBEIRO; RIBEIRO, 2021). Os corticosteroides são moléculas solúveis em lipídios, que se distribuem por todo o organismo do animal e se ligam aos receptores do cortisol, para reproduzir os seus efeitos. Sua ação ocorre no núcleo das células, estimulando ou atenuando a expressão de genes, que inibem a síntese de citocinas (FUNDÃO; ALMEIDA, 2018). Aqui, utiliza-se a Prednisona com mais frequência, destacando que o uso prolongado deste

fármaco pode acarretar efeitos colaterais e sua suspensão abrupta ocasiona recidivas (SILVA; RIBEIRO; RIBEIRO, 2021). Por isso, após um período de indução de até 10 dias, deve-se iniciar a administração em dias alternados, devendo o paciente – além de se submeter a um acompanhamento rigoroso pelo médico veterinário – passar por exames complementares (hemograma, dosagem de enzimas hepáticas, triglicérides, colesterol, glicemia e urocultura), pelo menos, duas vezes ao ano, para verificar o aparecimento de efeitos colaterais (CAMPOS; SILVA; -FILHO, 2021). Como exemplos de efeitos colaterais causados aos animais pelo uso inadequado de glicocorticoides, podem ser citados atrofia muscular, calcificação metastática, poliúria, polidipsia, polifagia, ganho de peso, retenção de sódio, vômitos, pancreatite, hipertensão, tromboembolismo, imunossupressão, úlceras gástricas e hiperadrenocorticismismo (FUNDÃO; ALMEIDA, 2018).

A imunoterapia específica para alérgenos é o único tratamento capaz de modificar ou reverter parte da patogênese da dermatite atópica canina, através do alívio dos sinais clínicos e da prevenção da progressão da doença (FUNDÃO; ALMEIDA, 2018). Esta terapia consiste na administração de pequenas doses crescentes de alérgenos específicos, onde vai ocorrer o desenvolvimento de anticorpos do tipo IgE, causando a reação antígeno anticorpo, com o intuito de melhorar os sintomas da enfermidade (LUCAS, 2011 *apud* SILVA; RIBEIRO; RIBEIRO, 2021), que começam a ocorrer no período de 6 meses a 1 ano de tratamento (OLIVRY *et al.*, 2010 *apud* SILVA; RIBEIRO; RIBEIRO, 2021). Porém, normalmente, o tratamento perdura por toda a vida do animal (Fischer; MÜLLER, 2019 *apud* CAMPOS; SILVA; -FILHO, 2021), sem efeitos deletérios em sua vida útil (FUNDÃO; ALMEIDA, 2018).

Antibióticos podem ser utilizados nos casos em que haja sinais clínicos de infecções bacterianas secundárias, sendo necessária a associação com medicamentos tópicos e orais, além da realização de citologia, cultura e antibiograma, para uma maior precisão no tratamento da atopia canina (OLLIVRY *et al.*, 2010 *apud* FUNDÃO; ALMEIDA, 2018). Todavia, o tratamento com antibióticos tópicos (Ex: *Cortizeme*®) pode ser difícil, devido às lambeduras e a grande extensão das lesões, mas pode ser interessante, para limitar a pododermite, se não houver *Demodex* (MORAILLON *et al.*, 2013).

A terapia antifúngica é utilizada quando houver dermatite por *Malassezia* e, havendo a necessidade do uso de medicamentos tópicos calmantes, podem-se

recorrer a produtos não irritantes, como os extratos coloidais de aveia, como, por exemplo, o *Allercalm*[®] (MORAILLON *et al.*, 2013).

Os anti-histâmicos trazem pouco benefício na redução do prurido, devido ao seu mecanismo de ação (OLIVRY *et al.*, 2016 *apud* CAMPOS; SILVA; -FILHO, 2021). Porém, estes fármacos podem ser usados sozinhos ou junto com glicocorticoides ou, ainda, em associação com os ácidos graxos essenciais, para gerar um efeito sinérgico, sendo necessário realizar testes de diversos fármacos em cada paciente, já que a resposta varia de animal para animal (Hnilica & Patterson, 2017 *apud* SANABRI; RIBEIRO; RIBEIRO, 2022).

Por fim, a acupuntura também vem sendo utilizada como terapia complementar da atopia canina, por envolver a estimulação de pontos pré-determinados (pontos de acupuntura), através de agulhas, calor (moxabustão), eletricidade (eletroacupuntura) e pressão (acupressão) (ROBAYO *et al.*, 2011 *apud* SANABRI; RIBEIRO; RIBEIRO, 2022). A escolha dos pontos de acupuntura visa corrigir o desequilíbrio orgânico, originado pela causa primária da doença, que leva ao prurido e outras alterações na pele. A acupuntura é uma prática não invasiva, não medicamentosa e de baixo custo, que proporciona um efeito analgésico, imunomodulador e relaxante ao animal com prurido crônico. (CORREA & VAL, 2018 *apud* SANABRI; RIBEIRO; RIBEIRO, 2022).

ATUALIZAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA A DERMATITE ATÓPICA CANINA

Ciclosporina veterinária (Cyclavance[®])

A ciclosporina veterinária (Cyclavance[®]) é um fármaco imunossupressor, isolada do fungo *Tolypocladium inflatum*, que vem sendo usado com altas taxas de sucesso (SILVA; RIBEIRO; RIBEIRO, 2021).

A ciclosporina age como inibidora da calcineurina e, conseqüentemente, das células de Langerhans e dos linfócitos, responsáveis pelo início da resposta imunológica – tendo ação imunomoduladora (MARSELLA & OLIVRY; PALMEIRO, 2013 *apud* SANABRI; RIBEIRO; RIBEIRO, 2022). Após a sua administração na dosagem de 5 mg/kg, ocorre a inibição dos linfócitos T e de suas citocinas pró-inflamatórias e, conseqüentemente, a histamina não é liberada pelos mastócitos, o que diminui o prurido (LUCAS *et al.* 2007 *apud* SILVA; RIBEIRO; RIBEIRO, 2021).

A ciclosporina vem apresentando excelentes resultados no tratamento da atopia canina (CAMPOS; SILVA; -FILHO, 2021), porém, não é indicada como terapia autônoma para o controle rápido do prurido, devido ao seu início de ação ser mais lento (OLIVRY; MULLER, 2003 *apud* CAMPOS; SILVA; -FILHO, 2021). Por este motivo, seu uso deve ser feito em dias alternados e, em alguns casos, a cada 3 a 4 dias, como dose de manutenção (NAVARRO *et al.*, 2015 *apud* CAMPOS; SILVA; -FILHO, 2021).

Este fármaco é uma boa alternativa para o tratamento da dermatite atópica canina, por causar poucos efeitos colaterais. Ainda assim, o uso da ciclosporina pode acarretar nos animais efeitos adversos, como vômitos, diarreias, hipertensão, papilomatose oral e hiperplasia de gengiva (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996 *apud* FUNDÃO; ALMEIDA, 2018).

Animais com doença atópica apresentam melhora em seu quadro clínico após 30 dias de tratamento com ciclosporina e, a partir daí, deve-se diminuir a dose e aumentar os intervalos entre as doses, sempre mantendo a concentração por quilo, até a menor redução possível deste fármaco (LITTLE *et al.*, 2015 *apud* FUNDÃO; ALMEIDA, 2018).

Maleato de oclactinib (Apoquel®)

O maleato de oclacitinib (Apoquel®) é um inibidor seletivo da enzima Janus Kinase (JAK1 ou JAK3), que faz a transdução e sinalização das citocinas pró-alérgicas, pró-inflamatórias e pruridogênicas, que implicam diretamente na atopia canina e, também, na sinalização da interleucina-31 (IL-31), tendo um importante papel no combate do prurido dos cães (COSGROVE *et al.*, 2013 *apud* SANABRI; RIBEIRO; RIBEIRO, 2022).

Este fármaco age diretamente na inibição da citocinas pró-inflamatórias (PAPICH, 2016 *apud* SANABRI; RIBEIRO; RIBEIRO, 2022), produzindo uma ação rápida e um efeito anti-inflamatório, que vai auxiliar no controle do prurido (OLIVRY, 2019 *apud* SANABRI; RIBEIRO; RIBEIRO, 2022). Porém, não possui a capacidade de reverter a patogênese, devendo ser usado de forma vitalícia no tratamento da atopia canina (DEBOER, 2017 *apud* FUNDÃO; ALMEIDA, 2018).

O Oclacitinib só pode ser utilizado em animais com idade acima de 12 meses de idade (LITTLE *et al.*, 2015 *apud* FUNDÃO; ALMEIDA, 2018), embora apresente um início de ação mais rápido e menos efeitos colaterais gastrointestinais do que a

ciclosporina. Porém, o único efeito colateral observado nos animais atópicos submetidos ao tratamento com oclacitinib é o aparecimento de piodermatites, devido à pré-disposição destes pacientes às infecções secundárias, sendo esta alteração rapidamente resolvida com a associação de antibiótico ao tratamento (FUNDÃO; ALMEIDA, 2018).

O protocolo indicado para o tratamento da Dermatite Atópica com utilização do Oclacitinib é através de dois ciclos, sendo o primeiro, com duas administrações diárias com intervalo de 12 horas durante 14 dias e o segundo, com uma aplicação diária e intervalo de 24 horas, durante 14 dias (GADEYNE *et al.*, 2014 *apud* FUNDÃO; ALMEIDA, 2018). O prurido vai diminuir gradativamente durante os dias de terapia, mas em alguns animais ocorrem recidivas, após a mudança entre ciclos, ao passar para uma administração por dia, devido ao acúmulo de citocinas na pele nos primeiros estágios de terapia com este fármaco (OLIVRY, 2017 *apud* FUNDÃO; ALMEIDA, 2018).

Lokivetmab (Cytoint®)

O fármaco Lokivetmab (Cytoint®) é um anticorpo monoclonal caninizado, que bloqueia os efeitos pruriginosos da interleucina-31 (IL-31), utilizado em tratamentos à longo prazo de cães atópicos (SANABRI; RIBEIRO; RIBEIRO, 2022). Este anticorpo se liga especificamente à interleucina-31 do cão, impedindo a ligação com o seu receptor específico, evitando, dessa forma, os efeitos pruriginosos desta citocina e reduzindo o prurido de lesões inflamatórias associadas. Quando utilizado na dose de 0,5 a 2 mg/Kg, por via subcutânea, a duração do efeito antipruriginoso é de um mês (MICHELS *et al.*, 2016 *apud* SANABRI; RIBEIRO; RIBEIRO, 2022).

O Cytoint pode ser usado em cães com menos de um ano de idade, sendo muito eficaz ao tratamento da dermatite atópica canina, existindo poucas evidências quanto aos efeitos colaterais. Porém, como efeitos adversos pelo uso deste fármaco, podem ocorrer letargia e vômito do paciente (SILVA, 2019 *apud* SANABRI; RIBEIRO; RIBEIRO, 2022).

PROGNÓSTICO

De acordo com HNILICA; PATTERSON (2018, p. 192), o prognóstico da dermatite atópica canina é bom, embora o tratamento seja vitalício e o controle seja necessário na maioria dos cães. As recidivas de irritações pruriginosas na pele do

animal (com ou sem infecções secundárias) são comuns de acontecer, sendo necessário fazer ajustes individualizados ao tratamento, para atender as necessidades do paciente. Nos cães com doença mal controlada, deve-se excluir a presença de infecção secundária (como por exemplo, causada por bactérias ou *Malassezia*), sarna sarcóptica, demodicidose e hipersensibilidade concomitante a alimentos e picadas de pulga ou recentemente adquirida a outros alérgenos ambientais. Devido à presença de um forte componente genético, não é aconselhável a reprodução de qualquer cão ou cadela com sinais clínicos de dermatite atópica.

2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dermatite atópica canina (DAC) é uma dermatopatia de origem genética, na qual os cães acometidos se tornam sensíveis aos antígenos presentes no meio ambiente, desenvolvendo grave reação alérgica e pruriginosa, que interferem na qualidade de vida do paciente e, que não tem cura. Por este motivo, é necessário proceder uma “gestão terapêutica”, para limitar as manifestações clínicas, através de medicamentos, cujos efeitos secundários sejam os mais limitados possíveis, sendo importante distinguir o tratamento dos episódios pruriginosos agudos do tratamento a longo prazo. É aí que se lança mão de novas alternativas para o tratamento da atopia canina, como o uso de glicocorticoides tópicos e sistêmicos, do oclacitinib (Apoquel®), da ciclosporina veterinária (Cyclavance®) e do Lokivetmab (Cytoint®). Esses fármacos vem demonstrando grande eficácia e uma diminuição significativa dos efeitos colaterais, no tratamento da dermatite atópica canina.

3. REFERÊNCIAS

ALVES, Breno Henrique *et al.* **Dermatite atópica canina:** estudo de caso. *Pubvet*, v. 12, n. 8, a 154, p. 1-6, ago. 2018. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/c9f5/f456e10997c401ce4a9a9a137ad4781c45a6.pdf>. Acesso em: 12 out. 2022.

BRASIL, Ceva. **Atopia e o estado da barreira cutânea:** uma relação cada vez mais importante. *Pet Journal*, n. 8, Anoo 2. Disponível em: https://s3-sa-east-1.amazonaws.com/vetsmart-contents/Documents/DC/Ceva/Atopia_Estado_Barreira_Cutanea_Relacao_Important_e.pdf. Acesso em: 5 nov. 2022.

CAMPOS, Millena Leme de; SILVA, Leila Cristina da; -FILHO; Jonas Moraes. **Novos conceitos na dermatite atópica em cães** – revisão de literatutra. Brazilian Journal of Developmet, v. 7, n. 6, p. 54982-54994, jun. 2021, Disponível em: <file:///C:/Users/Olimpia/Downloads/admin,+074.pdf>. Acesso em: 5 nov. 2022.

CATALANI, Caio. **Atopia canina: sinais e sintomas**. Allergen, 2022. Disponível em: <https://www.allergen.com.br/post/2016/07/07/atopia-canina>. Acesso em: 19 out. 2022.

DOMINGUES, Camila. **Entendendo a dermatite atópica (atopia)**. Unicarevet, fev. 2021. Disponível em: <https://unicarevet.com.br/entendendo-a-dermatite-atopica-atopia/>. Acesso em: 19 out. 2022.

FEITOSA, Francisco Leydson F. **Semiologia Veterinária: a arte do diagnóstico**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2020. p. 513-538.

FERREIRA, André. **Hipersensibilidade tipo I na Veterinária**. Slideshare, 2012. Disponível em: <https://pt.slideshare.net/andreferreiracp/hipersensibilidade-tipo-i-na-veterinria>. Aceso em: 11 nov. 2022.

FUNDÃO, Juliana Machado; ALMEIDA, Thiago Oliveira de. **Dermatite atópica canina, atualizações terapêuticas: revisão de literatura**. Revista Vez em Minas, n. 136, p. 34-40, jan./fev./mar. 2018. Disponível em: <http://www.crmvmg.gov.br/RevistaVZ/Revista36.pdf>. Acesso em: 4 nov. 2022.

HNILICA, Keith A.; PATTERSON, Adam P. **Dermatologia de pequenos animais: atlas colorido e guia terapêutico**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018. p. 190-192.

LUDWIG, Marcisa Petry *et al.* **Dermatite atópica canina**. Salão do Conhecimento, 2016. Disponível em: <file:///C:/Users/Olimpia/Downloads/6374-Texto%20do%20artigo-27831-1-10-20160912-1.pdf>. Acesso em: 14 out. 2022.

MARTEN. Ciciane. **Dermatite atópica em cães: guia completo + tratamento + orientações**. Bichinho amigo, 2016. Disponível em: <https://bichinhoamigo.com.br/dermatite-atopica-em-cachorros/>. Acesso em: 19 out. 2022.

MORAILLON, Robert *et al.* **Manual Elsevier de Veterinária: diagnostic e tratamento de cães, gatos e animais exóticos**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. p. 169-172.

NAGELSTEIN, Andrea Fermann. **Crterios de Favrot (2010) para dermatite atópica**. Pele Pet, 2014. Disponível em: <http://pelepet.blogspot.com/2014/06/criterios-de-favrot-2010-para-dermatite.html>. Acesso em: 19 out. 2022.

NÓBREGA, Diana Rafaela Ferreira da. **Abordagem Proactiva à terapêutica da dermatite atópica canina**. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2010. Disponível em:

<https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/2519/1/ABORDAGEM%20PROACTIVA%20c3%80%20TERAPEUTICA%20DA%20DERMATITE%20ATOPICA%20CANINA.pdf>. Acesso em: 12 out. 2022.

REIS, Atualpa Pereira dos; AARESTRUP, Fernando Monteiro. **Imunoterapia e imunobiológicos na dermatite atópica**. Asbai, abr./jun. 2019. Disponível em: http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=979. Acesso em: 05 nov. 2022.

RIBEIRO, Júlia Zulske Moulin *et al.* **Análises da ocorrência dos critérios de Favrot e das comorbidades apresentadas por cães com dermatite atópica atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Fluminense**. Revista Brasileira de Ciência Veterinária, Rio de Janeiro, v. 27, n. 3, p. 104-109, jul/set. 2020. Disponível em: <https://periodicos.uff.br/rbcv/article/view/42867/27319>. Acesso em: 20 out. 2022.

ROCHA. Raphael. **Desafios da condução terapêutica na dermatite atópica canina**. Atualiza Vet, out. 2017. Disponível em: <https://atualizavet.com.br/wp-content/uploads/2017/08/Dermatovet-Online-DAC-Desafio-terapeutico-Ao-Vivo.pdf>. Acesso em: 24 out. 2022.

SANABRI. Reinaldo Anderson; RIBEIRO, Rodrigo Martins; RIBEIRO, Debora da Silva Freitas. **Dermatite atópica canina um olhar sobre os tratamentos atuais**. Research Socyety and Development, v. 11, n. 11, ago. 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/32807/28225>. Acesso em: 4 nov. 2022.

SILVA, Jhosani Beatriz Bispo da; RIBEIRO, Rodrigo Martins; RIBEIRO, Debora da Silva Freitas. **Alternativas mais recentes no tratamento da dermatite atópica canina**. Unifimes, ago. 2021. Disponível em: <file:///C:/Users/Olimpia/Downloads/ALTERNATIVAS+MAIS+RECENTES+NO+TRATAMENTO+DA+DERMATITE+AT%C3%93PICA+CANINA-1.pdf>. Acesso em: 4 nov. 2022.

SOLOMOON, Suzana Evelyn Bahr; FARIAS, Marconi Rodrigues de; PIMPÃO, Claudia Turra. **Dermatite atópica canina: fisiopatologia e diagnóstico**. Revista Acadêmica Ciência Agrária Ambiental, Curitiba, v. 10, n. 1, p. 21-28, jan./mar. 2012. Disponível em: <https://periodicos.pucpr.br/cienciaanimal/article/view/12068/11399>. Acesso em: 13 out. 2022.

ZANON, Jakeline Paola *et al.* **Dermatite atópica canina**. Semina: Ciências Agrárias, Londrina, v. 29, n. 4, p. 905-920, out./dez. 2008. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/4457/445744090023.pdf>. Acesso em: 12 out. 2022.

IMPLICAÇÕES DE CÉLULAS CAR-T EM PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

Guilherme dos Santos Elias¹, Helber Barcellos da Costa²; Adriano Lima Stelzer Bindaco²; Thiago Oliveira de Almeida²; Jhuli Keli Angeli²

¹Acadêmico de Farmácia Centro Universitário Multivix Vitória

² Docente Centro Universitário Multivix – Vitória

RESUMO

A leucemia linfóide aguda (LLA) é uma neoplasia de células hematológicas, que afetam o organismo de modo severo, sendo frequentemente letal. Desse modo, a fisiopatologia dessa doença caracteriza-se por acúmulo e proliferação exacerbada de células aberrantes, onde a malignidade de células imaturas leucêmicas preconizam a presença de precursores linfóides mutados de linhagem B e/ou T, os quais desviam o curso da hematopoiese funcional de células de defesa do organismo humano. Muitos pacientes enfrentarão um curso clínico potencialmente doloroso e provavelmente uma jornada árdua durante o tratamento, também devido aos efeitos adversos da terapêutica. O presente estudo se propõe a analisar o potencial inovador da imunoterapia com células CAR T na leucemia linfóide aguda. Como metodologia de pesquisa, o estudo utiliza uma revisão bibliográfica e envolve coleta de artigos científicos de bases de dados como “Pubmed”, “Scielo”, “Periódicos” “ScienceDirect” “Nature” e “Cell Press” a partir do ano 2000, tendo como foco correlacionar, destacar e avaliar as implicações clínicas da imunoterapia com células CART em pacientes com leucemia linfóide aguda. Como resultado, evidenciou-se em pesquisas e ensaios clínicos que apesar dos obstáculos de efeitos adversos e mecanismos de resistência do tumor o uso de células CAR T ainda é uma alternativa promissora no combate a leucemia linfóide aguda, sendo imprescindível novas pesquisas para aprimorar a construção CAR T.

Palavras-chave: Imunoterapias com células CAR-T; Mecanismos fisiopatológicos da LLA; Efeitos adversos da terapia de células CAR-T; Seleção do antígeno-alvo; Leucemia linfóide aguda B; Leucemia linfóide aguda T; Engenharia genética.

INTRODUÇÃO

A leucemia linfóide aguda (LLA) é uma neoplasia de células hematológicas, que afetam o organismo de modo severo, sendo frequentemente letal. A LLA é uma doença que possui inúmeras dificuldades de tratamento e pode acometer pacientes de todas as idades, com um número maior de casos na faixa etária infantil. Desse modo, a LLA configura-se como um câncer hematológico de caráter agressivo, que afeta o tecido hematopoiético e a corrente sanguínea levando a danos frequentemente letais ao organismo do indivíduo (SHEYKHHASAN; MANOOCHERI; DAMA, 2022;

TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017). A patogênese da LLA preconiza a proliferação exacerbada de células imaturas devido a um desvio na síntese hematopoiética e levando a um descontrole na diferenciação e multiplicação de progenitores linfóides de células B e/ou T, sendo a maioria das incidências de casos de LLA de precursores de células B (AURELI *et al.*, 2023; HUANG *et al.*, 2020). A origem desse

distúrbio hiperproliferativo de células malignas pode ser explicado por vários motivos, porém, compreende-se como um fator primordial para o desenvolvimento da LLA as mutações genéticas, que podem surgir espontaneamente ou por exposição a produtos mutagênicos, como substâncias praguicidas, produtos radioativos e/ou outros agentes químicos e físicos que venham a danificar a maquinaria genética reverberando em alterações no processo normal de ciclo celular linfóide (AURELI *et al.*, 2023; TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017). Sendo assim, evidencia-se que a LLA confere a principal causa de leucemia aguda em pacientes pediátricos, tornando-se prevalente em mais de 50% dos casos a leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) que acomete mais indivíduos de faixa etária infantil, porém sua ocorrência em adultos também possui um número expressivo (COCCARO *et al.*, 2019; ZUCKERMAN; ROWE, 2014).

Posto isso, o precursor dos linfócitos T que possui seu processo de maturação mutado levando a uma desordem proliferativa de células precursoras imaturas de linhagem linfóide de células T é mais comum em indivíduos adultos e sua ocorrência é significativamente preocupante devido às características fisiopatológicas agressivas e comumente letais dessa doença (TAN *et al.*, 2023; SHEYKHHASAN; MANOOCHEHRI; DAMA, 2022). Recentemente houve avanços consideráveis na terapia de neoplasias hematológicas, a terapêutica com imunoterapia que utiliza componentes do sistema imunológico conferiu uma marca importante no combate ao câncer, como sua capacidade de atingir especificamente o tumor de células malignas leucêmicas, e reduzir danos por toxicidade, que são causados muitas vezes por efeitos colaterais de terapias convencionais utilizadas com quimioterapia que expõem alto grau de efeitos colaterais e toxicidade aos pacientes (AURELI *et al.*, 2023; ALNEFAIE *et al.*, 2022; SHEYKHHASAN; MANOOCHEHRI; DAMA, 2022). O uso de células T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T) autólogas consistem em um método de tratamento com base em imunoterapia, no qual se utiliza de engenharia genética para modificar a célula T do próprio paciente para expressar um receptor que pode reconhecer especificamente os blastos leucêmicos. Versões recentes de células CAR-T elucidaram a capacidade de atuação fenomenal dessas células modificadas, levando a mecanismos de atuação que geram mais segurança e eficácia de tratamento (SHEYKHHASAN; MANOOCHEHRI; DAMA, 2022; MOHANTY *et al.*, 2019). Todavia, ainda existem barreiras que impedem o avanço dessa terapia em muitos pacientes com leucemia linfóide aguda (LLA), como os

mecanismos de imunossupressão e escape tumoral, além da perda do antígeno-alvo *in vivo* e reações adversas inoportunas (SHEYKHHASAN; MANOOOCHEHRI; DAMA, 2022; TOMASIK; JASIŃSKI; BASAK, 2022; PARK, 2021).

Desse modo, a imunoterapia com células CAR T apresenta-se como uma notável oportunidade para desenvolver a tão sonhada cura ou favorecer uma remissão tumoral em LLA parcialmente grande a pacientes que infelizmente acabam sendo acometidos por essa neoplasia maligna (AURELI *et al.*, 2023; PARK, 2021). Logo, o objetivo geral do trabalho foi destacar e avaliar as implicações clínicas da imunoterapia das células CAR T, abordando a eficácia, efeitos colaterais e seu potencial para tratar inúmeros pacientes com LLA. Como metodologia de pesquisa foi realizada uma revisão bibliográfica relacionados ao objetivo principal exposto e com os objetivos específicos de apontar as principais características que tornam a terapia com células CAR T efetiva no tratamento de leucemia linfóide aguda; compreender através de estudos realizados quais as características do tumor de leucemia linfóide aguda que dificultam o tratamento com células CAR T e investigar as principais estratégias de desenvolvimento de células CAR T eficientes e capazes de superar as barreiras de supressão e escape tumoral.

1. REFERÊNCIAL TEÓRICO

1.1 FISIOPATOLOGIA DA LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA LLA

A leucemia linfóide aguda (LLA) compreende a participação fundamental das células precursoras da linhagem linfóide, onde ocorre uma desordem na síntese de células de defesa (glóbulos brancos) em especial os linfócitos, o desarranjo em uma das etapas de produção dessas células levam a danos frequentemente letais a saúde de indivíduos, onde ocorre, principalmente uma expansão de células imaturas e disfuncionais, causando inviabilidade do processo de homeostase sérica e outrora originando uma neoplasia maligna de caráter hematológico (HUANG *et al.*, 2020; ZUCKERMAN; ROWE, 2014).

A malignidade LLA possui sua leucemogênese na medula óssea de indivíduos jovens e adultos, porém, há distinções no local onde ocorre a hematopoiese entre as várias fases da vida do indivíduo. Portanto, na fase intrauterina a síntese células sanguíneas possuem etapas ordenadas que garantem a progressão da vida, a hematopoiese na fase fetal são alicerçadas por processos e locais específicos de síntese, configurando a participação do saco vitelino, aorta-gônada-mesonefro,

fígado fetal e por conseguinte a medula óssea, que após o parto e posteriormente na vida jovem e adulta se torna o local primordial para a hematopoiese (JACKSON; LING; ROY, 2021; HUANG *et al.*, 2020). A problematização em uma das rotas de síntese de células maduras e funcionais reverbera-se em células imaturas (blastos) que não correspondem ao padrão fisiológico normal e ao não serem contidas pelos mecanismos de reparo e imunovigilância do organismo acabam por ocupar o tecido hematopoiético e progressivamente outras regiões além do local de origem (TANG *et al.*, 2023; TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017).

Desse modo, a LLA configura-se como uma neoplasia hematológica maligna e agressiva, no qual é caracterizada e identificada a partir da análise do precursor de origem que advém da medula óssea, e, dessa maneira, é determinado 2 principais tipos de LLA conforme a célula predecessora imatura, sendo os linfoblastos B (células B imaturas) e linfoblasto T (células T imaturas), no qual, é evidenciado uma acentuada predominância de casos em pacientes pediátricos, jovens e adultos pela linha precursora de células B, sendo a LLA-B responsável por aproximadamente mais da metade de ocorrências de leucemias. Contudo, leucemias agudas derivadas da linhagem T possuem uma incidência menor de casos no geral, tendo ocorrência mais frequentes em adultos do que em pacientes pediátricos, e possuem um espectro de tratamento de difícil controle devido a sua fisiopatologia severa ao organismo do paciente (AURELI *et al.*, 2023; SHEYKHHASAN; MANOOCHEHRI; DAMA, 2022).

Ademais, a LLA é uma doença de caráter heterogêneo, possuindo ramificações e classificação específica para cada subgrupo, a depender de suas características fenotípicas e genotípicas específicas. Além disso, essa neoplasia maligna apresenta curso clínico progressivo, possuindo vários empecilhos que dificultam uma remissão e até uma possibilidade de cura, como a resistência à terapia e taxas consideráveis de recidivas. A heterogeneidade da LLA abrange um conjunto de características específicas para cada incidência, distinguindo-se também o seu padrão de expressão com base nas características fisiológicas próprias de cada indivíduo (SHEYKHHASAN; MANOOCHEHRI; DAMA, 2022; ZUCKERMAN; ROWE, 2014; CAMPOS- SÁNCHEZ *et al.*, 2011).

A heterogeneidade leva a necessidades terapêuticas especiais em cada paciente, que por sua vez podem possuir patogênese tumoral distintas. Portanto, é preciso ter uma compreensão holística da fisiopatologia da LLA para que haja uma análise precisa na escolha de uma terapêutica eficaz, visando principalmente um

planejamento com avaliação clínica crítica e prognóstico conciso (SHEYKHHASAN; MANOOCHEHRI; DAMA, 2022; CAMPOS- SÁNCHEZ *et al.*, 2011). A classificação do grupo heterogêneo de doenças que compreende a LLA foi proposta em diferentes sistemas a fim de estabelecer uma avaliação precisa e um diagnóstico eficaz. A partir disso, foi proposto por especialistas em neoplasias hematológicas do grupo Franco-Americano- Britânico (FAB) em meados da década de 1970 uma subdivisão em três categorias de linfoblastos: L1, L2 e L3, visando as características morfológicas observadas ao microscópio após o procedimento citoquímico de rotina. Entretanto, devido aos avanços nas áreas da tecnologia e compreensão da importância do comportamento genético em patologias, fez com que se reverberasse novos métodos de diagnóstico mais específicos e concisos que o descrito pela FAB (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

As análises sintomatológicas da LLA também se mostram fundamentais para discussões de possíveis prognósticos devido ao caráter crítico de sintomas que derivam da proliferação e acúmulo de células imaturas e disfuncionais (Blastos) na medula e na corrente sanguínea, além da capacidade de alcançar locais dos organismos ainda mais críticos como o sistema nervoso central (SNC) (AURELI *et al.*, 2023; COMEAUX; MULLIGHAN, 2017). Os sintomas típicos da LLA derivam da presença anormal de linfoblastos em múltiplos locais do organismo, desde a medula óssea até locais extramedulares, no qual, o acúmulo de linfoblastos prejudica a circulação e leva ao desequilíbrio da homeostase com processos inflamatórios críticos ao organismo. Nesse contexto, são comuns dessa doença sintomas inflamatórios como febre recorrentes, fadiga, dificuldades de respiração, anemia e leucopenia tendo como consequência maior susceptibilidade a agentes patogênicos. Contudo, é de suma importância a associação entre exames clínicos e exames laboratoriais que confirmem a presença de pelo menos 20% ou mais de linfoblastos no organismo do paciente (TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017).

Nessa perspectiva, a ocorrência que levou à proliferação exacerbada de precursores linfoides B e T na LLA possuem a tumorigênese a partir das consequências de danificações genéticas ou modificações em cromossomos que alteram o processo normal da hematopoiese e ciclo celular, o que enfaticamente pode levar a uma doença patogênica sistêmica, ou, embora menos comum nesse tipo câncer mas ainda presentes, a perda da atividade de genes supressores de tumor, como mutações no gene TP53 (COMEAUX; MULLIGHAN, 2017;

ZUCKERMAN; ROWE, 2014).

Desse modo, a LLA ocorre quando há alguma desordem na maquinaria genética que participa da regulação hematopoiética de precursores linfoides, impedindo a progressão da maturação dos linfócitos e reverberando em expansões clonais de linfoblastos (ROBERTS, 2018). A LLA-B possui características específicas que a correlacionam com sua alta prevalência em pacientes pediátricos, estudos sugerem que alguns dos processos de patogênese tumoral da LLA-B que acometem principalmente pacientes infantis tenham origem intrauterina, com mutações em determinados pontos específicos da formação de pré-natal, como em casos de leucemia linfoblástica aguda precursora de células B da infância (BCP-ALL). Compreende-se que alterações genéticas antes mesmo do nascimento podem contribuir para a leucemogênese da LLA, sendo que, algumas dessas alterações podem ser influenciadas por fatores exógenos (RÜCHEL *et al.*, 2022; JACKSON; LING; ROY, 2021).

A análise com base em características genótípicas contribui para compreender o comportamento dessa neoplasia entre as diferentes faixas etárias dos pacientes (ROBERTS, 2018). Sendo assim, as leucemias de linhagens B e T possuem suas respectivas subdivisões com base em características genéticas específicas, como mutações que favorecem a patogênese da LLA e/ou cooperam com sua progressão (IACOBUCCI; MULLIGHAN, 2017). A partir disso, os denominados "Blue Books" (Livros azuis) para a "Classificação de tumores hematolinfóides" da Organização Mundial da Saúde (OMS) são referência para diagnósticos fisiopatológicos dessas neoplasias, sendo continuamente atualizados, aprimorando a forma de compreender o conjunto desse ramo de patologias hematológicas e estabelecendo critérios para diagnósticos (WHO). Portanto, a classificação da OMS torna-se mais específica e mais recente que os critérios anteriormente descritos pela FAB, onde a OMS estabelece para a LLA uma classificação baseada no perfil genético e nas características biológicas e moleculares da doença (ALAGGIO *et al.*, 2022; TERWILLIGER; ABDUL HAY, 2017). A partir das análises de diversos especialistas nos campos genética, hematopatologias, oncologia e biologia molecular e celular, a OMS estabeleceu em sua última revisão de 2022 uma classificação para neoplasias hematolinfóides levando em consideração as principais subdivisões da LLA; B-ALL/LBL sem outra especificação (NOS), B-

ALL/LBL com anormalidades genéticas recorrentes, T- ALL/LBL e NK-ALL/LBL (AURELI *et al.*, 2023; ALAGGIO *et al.*, 2022).

1.2 IMUNOTERAPIAS E SEUS CONCEITOS

Acompanhando a constante evolução científica e tecnológica, novos estudos nos campos da oncologia e imunologia proporcionaram o desenvolvimento da imunoterapia que surgiu como uma esperança para pacientes acometidos por diversos tipos de cânceres (ZHANG; ZHANG, 2020). Desse modo, a imunoterapia tem revolucionado a terapêutica do câncer configurando-se como a quarta opção de tratamento devido a características excepcionais de imunoterápicos específicos que compreendem desde a seletividade tumoral até baixas taxas de reações adversas a terapia, atenuando os danos críticos emocionais e fisiológicos produzidos por efeitos colaterais contribuindo para adesão do paciente a terapêutica, além da capacidade de combate a metástases e poder de remissão por um período de tempo maior, tendo em vista as três primeiras: Cirurgia, radiação e quimioterapia (PAN *et al.*, 2022; REDDY *et al.*, 2021).

Além disso, enfatizando a vasta gama de benefícios proporcionados pela imunoterapia, essa terapia foi contemplada como “inovação do ano” pela Science em 2013, devido a sua eficácia clínica (COUZIN-FRANKEL, 2013). A essência da imunoterapia é o fortalecimento do sistema imunológico humano, para que esse possa atuar de forma eficiente na destruição de células tumorais, que, por sua vez, possuem capacidade de surpreender com estratégias imunossupressoras (JÚNIOR *et al.*, 2020). O conceito de imunidade é utilizado para explicar o combate de determinado organismo contra agentes patogênicos, que comumente provocam doenças (SILVA *et al.*, 2021).

Nesse sentido, a imunoterapia consiste na utilização de múltiplos componentes do sistema imunológico para fins terapêuticos, com o objetivo de fortalecer a imunidade do paciente para que este reconheça o tumor e o elimine (ALNEFAIE *et al.*, 2022). A premissa da utilização de células de defesa no combate às células malignas têm como base a imunovigilância, que é realizada por células pertencentes ao sistema imunológico com capacidade de monitorar, eliminar e memorizar antígenos que venham a comprometer a homeostase do organismo humano. Desse modo, as células efetoras constituídas pelos linfócitos T, macrófagos e **células natural killers** deveriam reconhecer as células tumorais e impedir que a

mutação que levou proliferação disfuncional provoca-se a formação do tumor (JÚNIOR *et al.*, 2020).

Em vista disso, as principais células responsáveis pela ação de memorizar antígenos que provocam a desregulação do organismo humano são aquelas que fazem parte da imunidade adaptativa, como Linfócitos T e B que possuem mecanismos que são capazes identificar especificamente cada antígeno apresentado ao organismo (SCHIRRMACHER, 2019). Em síntese, o sistema imune tem um papel crucial no combate a neoplasias, estudos têm constatado que além do processo de defesa contra a ação tumoral o sistema imune está presente na tumorigênese participando da imunovigilância que compreende um processo complexo que conta com a participação de muitos componentes heterogêneos do sistema imune para evitar que a patogênese ocorra ou ainda atenuar posteriores consequências de processos inflamatórios já estabelecidos, mediando a ação contra agentes danosos ao organismo. (ZHANG *et al.*, 2021; ZITVOGEL; TESNIERE; KROEMER, 2006).

Cada categoria de base imunoterápica tem suas especificidades, a priori, no método que consiste na utilização das ACTs tem como premissa a contenção do tumor ao longo do tempo por diferentes mecanismos de ação. Em primeira análise, o exemplo que pertence a categoria de ACTs utiliza métodos que buscam obter linfócitos T infiltrantes (TILs), que podem ser retirados de tecidos danificados pelo tumor. Após a obtenção, as células são expostas a métodos *in vitro* para que sejam amplificadas, logo após re-infusionadas no paciente para combater a atividade tumoral (ALNEFAIE *et al.*, 2022). Em outra análise, uma segunda proposta é a modulação do receptor de células T (TCR) obtidos dos TILs, e, desse modo, a partir de técnicas de engenharia molecular transformar em células defesa do sangue periférico do paciente, de modo que após a re- infusão tais células consigam reconhecer e progredir na remissão do tumor. Entretanto, esse método apresentou limitações, como a necessidade de o TCR reconhecer moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) presentes em células malignas (ALNEFAIE *et al.*, 2022).

O MHC é um complexo que compreende uma determinada região do genoma humano (locus gênico), frequentemente denominado antígeno leucocitário humano (HLA) e está presente em uma determinada região do cromossomo 6, sendo responsável pela codificação de peptídeos presentes nas regiões da superfície de

determinadas células para que haja reconhecimento e eliminação pelos Linfócitos T. A avaliação dessa região é fundamental para o desenvolvimento e uso de determinadas imunoterapias, Tanto quanto para estratificação de risco de desenvolvimento de certas doenças por possui características altamente polimórficas, no qual determinados polimorfismos estão associados ao desenvolvimento de enfermidades crônicas como neoplasias malignas (SABBATINO *et al.*, 2020; ALVARO-BENITO *et al.*, 2016; KEDZIERSKA; KOUTSAKOS, 2020).

Em síntese, a terceira proposta em imunoterapias apresenta-se como uma via fundamental no combate ao câncer, onde consiste na utilização de células T modificadas por receptores de antígeno quimérico (CAR) sintetizados por engenharia biomolecular. Essa nova proposta transformou a terapêutica do câncer, visando melhorias e modificações celulares inéditas que seriam capazes de combater de forma eficiente o câncer, promovendo enfim sua remissão (ALNEFAIE *et al.*, 2022; MAROFI *et al.*, 2021). A base da terapia com células T modificadas com receptores de antígeno quimérico (CAR), tem como proposta uma célula especializada em reconhecer especificamente antígenos expressos por células tumorais por meio do seu receptor reformulado. Dessa maneira, as células T especializadas com CAR são utilizadas no combate ao câncer e são denominadas CAR-T. Além disso, apresentam uma vasta lista de vantagens que as tornam consideravelmente importantes no tratamento do câncer, como por exemplo sua citotoxicidade maleável, para que não ocorra danos a células normais (MAROFI *et al.*, 2021).

1.3 CÉLULAS CART

A imunoterapia com células CART tornou-se fundamental no combate a células malignas, sendo surpreendentemente eficaz contra neoplasias hematológicas, como exemplo a leucemia linfoblástica aguda (LLA). Desse modo, devido aos inúmeros benefícios apresentados pelas células CAR T em testes clínicos a agência regulatória federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos denominada Food and Drug Administration (FDA) aprova em 2017 a imunoterapia com células CAR T para a terapêutica de LLA e linfoma de grandes células B, e, dessa maneira, ampliando o espectro de escolha terapêutica e favorecendo ainda mais eficiência na terapia de pacientes acometidos por uma doença inoportuna (CHEN; ABILA; KAMEL, 2023; BOYIADZIS *et al.*, 2018; FDA, 2017). Compreende-se que a construção de um linfócito T CAR eficiente passa pela

elaboração de 4 domínios de suma importância que posteriormente farão parte da cascata de ação imunológica antitumoral. Dessa maneira, para a construção do linfócito T CAR é necessário um planejamento conciso dos componentes que compreendem o receptor de antígeno quimérico CAR (MAZINANI; RAHBARIZADEH, 2022; STERNER; STERNER, 2021).

Em síntese, os principais domínios que correspondem ao linfócito T CAR são: O domínio de interação com o antígeno tumoral específico na porção extracelular, sendo composto principalmente pelo scFv frequentemente derivado de um anticorpo monoclonal, em que junto com a região dobradiça compõe a região extracelular também denominada ectodomínio, além disso, a construção biomolecular dessa célula possui outros 2 domínios, o de transmembrana e uma região intracelular ou endodomínio, que configura-se como responsável pela via de sinalização celular intrínseca. Logo, as células CAR T a partir de suas características específicas previamente selecionadas e/ou modificadas orquestram a resposta de combate ao tumor (MAZINANI; RAHBARIZADEH, 2022; STERNER; STERNER, 2021). Portanto, as células CAR T distinguem-se entre gerações, no qual são acrescentados novos componentes moleculares a cada nova pesquisa, visando o aperfeiçoamento biomolecular e celular da estrutura e características que compõem as células CAR T, com enfoque na produção de uma terapêutica mediada por células CAR T eficaz na remissão tumoral (TOMASIK; JASIŃSKI; BASAK, 2022; PARK, 2021). Onde, as características essenciais das células CAR T permitem que essa reconheça o tumor de forma eficiente e adaptada, exercendo o reconhecimento de forma ampla, além dos mecanismos de apresentação de antígenos expressos pelo MHC, e, dessa forma, fornecendo a identificação tumoral até mesmo de proteínas mutadas, moléculas glicoconjugadas e lipídios (ALNEFAIE *et al.*, 2022; CHANDRAN; KLEBANOFF, 2019).

A produção de células CAR T advém de uma ordem de planejamento e pesquisas que permitem elaborar estratégias de incremento de componentes específicos, com linhas de produção de células CAR T que distinguem-se desde a primeira até a quarta geração (ANDREA *et al.*, 2022; ZHANG *et al.*, 2017). Entretanto, as CAR T de primeira geração apresentaram empecilhos em modelos de testes clínicos (MAZINANI; RAHBARIZADEH, 2022; ZHANG *et al.*, 2017). Logo, evidenciou-se que a ausência de componentes específicos como interleucinas (IL) mediadoras de ações imunológicas e uma molécula sinalizadora co-estimulatória

reverbera em resultados clínicos ineficientes, e, desse modo, seria de suma importância a inclusão de outros domínios de sinalização cooperativos que auxiliassem a ativação de células T em modelos *in vivo*, transpondo durabilidade da ação antitumoral e eficácia terapêutica (SUBKLEWE; BERGWELT-BAILDON; HUMPE, 2019; TOKAREW *et al.*, 2018).

A partir da compreensão dos resultados experimentais com as CAR T de primeira geração elaborou-se uma segunda proposta que fortificou o mecanismo de ação antitumoral, sendo o incremento de domínios co-estimulatórios que são capazes de exercer uma segunda sinalização, no qual, junto com o domínio sinalizador inicial CD3ζ (CD 3 Zeta) levou a aumento da capacidade de expansão *in vivo*, resistência antitumoral ao longo prazo e ainda melhora da concisão e eficácia de eliminação de células aberrantes (KONG *et al.*, 2023; PARK, 2021; ZHANG *et al.*, 2017).

Portanto, houve adaptação de moléculas como CD28 ou 4-1BB, que, outrora, compõem as células CAR T aprovadas pela FDA (MAVI *et al.*, 2023; KONG *et al.*, 2023; PARK, 2021). Em vista disso, a terceira geração celular CAR T abordou uma via múltipla de domínio co-estimulatório, a fim de exercer uma cascata de sinalização amplificada. Entretanto, não foi totalmente esclarecido se esta nova abordagem confere uma eficiência terapêutica superior em comparação às células CAR T de segunda geração, sendo necessários mais testes comprobatórios (KONG *et al.*, 2023; PARK, 2021; MOHANTY *et al.*, 2019). O desenvolvimento celular CAR T de quarta geração é baseado em células de segunda geração, porém com a inserção de citocinas específicas potentes capazes de exercer uma ação antitumoral consideravelmente efetiva (KONG *et al.*, 2023; TOKAREW *et al.*, 2018). Nessa perspectiva, células CAR T de quarta geração também denominadas células T redirecionadas para morte mediada por citocinas universais (TRUCK) abordam principalmente a indução de citocinas como a interleucina 12 (IL-12) e interleucina 18 (IL-18) que favorecem a remissão tumoral mesmo em microambientes tumorais imunossupressores, cooperam com uma responsividade maior de ativação de células T e aumento da expansão e persistência *in vivo* (KONG *et al.*, 2023; ALNEFAIE *et al.*, 2022; TOKAREW *et al.*, 2018).

Posto isso, avaliações periódicas que conferem a verificação da resposta clínica de células CAR T são essenciais para elaborar a terapêutica ideal, implementando possíveis estratégias de construção e/ou aprimoramento de células

CAR-T eficientes para quaisquer tipos de tumores, superando as dificuldades terapêuticas (ANDREA *et al.*, 2022; PARK, 2021). Atualmente a FDA dispõe de seis imunoterapias a base de células CART aprovadas, no qual possuem como fundamentação a construção de células CART de segunda geração, que evidenciaram a capacidade extraordinária de exercer a remissão tumoral de modo específico e eficiente esperada em determinadas neoplasias hematológicas (CHEN; ABILA; KAMEL, 2023; TOMASIK; JASIŃSKI; BASAK, 2022).

Nesse contexto, a agência nacional de vigilância sanitária (ANVISA), em vista de pesquisas que apontaram a eficácia clínica e a suma importância da imunoterapia de células CAR T aprova três terapias para o uso no Brasil, sendo o KYMRIAH (tisagenlecleucel) para o tratamento de pacientes pediátricos e adultos jovens com até 25 anos de idade acometidos por LLA de células B, refratária ou com segunda recidiva ou para pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário, além do CARVYKTI (Ciltacabtageno autoleucel) para tratamento de mieloma múltiplo e YESCARTA (Axicabtagene ciloleucel) para pacientes adultos por com LDGCB recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de terapia sistêmica (WEBER *et al.*, 2023; ANVISA, 2022). Os obstáculos de uma terapia eficiente de células CAR-T em pacientes com LLA estão concentrados no escape de antígenos-alvo específicos levando a possíveis recidivas, imunoedições tumorais que levam alterações genéticas que alteram o reconhecimento tumoral pelas células CAR T, toxicidades inadaptadas ao organismo do paciente que comumente provocam SRC em ambientes críticos (ALMAEEN; ABOUELKHEIR, 2023; SHEYKHHASAN; MANOOCHERI; DAMA, 2022; XU *et al.*, 2021).

2. METODOLOGIA E MÉTODO DA PESQUISA

A proposta dessa pesquisa, feita para destacar e avaliar as implicações clínicas da imunoterapia de células CAR T em pacientes com leucemia linfóide aguda (LLA), abordando a eficácia, efeitos colaterais e seu potencial inovador de especificidade para perspectivas de avanços na terapêutica, foi elaborada de modo descritivo por meio de uma revisão bibliográfica. Desse modo, foi desenvolvido uma pesquisa básica

de caráter qualitativo para o aprofundamento científico dos processos terapêuticos de imunoterapias com células CAR-T em pacientes acometidos por LLA. Os critérios de inclusão de artigos foram aqueles relacionados primordialmente a ensaios clínicos, dando prioridade a esse método de estudo para avaliar a eficiência terapêutica e efeitos colaterais a partir dos índices de remissão completa (RC), dados de incidência dos efeitos adversos, taxas de sobrevivência global e tempo livre de novas reações em pacientes com LLA que utilizaram a Imunoterapia células CAR-T, o enfoque da escolha de estudos clínicos foram aqueles que apontavam detalhadamente as taxas de RC de tempo livre de recidivas, além disso, o estudo ainda selecionou artigos entre um intervalo de tempo dos anos 2000 e 2023. Os critérios de exclusão foram ensaios clínicos privados para assinantes das revistas e ensaios clínicos incompletos por motivos adversos e/ou aqueles que não detalham o RC e/ou os efeitos adversos e tempo livre livre de recidivas. Para que se possa confirmar a hipótese de que a terapia com células Car-T é uma exímia escolha terapêutica em pacientes acometidos por LLA por serem eficazes na eliminação de células imaturas, atuando de forma específica ao tumor e sem apresentar efeitos colaterais agressivos, a metodologia envolve coleta de artigos científicos de bases de dados como “Pubmed”, “Scielo”, “Periódicos” “ScienceDirect”, “Nature” e “Cell Press” além de dados obtidos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e da agência regulatória dos Estados Unidos Food Drug and Administration (FDA), com uso de descritores: “Imunoterapias em leucemia linfóide aguda”, “Benefícios da terapia CAR-T em leucemia linfóide”, “Terapia com células CAR-T”, “Células CAR-T em neoplasias hematológicas” e “Os riscos do uso de células CAR-T em LLA” “Avanços na construção e terapêutica de células CAR T”. Ademais, foi utilizado termos em inglês para base de dados internacionais como: “The risks of using CAR-T cells in acute lymphoid leukemia”, “CAR-T cell therapy in leukemia”, “Benefits of CAR-T therapy in acute lymphoid leukemia” “Advances in CAR T-cell therapy in acute lymphoid leukemia” “the use of CAR-T cell immunotherapy in acute lymphoid leukemia” e “current and future perspectives of CAR-T cell therapy”.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como exposto, ao elaborar as estratégias de buscas e seleção de artigos para a avaliação da resposta terapêutica de células CAR T em pacientes com LLA foi inicialmente designado 20 artigos de pesquisa clínica e pré-clínica. Foram excluídos

os artigos de revisão, os que não apresentavam similaridade com o propósito do estudo, não constavam aplicação prática da terapêutica de células CAR T em pacientes com LLA, pesquisas que obtiveram ensaios clínicos incompletos, pesquisas disponibilizadas apenas para assinantes da revista científica, estudos com poucos detalhes quanto aos índices de remissão completa, taxas de recidivas e efeitos adversos. Logo, 7 estudos não constavam esses indicadores e incluíam pesquisas pré-clínicas e clínicas com o quadro do paciente detalhado e sua respectiva resposta a terapia de forma minuciosamente detalhada e portanto foram selecionados, dos 20 inicialmente selecionados 5 foram eliminados pois eram complementares e continham informações de resposta terapêutica brevemente expostas e não muito detalhadas, sendo 4 artigos semelhantes e por conter menos informações foram excluídos, outros 3 também não foram selecionados pois constavam em revistas pagas para assinantes ou com acesso pela instituição de ensino, e 1 artigo foi eliminado devido a incompletude da terapia devido aos índices de óbito de pacientes por infecções adquiridas.

O processo de produção de células CAR T autólogas também são fundamentais nas taxas de resposta à terapêutica e requerem cuidados específicos pois envolve o manuseio de amostras substancialmente específicas e cuidadosas e podem exibir contratempos desde a etapa de extração até a fabricação, sendo um processo dificultoso e que abrange risco de erros de produção e aplicação. Para tanto, métodos excepcionais estão em processo de pesquisa para tornar surpreendentemente aplicável em larga escala e atenuando-se as toxicidades expressas pelas células CAR T mal fabricadas e perda da identificação do alvo *in vivo*, no qual compreende-se uma das alternativas a utilização de células T de indivíduos saudáveis (Alogênico) (ALMAEEN; ABOUELKHEIR, 2023; CHEN; ABILA; KAMEL, 2023; IRIGUCHI; KANEKO, 2018). O processo em larga escala pode ser fornecido por células tronco pluripotentes induzidas (IPSC) que abrangem capacidades fenomenais de reprogramação celular e reparo de células e são notavelmente uma oportunidade para o desenvolvimento de células CAR T denominadas prontas para o uso (ALMAEEN; ABOUELKHEIR, 2023; CHEN; ABILA; KAMEL, 2023; MORADI *et al.*, 2019). A geração de células CAR T prontas para o uso com utilização do método alogênico IPSC necessitam de mais estudos e pesquisas com uma visão multidisciplinar visando ramos da genética, imunologia e biologia molecular para que haja excepcionalmente a aplicação clínica devidamente

aprovada pelas agências regulatórias de cada região (ALMAEEN; ABOUELKHEIR, 2023; SHEYKHHASAN; MANOOCHEHRI; DAMA, 2022; IRIGUCHI; KANEKO, 2018). A abordagem terapêutica com células CAR T requer acompanhamento ao longo prazo fidedigno para averiguar-se as respostas positivas e negativas da terapia, com monitoramento preciso dos efeitos adversos e com possíveis inserções de terapias e métodos complementares, para que assim se possa essencialmente superar os impasses impostos pelo tumor e pelos entraves atuais abordados na terapia CAR-T (SAH *et al.*, 2021; MOHANTY *et al.*, 2019; ZHANG *et al.*, 2019).

Dessa

forma, foram selecionados 7 artigos dos últimos 20 anos, onde buscou-se analisar os principais estudos sobre as implicações do uso da imunoterapia com células CART em pacientes com LLA. No quadro 1 a seguir, apresenta-se a síntese de 5 artigos dos 7 incluídos na presente revisão para a avaliação de ensaios clínicos e pré-clínicos que utilizaram como base a imunoterapia de células CAR T em pacientes com LLA.

Quadro 1 – Síntese dos artigos utilizados para a avaliação de ensaios clínicos com células CART.

AUTORES/ANO	TÍTULO	PROPOSTA DO ESTUDO/ RESULTADOS
LIU <i>et al.</i> , 2021.	Combinação de terapia com células CAR-T CD19 e CD22 na leucemia linfoblástica aguda recidivante de células B após transplante alogênico.	Foi elaborado uma construção CAR T que configura-se na combinação dupla de antígeno-alvo visando CD19 e CD22 CAR-T na terapêutica de pacientes B-ALL recidivantes pós- transplante com expressão de antígeno CD19 / CD22 em blastos anormais presentes na LLA. Foram aplicadas 2 RODADAS de administração de células CAR T. Número total de pacientes inicialmente testados (N=27). 1-RODADA: Aplicação CAR T CD19. De N=27: Aproximadamente um mês após a infusão, 23 dos 27 pacientes testados alcançaram RC com cerca de 85%. Entretanto, 1 Morte ocorreu na primeira rodada. 2 RODADA: Aplicação CAR T CD22. N=21. Na segunda rodada 21 pacientes participaram e 20 (95%) tiveram RC. Ao final das duas rodadas: Com um período médio de monitoramento de 19,7 meses, constatou-se que em 14 pacientes a RC foi contínua. Outrora, 7 recidivaram e 2 foram a óbito.
SAH <i>et al.</i> , 2021.	Acompanhamento de longo prazo da terapia com células T CD19-CAR em crianças e adultos jovens com LLA- B.	Ensaio de fase I de células T CD19.28-CAR autólogas em crianças e adultos jovens (CAYAs) com LLA-B recidivante ou refratária, com posterior análise de longo prazo. O estudo conduziu o uso da imunoterapia CAR T em 50 pacientes com LLA-B (idade mediana, 13,5 anos; variação, 4,3-30,4). Evidenciou-se que Trinta e um (31) (62,0%) dos pacientes postulados no estudo tiveram remissão completa (RC), 28 (90,3%) dos quais ainda tinham doença residual mínima negativa detectada em citometria de fluxo.

<p>ZHANG <i>et al.</i>, 2019.</p>	<p>Terapia com células T receptoras de antígenos quiméricos como ponte para o transplante de células-tronco hematopoiéticas para leucemia linfoblástica aguda de células B refratária/recidivante.</p>	<p>O estudo utilizou 52 casos de pacientes previamente selecionados com LLA-B refratária/recidivante que foram submetidos ao transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (alo-TCTH) após alcançar RC ou RC com recuperação de contagem incompleta (CRi) com utilização da imunoterapia com células CAR-T para fomentar uma observação com sucessiva análise de resultados. Foi constatado que entre os 52 casos, 48 (92,3%) pacientes apresentavam RC de alta qualidade antes do transplante. Em seguida foi relatado que 93,3% de pacientes com células CAR-T19 não tinham mais a presença dessas células no sangue periférico após 30 dias e uma taxa de aproximadamente 64 dias para recidivar após CAR-T19 sem o transplante. Portanto, é instruído a revisão terapêutica para a inclusão do alo-TCTH após RC com CAR-T para beneficiar mais pacientes e fortalecer uma remissão contínua e livre de recidivas.</p>
<p>MAUDE <i>et al.</i>, 2014.</p>	<p>Células T receptoras de antígeno quimérico para remissões sustentadas na leucemia.</p>	<p>Foram realizados ensaios clínicos piloto com fins de averiguar a tolerabilidade, níveis de toxicidade, segurança, e a efetividade terapêutica de células T CTL019 em pacientes diagnosticados com neoplasia maligna que apresentam o antígeno-alvo CD19+ sendo por recidivas e refratariedade.</p> <p>A realização do estudo foi composta por 30 pacientes adultos e pediátricos, sendo que o estudo diferiu quanto ao local e a idade para a realização do teste. Diante do exposto, 26 pacientes possuíam LLA de células B recidiva/refratária, sendo 3 pacientes com LLA de células B refratária primária e 1 diagnosticado com LLA de células T recidivante que expressava o alvo CD19.</p> <p>Em perspectiva, vinte e sete dos 30 pacientes (90%) obteve RC na primeira avaliação, analisado 1 mês após a administração de CTL019. Entre os 27 pacientes que tiveram RC, 19 tiveram RC sustentada: 15 pacientes não continuaram com a terapia e 4 pacientes saíram da terapêutica proposta no estudo para tratar com outra terapia. O estudo apresentou uma taxa de 90% de RC entre 30 crianças e adultos que receberam CTL019 para LLA recidivante ou refratária. Ao realizar o acompanhamento terapêutico em um tempo de 2 a 24 meses, evidenciou-se remissões duradouras em 19 pacientes (No qual 15 não utilizaram outra terapia). Desse modo, foi proposto uma correlação da sustentação de RC com a persistência de CTL019 e aplasia de células B que durou além de 2 a 3 meses, constatando-se que as funções da CAR T CTL019 após a administração foi contínua.</p>

<p>CHIESA <i>et al.</i>, 2023.</p>	<p>Células T CAR7 editadas com base para leucemia linfoblástica aguda de células T recidivantes.</p>	<p>Foi desenvolvido células CAR T engenheiradas para expressar a capacidade de reconhecimento do antígeno-alvo CD7 em pacientes com leucemia linfóide aguda de células T (LLA-T) a partir de amostras de células T de indivíduos saudáveis previamente selecionados. Em seguida, realizou-se um estudo clínico em 3 pacientes pediátricos com LLA de células T r/r. A primeira paciente possuía 13 anos, detectou-se reações adversas a terapia como febre e queda de pressão arterial. No vigésimo sétimo dia (27), observou-se que a medula óssea da paciente apresentava um número pouco expressivo de células e com RC sem a presença de doença residual mínima. Uma posterior análise da medula óssea após 9 meses do transplante de células-tronco evidenciou morfologia celular normal e confirmou a remissão duradoura. Contudo, os índices paramétricos de linfócitos e imunoglobulina G (IgG) apresentavam-se estáveis. O paciente 2 era um menino de 13 anos com LLA de células T. O paciente desenvolveu reações adversas consideráveis, além de infecção por fungo. Assim, uma análise da medula óssea no dia 19 e no dia 25 evidenciaram medula hipocelular em remissão, mas com provável presença de doença residual mínima. Todavia, complicações pulmonares progressivas decorrentes da infecção fúngica levou-o à morte no 33º dia. O 3º paciente era outro menino, porém com idade de 15 anos, o caso também evidenciou reações adversas consideráveis. A realização de exames para a verificar o estado da medula óssea do paciente revelaram RC, sendo assim, foi possível prosseguir com a terapia de transplante de células tronco de doador elegível.</p>
------------------------------------	--	---

Fonte: Elaborado pelo Autor (2023).

As pesquisas propostas por CHIESA *et al.* (2023) e TAN *et al.* (2023) abordam sucintamente a proposta terapêutica de células CAR T no tratamento da leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) que, em suma, caracteriza-se como uma neoplasia maligna de células sanguíneas de caráter amplamente agressivo e letal, possuindo maior susceptibilidade de incidir indivíduos de faixa etária adulta (SHEYKHHASAN; MANOOCHERI; DAMA, 2022). Os resultados obtidos da terapêutica CAR T na pesquisa clínica de CHIESA *et al.* (2023) em 3 pacientes com LLA-T indicaram uma remissão significativa dos linfoblastos T entre aproximadamente 20 dias a um mês após a administração de células CAR T. Apesar de resultados promissores, evidenciou-se uma inoportuna falência de um paciente devido a complicações infecciosas, observa-se que a aplicação de células direcionadas a um antígeno-alvo obteve respostas satisfatórias de remissão tumoral, com efeitos adversos incômodos aos pacientes, que incluíram a

síndrome de liberação de citocinas (SRC) e sintomas inflamatórios, sendo alguns passíveis de serem atenuados (CHIESA *et al.*, 2023).

Na pesquisa clínica proposta por TAN *et al.* (2023) retém-se um resultado mais amplo do que o exposto por CHIESA *et al.* (2023), com uma análise de vinte pacientes ao todo. O estudo de TAN *et al.* (2023) trata-se de um ensaio clínico de fase 1 que avaliou a tolerabilidade e eficácia da imunoterapia com células CAR T em pacientes com LLA-T recidivante e/ou refratária (R/R), com uma visão holística da resposta terapêutica e comportamento do tumor frente a inovadora terapia de células CAR T ao longo de mais de um ano. Vinte pacientes foram avaliados, e embora tenha sido constatada uma recaída em seis deles, evidenciando desafios persistentes, a taxa de resposta geral foi de 95%, com 85% dos pacientes alcançando remissão completa (RC). Logo, a pesquisa de TAN *et al.* (2023) complementa as descobertas de CHIESA *et al.* (2023) propiciando uma análise mais abrangente do tratamento de células CAR T, nos dois estudos há RC significativa, porém as reações adversas ainda permanecem críticas e necessitam cada vez mais estudos para atenuar e superar as barreiras da terapêutica. Evidenciou-se que os pacientes do estudo de TAN *et al.* (2023) apresentaram reações adversas consideráveis a curto e longo prazo que impactaram significativamente no tratamento. Quanto à eficiência, além da taxa de resposta geral de 95% e dos 17 (85%) pacientes que evidenciaram remissão completa (RC), 1 paciente apresentou remissão parcial e um paciente veio a óbito por complicações infecciosas, e após o período de avaliação estipulado pela pesquisa ser atingido ainda se encontrava 10 pacientes no estudo os quais não efetuaram tratamento complementar, três pacientes ainda apresentavam RC e 3 tiveram recaída da doença e quatro pacientes foram a óbito por patógenos.

O que se percebe que além do potencial *in vivo* das células T outras causas e consequências precisam ser melhor avaliadas quanto a estratificação de risco de recidivas severas ou infecções críticas devido a baixa de células de defesa, fazendo-se plausível uma análise de implementação terapêutica complementar como evidenciado pelo estudo de ZHANG *et al.* (2019) que demonstrou que a aplicação do transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas adicionalmente ao uso de células CAR T conferem uma resposta terapêutica mais eficiente no combate ao tumor e contra eventos inoportunos. As implicações clínicas observadas nos ensaios de ambos os autores evidenciam que apesar do potencial *in vivo* das células T há limitações que convém ser superadas, como reações adversas que conferem

toxicidade ao organismo do paciente, a perda da expressão do alvo e mecanismo de supressão tumoral, o que em perspectiva foram relatados por estudo de TAN *et al.* (2023), CHIESA *et al.* (2023) e MAUDE *et al.* (2014).

Para que haja maior adesão do paciente a terapêutica de células CAR T diferindo dos efeitos colaterais agressivos expressos pela quimioterapia condicionada com transplante as análises de causa e consequências de efeitos adversos inflamatórios e SCR necessitam ser investigados e monitoradas continuamente como o estudo de TAN *et al.* (2023) que em vista do trabalho feito por CHIESA *et al.* (2023) para tratar pacientes com LLA-T que foi expresso um número baixo de pacientes para testes de viabilidade geral do tratamento. Para abordar as implicações clínicas da imunoterapia das células CAR T em pacientes com LLA-T e LLA-B quanto à eficácia, efeitos colaterais e seu potencial máximo de remissão tumoral os estudos como o de TAN *et al.* (2023) e SAH *et al.* (2021) que abrangem um período de acompanhamento terapêutico maior é essencial e são um complemento a uma análise de estudos com menos pacientes.

Segundo SHEYKHHASAN; MANOOCHERI; DAMA, (2022) e WEI *et al.* (2019) a perda da expressão do alvo *in vivo* devido alterações genéticas do tumor conferem uma das principais causas de recidivas no tratamento com células CAR T, nessa via, a pesquisa de CORDOBA *et al.*, (2021) corrobora para superar esse obstáculo na terapêutica, o estudo consistiu em um ensaio clínico de fase 1 para averiguar o direcionamento duplo de CD19 e CD22 em pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA-B recidivante ou refratária a fim de evitar a perda da expressão do alvo, o estudo teve um total de 15 pacientes, as implicações clínicas demonstraram toxicidade significativa nos pacientes após um mês da administração, entretanto a análise geral constatou que não foram associados eventos adversos severos quanto ao uso de células CAR T de direcionamento duplo-alvo aos pacientes, os resultados da pesquisa foram satisfatórios, evidenciando RC de 86% sendo que 13 dos 15 pacientes obtiveram resposta considerável ao tratamento um mês após de aplicação, sendo que as taxas de sobrevida global em aproximadamente 12 meses foram de 60% e com e taxas de 32% em pacientes que ficaram livre de novas reações em um período médio de 12 meses. Ademais, a estratégia de implementar a combinação dupla de reconhecimento do antígeno-alvo para vencer o escape tumoral e evitar recidivas foi apoiado pela pesquisa de LIU *et al.* (2021) que combinou o direcionamento CAR T aos alvos CD19 e CD22 expressos nos blastos leucêmicos

com duas rodadas de aplicação em 27 pacientes de início, tendo boas taxas de resposta de RC com CAR T CD19 na primeira rodada em 23 pacientes, e adicionalmente na segunda rodada com CAR T CD22, tendo 21 pacientes testados e 20 obtendo RC. Ao final das duas rodadas e com um período médio de monitoramento de 19,7 meses constatou-se que 14 pacientes possuíam RC duradoura. Outrora, 7 tiveram recaídas da doença, sendo que 2 foram a óbito. Dessa forma, na terapêutica de células CAR T para pacientes com LLA-T e/ou LLA-B é fundamental a seleção do alvo ideal para evitar recidivas e perda da atividade de células CAR T, também quanto danos a tecidos saudáveis e toxicidade endógena diferindo dos efeitos colaterais agressivos expressos pela quimioterapia condicionada com transplante, as análises de causa e consequências de efeitos adversos inflamatórios e SCR necessitam ser investigados e monitoradas ao longo prazo até mesmo em estudos de fase IV para LLA-B onde seja possível conferir evidências suficientes do potencial terapêutico de células CAR T (AURELI *et al.*, 2023; ELSALLAB *et al.*, 2023; WEI *et al.*, 2019).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS / CONCLUSÃO

A priori, tanto a fisiopatologia quanto o diagnóstico LLA é demasiadamente estereotípico devido as sintomatologias observadas na maioria dos pacientes, a terapia convencional utilizada de quimioterapia com provável condicionamento de transplante de células tronco é consideravelmente incisiva no organismo do paciente, causando não só a eliminação de células tumorais, mas também danificando e provocando dor física e emocional ao paciente. Observou-se através no estudo que há altos casos de recidivas e índices de letalidade da doença, evidenciou-se através da revisão dos artigos selecionados que a maioria dos indivíduos diagnosticados com LLA são pacientes pediátricos tornando ainda mais válido a abordagem de uma possível nova terapêutica menos agressiva e intensa aos pacientes, onde, haja vista a faixa etária infantil como a principal nos níveis de incidência de casos da doença quanto para análises de riscos de tratamentos agressivos e intensos, é portanto imprescindível pesquisas básicas e aplicadas para tratar não só os pacientes infantis como os adultos, que por sua vez também passam por uma árdua jornada de efeitos adversos da terapia aplicada quanto pela capacidade agressiva e progressiva doença.

Portanto, os objetivos do estudo para destacar e avaliar o uso da

imunoterapia com células CAR T como uma alternativa mais viável no tratamento de LLA foram conquistados, visto que os ensaios clínicos apresentados evidenciaram boa resposta clínica e taxas de remissão tumoral satisfatórios, tempo livre de recidiva duradouros e com efeitos adversos significativos, porém passíveis de serem vencidos e/ou controlados. As taxas de remissão em torno de 85% para mais e remissão duradoura em mais de 50% dos casos. Entretanto, as reações adversas ainda se apresentam significativas nos ensaios clínicos abordados no estudo devido a síndrome de liberação de citocinas que provocam reações adversas inoportunas ao paciente. Logo, a síndrome de liberação de citocinas e os mecanismos escape como a perda do antígeno-alvo *in vivo* e imunossupressão tumoral estão entre as principais causas de recidivas na imunoterapia CAR T (LIU *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2019). Para superar esses obstáculos estão continuamente sendo desenvolvidos células CAR T de quarta e quinta gerações potencialmente excepcionais com a inclusão de componentes como interleucinas e enzimas que exercem mecanismos de combate ao tumor de forma ampla e eficiente, tornando-as mais seguras e com maiores chances de promover a remissão tumoral. Contudo, a fabricação de células CAR T são minuciosamente complexas devido ao método de retirada de células do próprio paciente e possíveis erros de construção, assim, em perspectivas futuras a utilização de células tronco pluripotente induzidas (IPSC) e métodos inovadores de engenharia genética como o crispr-cas9 estão sob fase testes para contribuir com uma terapêutica células CAR T eficaz e proporcionando ao paciente a cura ou a remissão sustentada e aumentando a sobrevida.

5. REFERÊNCIAS

ALAGGIO, R., AMADOR, C., Anagnostopoulos, I. *et al.* **The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms.** *Leukemia* **36**, 1720–1748 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>. Acesso em: 30 agosto. 2023.

ALMAEEN, A.H.; ABOUELKHEIR, M. **CAR T-Cells in Acute Lymphoblastic Leukemia: Current Status and Future Prospects.** *Biomedicines* **2023**, *11*, 2693. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102693>. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102693>. Acesso em: 30 agosto. 2023.

ALNEFAIE, Alaa *et al.* Chimeric Antigen Receptor T-Cells: An Overview of Concepts, Applications, Limitations, and Proposed Solutions . *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2022, DOI: 10.3389/fbioe.2022.797440. ISSN=2296-4185. Disponível

em: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.797440>. Acesso em: 01 Setembro. 2023.

AMERICAN CANCER SOCIETY *et al.* **Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) Subtypes and Prognostic Factors.** [Internet]. 2018. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-lymphocytic-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-classified.html>. Acesso em: 01 Setembro. 2023.

ANDREA, ALAIN. E. *et al.* **Advances in CAR-T Cell Genetic Engineering Strategies to Overcome Hurdles in Solid Tumors Treatment.** *Frontiers in Immunology*. VOLUME:13. YEAR:2022 ISSN:1664-3224.

DOI:10.3389/fimmu.2022.830292. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.830292/full>. Acesso: 02 Setembro. 2023.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Autorizada pesquisa nacional com células CAR-T para tratar câncer.** Brasília, 2022. Disponível em: Autorizada pesquisa nacional com células CAR-T para tratar câncer — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa (www.gov.br). Acesso em: 02 Setembro. 2023.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa aprova registro de produto de terapia avançada para câncer.** Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-registro-de-produto-de-terapia-avancada-para-cancer>. Acesso em: 02 Setembro. 2023.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa aprova 3º produto de terapia avançada para tratamento do câncer.** Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-3o-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-do-cancer>. Acesso em: 02 Setembro. 2023.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa aprova produto de terapia avançada para tratamento de câncer.** Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-de-cancer>. Acesso em: 02 Setembro. 2023.

AURELI, A. *et al.* **Acute Lymphoblastic Leukemia Immunotherapy Treatment: Now, Next, and Beyond.** *Cancers* 2023, **15**, 3346. <https://doi.org/10.3390/cancers15133346>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/13/3346>. Acesso em: 02: Setembro. 2023.

ALVARO-BENITO. M. *et al.* **Human leukocyte Antigen-DM polymorphisms in autoimmune diseases.** *Open Biol.* 2016 Aug;6(8):160165. doi: 10.1098/rsob.160165. PMID: 27534821; PMCID: PMC5008016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5008016/>. Acesso em: 03 Setembro. 2023.

BOYIADZIS. M. M. *et al.* **Chimeric antigen receptor (CAR) T therapies for the treatment of hematologic malignancies: clinical perspective and significance.** *J Immunother Cancer.* 2018 Dec 4;6(1):137. doi: 10.1186/s40425-018-0460-5. PMID: 30514386; PMCID: PMC6278156. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6278156/>. Acesso em: 03 Setembro.

2023.

CAMPOS-SANCHEZ E, TOBOSO-NAVASA A, ROMERO-CAMARERO I, BARAJAS-DIEGO M, SANCHEZ-GARCÍA I, COBALEDA C. **Acute lymphoblastic leukemia and developmental biology: a crucial interrelationship.** Cell Cycle. 2011 Oct 15;10(20):3473-86. doi: 10.4161/cc.10.20.17779. Epub 2011 Oct 15. PMID:22031225; PMCID: PMC3266177. Disponivel em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3266177/>. Acesso em: 29 Setembro.2023.

CHANDRAN. S.S, KLEBANOFF C.A. **T cell receptor-based cancer immunotherapy: Emerging efficacy and pathways of resistance.** Immunol Rev. 2019 Jul;290(1):127-147. doi: 10.1111/imr.12772. PMID: 31355495; PMCID: PMC7027847. Disponivel em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7027847/>. Acesso em: 04 Setembro. 2023.

CHEN. YJ, ABILA B, MOSTAFA KAMEL Y. **CAR-T: What Is Next?** Cancers (Basel). 2023 Jan 21;15(3):663. doi: 10.3390/cancers15030663. PMID: 36765623; PMCID: PMC9913679. Disponivel em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9913679/>. Acesso em: 04 Setembro. 2023.

CHIESA. R. *et al.* **Base-Edited CAR7 T Cells for Relapsed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.** New England Journal of Medicine. Volume 389. Number 10. Pages 899-910. Year 2023. Doi:10.1056/NEJMoa2300709. Disponivel em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2300709#article_citing_articles. Acesso em: 04 Setembro. 2023.

COCCARO. N. *et al.* **Next-Generation Sequencing in Acute Lymphoblastic Leukemia.** Int J Mol Sci. 2019 Jun 15;20(12):2929. doi: 10.3390/ijms20122929. PMID: 31208040; PMCID: PMC6627957. Disponivel em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6627957/>. Acesso em: 05 Setembro. 2023.

COMEAX. E.Q AND MULLIGHAN. C.G. **TP53 Mutations in Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia.** Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Mar 1;7(3):a026286. doi: 10.1101/cshperspect.a026286. PMID: 28003275; PMCID: PMC5334249. Disponivel em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5334249/>. Acesso em: 05 Setembro. 2023.

CORDOBA, S., ONUOHA, S., Thomas, S. *et al.* **CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in pediatric and young adult patients with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia: a phase 1 trial.** Nat Med 27, 1797–1805 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01497-1>. Disponivel em: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01497-1>. Acesso em: 07 Outubro. 2023.

COUZIN-FRANKEL. J. **Cancer Immunotherapy.** *Science* **342**,1432-1433(2013).DOI:10.1126/science.342.6165.1432. Disponível em: https://www.science.org/doi/10.1126/science.342.6165.1432?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 10 Outubro.2023.

ELSALLAB. M. *et al.* **Long-term response to autologous anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells in relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis.** *Cancer Gene Ther.* 2023 Jun;30(6):845-854. doi: 10.1038/s41417-023-00593-3. Epub 2023 Feb 7. PMID:36750666; PMCID: PMC10281866. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10281866/>. Acesso em: 15 Setembro. 2023.

Food and Drug Administration (FDA) and Nirjal. Bhattarai. Assessing Immunogenicity of Products for Gene Therapy and T cell Therapy. EUA, 2017. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/biologics-research-projects/assessing-immunogenicity-products-gene-therapy-and-t-cell-therapy>. Acesso em: 15 Setembro. 2022.

Food and Drug Administration (FDA). FDA approval brings first gene therapy to the United States. EUA, 2017. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approval-brings-first-gene-therapy-united-states>. Acesso em: 15 Setembro. 2023.

Food and Drug Administration (FDA). FDA approves tisagenlecleucel for B-cell ALL and tocilizumab for cytokine release syndrome. EUA, 2017. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tisagenlecleucel-b-cell-all-and-tocilizumab-cytokine-release-syndrome>. Acesso em: 15 Setembro. 2023.

HUANG, F., LIAO, E., LI, C., YEN, C., & YU, S. (2020). **Pathogenesis of pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia: Molecular pathways and disease treatments** (Review). *Oncology Letters*, 20, 448-454. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11583>. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2020.11583#>. Acesso em: 18 Setembro. 2023.

IACOBUCCI I, MULLIGHAN C.G. **Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia.** *J Clin Oncol.* 2017 Mar 20;35(9):975-983. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7836. Epub 2017 Feb 13. PMID: 28297628; PMCID: PMC5455679. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5455679/>. Acesso em: 15 Setembro.2023.

IRIGUCHI, S, KANEKO, S. **Toward the development of true “off-the-shelf” synthetic T-cell immunotherapy.** *Cancer Sci.* 2019; 110: 16–22. <https://doi.org/10.1111/cas.13892>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.1111%2Fcas.13892>. Acesso em: 18 Setembro. 2023.

JACKSON, THOMAS R. AND LING, REBECCA E. AND ROY, ANINDITA. **The Origin of B-cells: Human Fetal B Cell Development and Implications for the Pathogenesis of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia.** *Frontiers in*

Immunology. VOLUME:12. YEAR:2021. DOI:10.3389/fimmu.2021.637975.
ISSN:1664-3224. Disponível em:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.637975/full>. Acesso em: 20
Setembro. 2023.

JÚNIOR, A. T. F; *et al.* **Imunoterapia: uma revisão sobre os novos horizontes no combate ao câncer.** Revista de Medicina, [S. l.], v. 99,n. 2, p. 148-155, 2020. DOI: 10.11606/issn.1679-9836.v99i2p148-155. Disponível em:
<http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i2p148-155>. Acesso em: 15
Outubro.2023.

KEDZIERSKA. K; KOUTSAKOS. M. **The ABC of Major Histocompatibility Complexes and T Cell Receptors in Health and Disease.** Viral Immunol. 2020Apr;33(3):160-178. doi: 10.1089/vim.2019.0184. PMID: 32286182;
PMCID: PMC7185345. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185345/>. Acesso em 19 Setembro.2023.

KONG. Y. *et al.* **Analysis of causes for poor persistence of CAR-T cell therapy *in vivo*.** Front Immunol. 2023 Jan 25;14:1063454. doi: 10.3389/fimmu.2023.1063454. PMID: 36761742; PMCID: PMC9905114.
Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9905114/>. Acesso em: 15 Setembro. 2023.

LIU, S, DENG, B, YIN, Z, *et al.* **Combination of CD19 and CD22 CAR-T cell therapy in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia after allogeneic transplantation.** *Am J Hematol.* 2021; 96: 671–679. Disponível em:
<https://doi.org/10.1002/ajh.26160>. Acesso em: 28 Setembro. 2023.

MAROFI, F. *et al.* **Novel CAR T therapy is a ray of hope in the treatment of seriously ill AML patients.** *Stem Cell Res Ther* 12, 465 (2021). Disponível em:
<https://doi.org/10.1186/s13287-021-02420-8>. Acesso em: 30 outubro.2023.

MAUDE. S. L. *et al.* **Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia.** *New England Journal of Medicine.* Volume:371. number:16 pages:1507-1517. Year: 2014. Doi:10.1056/NEJMoa1407222. PMID: 25317870. Disponível em:
https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1407222?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov
v. Acesso em 05 Novembro. 2023.

MAVI. A. K. *et al.* **CAR T-cell therapy: Reprogramming patient's immune cell to treat cancer.** *Cellular Signalling.* volume105, pages 110638 ,year: 2023 ISSN: 0898-6568. Doi:
<https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2023.110638>. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0898656823000529>. Acesso em 15 outubro. 2023.

MAZINANI, M., RAHBARIZADEH, F. **CAR-T cell potency: from structural elements to vector backbone components.** *Biomark Res* 10, 70 (2022).
<https://doi.org/10.1186/s40364-022-00417-w>. Disponível em:

<https://biomarkerres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40364-022-00417-w>. Acesso em: 18 outubro. 2023.

MOHANTY, R., CHOWDHURY, C.R., AREGA, S., SEN, P., GANGULY, P., & GANGULY, N. (2019). **CAR T cell therapy: A new era for cancer treatment (Review)**. *Oncology Reports*, 42, 2183-2195. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7335>. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com//10.3892/or.2019.7335>. Acesso em: 07 setembro. 2023.

MORADI, S., MAHDIZADEH, H., Šarić, T. *et al.* **Research and therapy with induced pluripotent stem cells (iPSCs): social, legal, and ethical considerations**. *Stem Cell Res Ther* 10, 341 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1455-y>. Disponível em: <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-019-1455-y>. Acesso em: 01 novembro.2023.

PAN, K., Farrukh, H., Chittepu, V.C.S.R. *et al.* **CAR race to cancer immunotherapy: from CAR T, CAR NK to CAR macrophage therapy**. *J Exp Clin Cancer Res* 41, 119 (2022). Disponível em: <https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-022-02327-z>. Acesso em:30 outubro.2023.

PARK, C.H. **Making Potent CAR T Cells Using Genetic Engineering and Synergistic Agents**. *Cancers* 2021, 13, 3236. <https://doi.org/10.3390/cancers13133236>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/13/3236>. Acesso em: 20 outubro. 2023.

REDDY .S. R. *et al.* **The Role of Chimeric Antigen Receptor-T Cell Therapy in the Treatment of Hematological Malignancies: Advantages, Trials, and Tribulations, and the Road Ahead**. *Cureus*. 2021 Feb 25;13(2):e13552. doi: 10.7759/cureus.13552. PMID: 33815972; PMCID: PMC8007123. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8007123/>. Acesso em: 14 outubro.2023.

ROBERTS KG. **Genetics and prognosis of ALL in children vs adults**. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018(1):137-145. doi:10.1182/asheducation-2018.1.137. PMID: 30504302; PMCID: PMC6245970. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6245970/>. Acesso em: 20 setembro.2023.

RÜCHEL N, Jepsen VH, Hein D, Fischer U, Borkhardt A, Gössling KL. **In Utero Development and Immunosurveillance of B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia**. *Curr Treat Options Oncol*. 2022 Apr;23(4):543-561. doi: 10.1007/s11864-022-00963-3. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35294722; PMCID: PMC8924576. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8924576/>. Acesso em 05 setembro.2023.

SABBATINO, F.; LIGUORI, L.; POLCARO, G.; SALVATO, I.; CARAMORI, G.; SALZANO, F.A.; CASOLARO, V.; STELLATO, C.; DAL COL, J.; PEPE, S. **Role of Human Leukocyte Antigen System as A Predictive Biomarker for Checkpoint-Based Immunotherapy in Cancer Patients**. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 7295.

<https://doi.org/10.3390/ijms21197295>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/19/7295>. Acesso em: 14 outubro.2023.

SAH, N. N. *et al.* **Long-Term Follow-Up of CD19-CAR T-Cell Therapy in Children and Young Adults With B-ALL.** *Journal of Clinical Oncology*. Volume 39. Number 15. Pages 650-1659. Year: 2021. Doi 10.1200/JCO.20.02262. PMID: 33764809.

Disponível em: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.02262?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 28 setembro.2023.

SCHIRRMACHER, V. "From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review)".

International Journal of Oncology 54, no. 2 (2019): 407-419. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4661>. Acesso em: 07 setembro.2023.

SHEYKHHASAN, M., MANOOCHERHI, H. & DAMA, P. **Use of CAR T-cell for acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment: a review study.** *Cancer Gene Ther* 29, 1080–1096 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41417-021-00418-1>.

Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41417-021-00418-1>. Acesso em: 05 setembro.2023.

SILVA, E. V. DE S. *et al.*. Elucidating tumor immunosurveillance and immunoeediting: a comprehensive review. *Ciência Animal Brasileira*, v. 22, p.e– 68544, 2021. DOI: Disponível em: <http://doi.org/10.1590/1809-6891v22e-68544>. Acesso em: 09 outubro.2023.

STERNER, R.C., STERNER, R.M. **CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies.** *Blood Cancer J.* 11, 69 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00459-7>.

Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41408-021-00459-7>. Acesso em: 5 setembro.2023.

SUBKLEWE M, VON BERGWELT-BAILDON M, HUMPE A. **Chimeric Antigen Receptor T Cells: A Race to Revolutionize Cancer Therapy.** *Transfus Med Hemother.* 2019 Feb;46(1):15-24. doi: 10.1159/000496870. Epub 2019 Feb 5. PMID: 31244578; PMCID: PMC6558337. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6558337/>. Acesso em: 14 setembro.2023.

TAN, Y., SHAN, L., ZHAO, L. *et al.* **Long-term follow-up of donor-derived CD7CAR T-cell therapy in patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia.** *J Hematol Oncol* 16, 34 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01427-3>.

Disponível em: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-023-01427-3>. Acesso em: 18 setembro. 2023.

TANG, L., HUANG, Z., MEI, H. *et al.* **Immunotherapy in hematologic malignancies: achievements, challenges and future prospects.** *Sig Transduct Target Ther* 8, 306(2023). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01521-5>.

Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01521-5#citeas>.

TERWILLIGER. T, ABDUL-HAY. M. **Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update.** *Blood Cancer J.* 2017 Jun

30;7(6):e577.doi: 10.1038/bcj.2017.53. PMID: 28665419; PMCID: PMC5520400.
Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5520400/>.

TOKAREW, N., OGONEK, J., ENDRES, S. *et al.* **Teaching an old dog new tricks: next-generation CAR T cells.** *Br J Cancer* **120**, 26–37 (2019).
<https://doi.org/10.1038/s41416-018-0325-1>. Disponível em:
<https://www.nature.com/articles/s41416-018-0325-1>.

TOMASIK, JAROMIR AND JASIÁŃSKI, MARCIN AND BASAK, GRZEGORZ W.
Next generations of CAR-T cells - new therapeutic opportunities in hematology?
Frontiers in Immunology. 2022. DOI:10.3389/fimmu.2022.1034707. ISSN:1664-3224.
Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.1034707/full>.
WEBER, F. *et al.* **Tratamento da leucemia linfóide aguda em crianças: uma revisão narrativa Treatment of acute lymphoid leukemia in children: a narrative review.** *Brazilian Journal of Development*. ISSN: 2525-8761. 2023.
DOI:10.34117/bjdv9n4-054. Disponível em:
<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/download/58864/42765/142305>.

WEI, J., HAN, X., BO, J. *et al.* **Target selection for CAR-T therapy.** *J Hematol Oncol* **12**, 62 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0758-x>. Disponível em:
<https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-019-0758-x>.

World Health Organization (WHO). WHO Classification of Tumours.
Disponível em: <https://whobluebooks.iarc.fr/>. Acesso em: 15 setembro.2023.

XU X, HUANG S, XIAO X, SUN Q, LIANG X, CHEN S, ZHAO Z, HUO Z, TU S, LI Y.
Challenges and Clinical Strategies of CAR T-Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia: Overview and Developments. *Front Immunol*. 2021 Feb 10;11:569117. doi: 10.3389/fimmu.2020.569117. PMID: 33643279; PMCID: PMC7902522.
Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7902522/>.

ZHANG, Y., CHEN, H., SONG, Y., TAN, X., ZHAO, Y., LIU, X., LI, Z., YANG, F., JIANG, M., GAO, Z. AND WU, T. (2020), **Chimeric antigen receptor T-cell therapy as a bridge to haematopoietic stem cell transplantation for refractory/relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia.** *Br J Haematol*, 189: 146-152.
<https://doi.org/10.1111/bjh.16339>. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16339>.

ZHANG, P. *et al.* **Nanotechnology-enhanced immunotherapy for metastatic cancer.** *CELL PRESS REVIEW* | VOLUME 2, ISSUE 4, 100174, NOVEMBER 28, 2021. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.xinn.2021.100174>, Disponível em:
[https://www.cell.com/the-innovation/fulltext/S2666-6758\(21\)00099-0](https://www.cell.com/the-innovation/fulltext/S2666-6758(21)00099-0).

ZHANG C, LIU J, ZHONG JF, ZHANG X. **Engineering CAR-T cells.** *Biomark Res*. 2017 Jun 24;5:22. doi: 10.1186/s40364-017-0102-y. PMID: 28652918; PMCID: PMC5482931. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5482931/>.

ZHANG, Y., ZHANG, Z. **The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor- infiltrating immune cells and their therapeutic implications.** *Cell Mol Immunol* 17, 807–821 (2020). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0488-6>. Acesso em: 10 outubro. 2023.

ZITVOGEL, L., TESNIERE, A. & KROEMER, G. **Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion.** *Nat Rev Immunol* 6, 715–727 (2006). <https://doi.org/10.1038/nri1936>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nri1936>.

ZUCKERMAN T, ROWE JM. **Pathogenesis and prognostication in acute lymphoblastic leukemia.** *F1000Prime Rep.* 2014 Jul 8;6:59. doi: 10.12703/P6-59.PMID: 25184049; PMCID: PMC4108947. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4108947/>.

UROLITÍASE POR ESTRUVITA EM CADELA – RELATO DE CASO

Clara Vitória Pícule Lole Simões¹, Laurita Casoti de Souza¹, Vítor Prates dos Santos¹
Maria Clara Viana Barroso Tramontana²; Thiago de Oliveira Almeida²; Karla Barbosa Rogrigues²; Vinicius Herold Dornelas e Silva²

¹Acadêmicos do curso de Medicina Veterinária

²Docente Centro Universitário Multivix – Vitória

RESUMO

O sistema urinário é projetado para eliminar resíduos metabólicos na forma de urina. Mudanças constantes na composição da urina podem levar à supersaturação de uma ou mais substâncias que estão presentes nesse líquido, resultando na sua ocorrência e subsequente formação de cálculos urinários, também conhecidos como urólitos. Neste relato de caso, descreveremos o atendimento de uma cadela da raça lhasa apso, de seis anos na clínica Centro Veterinário Capixaba (CEVECAP). O animal apresentou apatia, diminuição do apetite e presença de hematúria por pelo menos quatro dias. Por meio de exames clínicos, análises laboratoriais e ultrassonografias, foi confirmado o diagnóstico de cálculos urinários. O tratamento consistiu na realização de uma cistostomia, e os cálculos foram enviados para análise, que revelaram a presença de minerais como fosfato, magnésio e amônio mais conhecido como cálculo de estruvita. Esses componentes são associados com infecções do trato urinário, urina alcalina e dieta específica. O animal retornou após quinze dias para a remoção dos pontos cirúrgicos.

Palavras-Chave: cálculo; cistostomia; cães;

ABSTRACT

The urinary system is designed to eliminate metabolic waste in the form of urine. Constant changes in the composition of urine can lead to the supersaturation of one or more substances that are present in this liquid, resulting in the occurrence and subsequent formation of urinary stones, also known as uroliths. In this case report, we will describe the care of a six-year-old Lhasa Apso dog at the Centro Veterinário Capixaba (CEVECAP) clinic. The animal presented apathy, decreased appetite and presence of hematuria for at least four days. Through clinical examinations, laboratory analyzes and ultrasounds, the diagnosis of urinary stones was confirmed. The treatment consisted of performing a cystostomy, and the stones were sent for analysis, which revealed the presence of minerals such as phosphate, magnesium and ammonium, better known as struvite stones. These components are associated with urinary tract infections, alkaline urine and specific diet. The animal returned fifteen days later to have the surgical stitches removed.

Keywords: calculation; cystostomy; dogs;

1. INTRODUÇÃO

As enfermidades mais comuns que afetam o sistema urinário em animais de estudo incluem a insuficiência renal crônica, insuficiência renal aguda, infecções no trato urinário inferior e urolitíase, sendo esta última uma das principais causas de obstruções em cães e gatos (CARVALHO, 2008).

A urolitíase refere-se à formação de cálculos ao longo do sistema urinário, ocorrendo quando a urina fica sobrecarregada com minerais, resultando na incidência e subsequente cristalização desses sais (ARIZA et al., 2016). Os urólitos são

frequentemente encontrados na bexiga, também conhecida como cistolitíase, representando entre 50% e 75% dos casos (ARIZA et al., 2016). Vários fatores influenciam a formação desses cálculos, incluindo raça, sexo, idade, predisposição genética, ambiente, dieta, medicamentos, pH urinário, condições metabólicas, anomalias congênitas e infecções do trato urinário (KOEHLER et al., 2008).

A urolitíase é uma patologia frequente na rotina do médico veterinário, classificando-se nas doenças que afetam o sistema urinário de cães como a terceira doença mais comum (LULICH et al., 2004). As recidivas são comuns, tornando essencial a implementação de medidas de manejo e prevenção a longo prazo (LULICH et al., 2004).

Hematúria, polaciúria, disúria e estrangúria são os principais sinais clínicos associados à urolitíase (ARIZA et al., 2016). A presença de cálculos urinários pode levar à interferência do fluxo urinário, resultando em complicações graves para o paciente, como azotemia, uremia pós-renal, danos ao tecido renal e, em casos extremos, o óbito (GRAUER, 2003). Essa condição representa um desafio significativo na prática clínica de animais de estimação (GRAUER, 2003).

O objetivo deste trabalho é fornecer uma revisão da literatura sobre urolitíase em cães e relatar um caso em que foi necessário tratamento cirúrgico de cistostomia para retirada de cálculo em bexiga em uma cadela jovem atendida na clínica Centro Veterinário Capixaba.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DO SISTEMA URINÁRIO

DOS PEQUENOS ANIMAIS

O sistema urinário é um agregado de órgãos composto pelos rins, ureteres, vesícula urinária e uretra responsáveis pela excreção de toxinas do organismo, através da produção, armazenamento e eliminação da urina. (KÖNIG; LIEBICH, 2023).

Os rins são revestidos por uma cápsula de tecido conjuntivo fibroso e são constituídos por duas regiões distintas: o córtex e a medula. O córtex renal corresponde à região externa e possui uma coloração mais clara na periferia, apresentando um aspecto granuloso. Por sua vez, a medula renal é mais escura na região externa e mais clara em seu interior (KÖNIG; LIEBICH, 2023).

A função renal é desempenhada por meio de diferentes tipos de células organizadas em unidades funcionais chamadas néfrons (ROWE, 2020). Cada néfron é composto por várias partes, incluindo o túbulo proximal, a alça de Henle (ramos descendentes e ascendentes), o corpúsculo renal, o túbulo distal e os ductos coletores (ROWE, 2020). O corpúsculo renal compreende o glomérulo e é envolto pela cápsula de Bowman. A barreira de filtração, situada entre o glomérulo e a cápsula de Bowman, é constituída por um endotélio capilar fenestrado, uma membrana basal glomerular e um epitélio glomerular composto por podócitos (KÖNIG; LIEBICH, 2023).

O ureter é um conduto composto por músculo liso que transporta a urina da pelve renal para a vesícula urinária (COLVILLE; BASSERT, 2010). À medida que se aproxima da vesícula urinária, o ureter se conecta em um ângulo oblíquo (conhecido como junção ureterovesicular), criando uma válvula funcional que impede o refluxo da urina durante o enchimento da vesícula (REECE, 2012). A parede dos ureteres possui três camadas distintas: uma camada externa composta de tecido fibroso, uma camada média constituída por músculo liso, e uma camada interna revestida por um epitélio transicional (COLVILLE; BASSERT, 2010).

A irrigação sanguínea da pelve renal e do ureter proximal é fornecida pela artéria renal, enquanto as porções restantes recebem suprimento de vasos derivados da artéria renal, hipertensão vesical cranial e artéria prostática ou vaginal, dependendo do sexo do animal (ROWE, 2020). A drenagem linfática ocorre em direção aos linfonodos ilíacos médios e lombares. Os ureteres recebem inervação simpática e parassimpática dos plexos celíaco e pélvico (REECE, 2012).

No que se refere à fisiologia do sistema urinário, os rins desempenham um papel essencial na regulação da composição dos fluidos corporais e na manutenção da homeostase (REECE, 2012). Eles recebem aproximadamente 25% do volume sanguíneo total e realizam a filtração seletiva, permitindo que substâncias essenciais sejam reabsorvidas enquanto excretam água e resíduos metabólicos, como ureia, ácido úrico e creatinina. Além disso, eles reabsorvem substâncias filtradas necessárias para o organismo, como água, glicose, eletrólitos e proteínas de baixo peso molecular (KLEIN, 2023).

Os rins também desempenham um papel crucial na regulação do equilíbrio ácido-base, da concentração plasmática de eletrólitos, minerais e resíduos metabólicos, do volume celular, do hematócrito, da pressão arterial sistêmica e do volume extracelular (KLEIN, 2023). Essa regulação é realizada por meio de processos de reabsorção e secreção. Ademais, os rins têm a capacidade de secretar hormônios, como a renina, que regula a pressão sanguínea, e a eritropoietina, que estimula a produção de células vermelhas do sangue (KLEIN, 2023).

A bexiga urinária é um órgão oco composto por músculo liso, e seu tamanho varia de acordo com a quantidade de urina que armazena em um determinado período (KÖNIG; LIEBICH, 2023). Quando a vesícula urinária está relaxada e vazia, sua parede é espessa e possui uma forma semelhante a uma pêra, localizando-se na região inferior da pelve (COLVILLE; BASSERT, 2010). À medida que a urina se acumula na vesícula, a parede se torna mais fina, e a maior parte do órgão é deslocada para a região cranial em direção à cavidade abdominal, ou seja, para o interior do abdômen (FAILS, 2019). A uretra é a porção final do colo da vesícula urinária e apresenta um esfíncter externo composto por músculos esqueléticos, que evita a saída da urina e a conduz para fora do organismo (KÖNIG; LIEBICH, 2023).

2.2 FORMAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DO URÓLITO

Os urólitos, ou cálculos urinários, são agregados sólidos que se formam nas vias urinárias: rins, ureteres e/ou uretra (MILLIGAN; BERENT, 2019). E sua composição depende dos minerais e substâncias presentes na urina (OSBORNE et al., 1995).

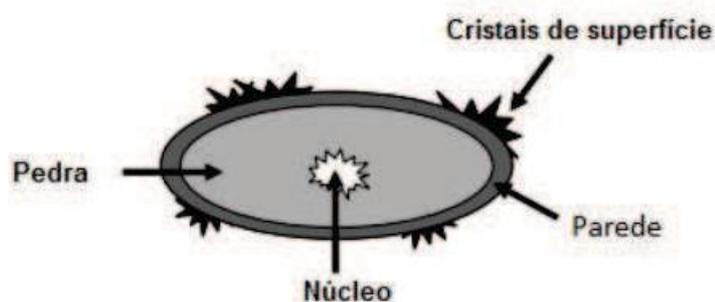
A grande maioria dos urólitos observados em animais domésticos é classificada como urólitos simples, caracterizados por conter mais de 70% de um

tipo de mineral, embora possam conter quantidades mínimas de outros minerais (ULRICH et al., 2008). Além disso, é de importância ressaltar que é possível encontrar cálculos com composições minerais variados dentro do mesmo indivíduo que podem ser classificados como compostos, quando há composições diferentes e camadas sobrepostas, e como mistos, quando se identifica uma única camada com mais de um componente, sem que nenhum esteja ultrapassando 70% da constituição do urólito (ULRICH et al., 2008).

Estruturalmente, os urólitos são constituídos de camadas denominadas: núcleo, pedra, parede e cristais de superfície (Figura 1) (ULRICH et al., 2008). O núcleo constitui a área de início do crescimento, não necessariamente sendo o centro

geométrico do urólito, a presença de corpos estranhos no trato urinário pode constituir o núcleo. A pedra se trata de onde ocorre a deposição de cristais, sendo ela o corpo do urólito. A parede, se trata da camada externa concêntrica que se deposita em torno da pedra. Os cristais de superfície condizem com a camada externa incompleta (Koehler et al., 2009).

Figura 1 – Esquema de urólito com núcleo, pedra, parede e cristais de superfície



Fonte: ULRICH et al., (2008).

O grau de supersaturação urinária por cristaloides, a permanência desse núcleo no sistema urinário, suas características físicas e a duração desses processos são fatores cruciais que influenciam o desenvolvimento contínuo do núcleo cristalino (OSBORNE et al., 1995).

Para o surgimento dos urólitos é fundamental a supersaturação da urina com minerais litogênicos. Essa supersaturação é influenciada por três fatores: o aumento da excreção urinária de minerais, a redução dos inibidores de cristalização na urina

e o pH urinário (ULRICH et al., 2008).

Os urólitos têm a capacidade de se desenvolver de duas maneiras notavelmente distintas: por meio de um processo homogêneo ou heterogêneo (MILLIGAN; BERENT, 2019). Na formação homogênea, a urina exibe uma elevada concentração de minerais, como cálcio, oxalato ou estruvita, o que propicia a formação direta dos cristais (ULRICH et al., 2008). No entanto, no processo heterogêneo, a precipitação ocorre a partir de superfícies sólidas presentes no trato urinário, como fragmentos de tecido, células ou até mesmo outros cristais já existentes (MILLIGAN; BERENT, 2019).

Sendo assim, algumas teorias foram propostas para explicar a formação dos urólitos. A primeira delas é a teoria da nucleação da matriz, que sugere que substâncias presentes na matriz do trato urinário, como proteínas e

glicosaminoglicanos, desempenham um papel na formação dos urólitos ao atuarem como núcleos de cristalização (MILLIGAN; BERENT, 2019). Essas substâncias podem atrair e unir os minerais presentes na urina, contribuindo para a formação dos cristais (MILLIGAN; BERENT, 2019).

A segunda teoria é a da inibição da cristalização, que destaca os mecanismos naturais do organismo que normalmente reduzem os níveis de minerais no trato urinário para evitar a formação de cristais (OSBORNE et al., 1995). No entanto, em algumas situações, esses mecanismos de inibição podem falhar, permitindo que os minerais se acumulem e formem urólitos (MILLIGAN; BERENT, 2019).

A terceira é a da precipitação e cristalização, que necessita da supersaturação da urina para a formação dos cristais. A supersaturação ocorre quando a concentração de certas substâncias na urina excede o limite de solubilidade. (OSBORNE et al., 1995). Isso pode acontecer devido a fatores como uma dieta inadequada, desidratação, alterações metabólicas ou condições de saúde específicas. Quando a urina se torna supersaturada, os minerais podem precipitar e formar os urólitos (MILLIGAN; BERENT, 2019).

Uma vez formados, os urólitos podem seguir diferentes caminhos. Alguns urólitos podem dissolver-se espontaneamente ao longo do tempo, enquanto outros podem continuar crescendo, aumentando de tamanho e potencialmente causando obstruções no trato urinário (KLEIN, 2021). Portanto, a formação e o

desenvolvimento dos urólitos são processos complexos influenciados por vários fatores e teorias (OSBORNE et al., 1995).

2.3 URÓLITOS DE ESTRUVITA

A estruvita é a principal constituinte mineral dos urólitos em cães, composta por magnésio, amônio e fosfato (NELSON; COUTO, 2015). No entanto, urólitos que consistem principalmente de estruvita também podem conter pequenas quantidades de fosfato de cálcio ou carbonato de cálcio (MORFERDINI; OLIVEIRA, 2009).

A formação desses urólitos de estruvita é estimulada quando a urina está sobrecarregada com esses componentes e ocorre em associação com infecções do trato urinário (ITU), urina alcalina e dieta específica (MORFERDINI; OLIVEIRA, 2009). A etiopatogênese desses urólitos pode ser dividida em dois grupos: urólitos de estruvita induzidos por infecção e urólitos estéreis (OYAFUSO, 2008). A infecção do trato urinário (ITU) desempenha um papel fundamental na predisposição a esse tipo de cálculo e é causada por patógenos que produzem urease, como *Staphylococcus intermedius* e *Proteus spp* (ANGEL-CARAZA et al., 2010).

A urease tem a capacidade de hidrolisar a uréia em amônia e dióxido de carbono. A amônia reage com a água, gerando íons de amônio e hidroxila, o que reduz a concentração de íons de hidrogênio na urina, tornando-a alcalina e, conseqüentemente, diminuindo a solubilidade da estruvita. Os íons de amônio gerados estão disponíveis para a formação de cristais de estruvita (OYAFUSO, 2008; GRAUER, 2010). Além disso, o ambiente alcalino aumenta a dissociação do fosfato hidrogenado monobásico, resultando no aumento das concentrações de íons fosfato, que também ficam disponíveis para a formação de cristais (OYAFUSO, 2008; GRAUER, 2010).

Os urólitos estéreis têm uma origem multifatorial, sendo a diminuição do volume urinário um fator destacado, resultando em uma maior densidade da urina devido à oligodipsia (consumo insuficiente de água) e ao consumo excessivo de alimentos ricos em magnésio e fósforo (MORFERDINI; OLIVEIRA, 2009).

Os cristais de estruvita se dissolvem em urina com pH inferior a 6,3 e se formam rapidamente em um pH superior a 7,0. Uma vez formados, esses cristais podem permanecer na urina com um pH próximo a 7,0 (OYAFUSO, 2008).

Devido à forte associação com ITUs, os urólitos de estruvita são mais comuns em

fêmeas. Entre 80% e 97% dos urólitos encontrados em fêmeas são compostos de estruvita (OYAFUSO, 2008).

Isso ocorre porque as cadelas têm uma maior predisposição para desenvolver infecções bacterianas do trato urinário em comparação com os machos (OYAFUSO, 2008; MORFERDINI; OLIVEIRA, 2009; GRAUER, 2010).

2.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da urolitíase é fundamentado na coleta de informações através da anamnese, no exame físico, na observação dos sinais clínicos apresentados pelo paciente, nos exames laboratoriais, como urinálise, hemograma e perfil bioquímico, e na utilização de exames de imagem, como radiografia e ultrassonografia (WAKI; KOGIKA, 2015). A análise do tipo e composição dos urólitos é realizada por meio de uma avaliação quantitativa (MEYER et al., 1995).

A anamnese desempenha um papel fundamental, sendo essencial a coleta de informações detalhadas sobre o histórico do animal, incluindo possíveis predisposições à formação de cálculos, bem como eventos passados relacionados às afecções do trato urinário (COWAN, 1998).

No exame físico, a palpação é uma técnica importante, permitindo a detecção de sinais como uma bexiga distendida e sensível, assim como a possibilidade de dor à palpação renal (KOEHLER et al., 2008).

A presença de urólitos pode estar associada a diversas complicações, incluindo cistite, obstrução uretral, hidronefrose, ruptura vesical, pielonefrite, uretrite, dilatação vesical e ruptura uretral (INKELMANN et al., 2012). Algumas doenças estão relacionadas à urolitíase, e, por vezes, a infecção urinária pode ser causada pela presença de urólitos, e vice-versa (OYAFUSO et al., 2008).

Os sinais clínicos variam de forma inespecífica, dependendo da localização, quantidade, tipo e tamanho dos urólitos. Isso pode resultar em danos ao epitélio urinário, infecção e interferência na frequência de micção (OSBORNE et al., 1995). Esses sinais podem incluir hematúria, estrangúria, disúria, polaciúria, incontinência urinária e alterações de comportamento (GRAUER, 2010). Os urólitos podem causar obstrução do fluxo urinário, levando a complicações como azotemia, uremia pós-renal, danos à parênquima renal e até a morte (GRAUER, 2010).

A urinálise é um exame laboratorial crucial para o diagnóstico de urolitíase e

para avaliar a eficácia do tratamento. Esse exame permite identificar a presença de cristais na urina, embora seja importante notar que a mera presença de cristais não é um diagnóstico definitivo de urolitíase, pois a cristalúria, por si só, não indica a formação de cálculos (LULICH et al., 2008). Para a coleta de urina, a cistocentese é o método mais indicado, pois minimiza a interferência de fatores externos nos resultados. No entanto, uma recolha por micção espontânea pode ser usada para detectar cristalúria (KOEHLER et al., 2008).

A urina pode indicar inflamação do trato urinário, evidenciando sinais como piúria, bacteriúria, hematúria, aumento das células epiteliais e proteinúria. Além disso, o pH urinário reflete o ambiente urinário, influenciado pela dieta e por infecções, podendo indicar o tipo de cálculo presente (GRAUER, 2010).

Para avaliar possíveis fatores que afetam a formação de cálculos, como alterações leucocitárias relacionadas a infecções e alterações no pH sanguíneo, é fundamental realizar um perfil bioquímico e um hemograma completo (COWAN, 1998).

A radiografia simples é um método de imagem que não é capaz de detectar urólitos menores que 2 mm de diâmetro ou com radiodensidade semelhante aos tecidos circundantes (LULICH et al., 2008). Exemplos disso são cálculos de cistina, xantina e urato de amônio. No entanto, é eficaz na detecção de cálculos compostos por oxalato de cálcio e estruvita, que apresentam uma radiopacidade significativa (WEICHSEILBAUM et al., 2000). A ultrassonografia é uma técnica segura e sensível para o diagnóstico, permitindo a identificação de cálculos e anormalidades em qualquer parte do trato urinário (LULICH et al., 2008).

É importante observar que o tipo de cristal encontrado na urina geralmente corresponde ao tipo de urólito, mas esse brilho nem sempre é estrito (OYAFUSO et al., 2008). Após o diagnóstico da urolitíase, a análise quantitativa dos urólitos é essencial para determinar o tipo de projeto presente, o que é crucial para a escolha do tratamento adequado (LULICH et al., 2008). A análise qualitativa envolve uma avaliação química e não deve ser usada isoladamente como método de diagnóstico, uma vez que não é eficiente na detecção da estrutura interna do cálculo (GRASES et al., 2002).

2.5 TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento para urolitíase não tem indicação cirúrgica como primeira via de fato, porém em casos em que os tratamentos não invasivos, não estão tendo eficácia, opta-se por este tipo de intervenção (SILVA et. al; 2013).

São exemplos de casos, onde elege-se pela realização da terapia cirúrgica, quando os cálculos são maiores que 5mm, quando a tentativa de rescisão médica não foi eficaz, e ou quando ocorre a obstrução do canal urinário, quando o paciente possui anomalias anatômicas concorrentes ou predisponentes, como por exemplo, divertículo vésico-uracal (SILVA et. al; 2013).

A escolha da intervenção cirúrgica também pode ocorrer, em casos em que a função renal está decair com certa rapidez, por conta de nefrólitos, ou quando existir a desconfiança da presença de urólitos a base de cálcio, onde a dissolução medicamentosa não surge efeito. (SOUZA, 2008).

Para GRAUER (2010), existe uma grande vantagem na realização do procedimento cirúrgico, pois é possível analisar o cálculo em questão, conceder a correção de anomalias anatômicas, concomitante ou predisponente além de captar amostras da mucosa vesical para que seja feita cultura bacteriana. Entretanto, GRAUER (2010) também pontua as desvantagens de uma intervenção cirúrgica, para o mesmo, são elas: os riscos de um procedimento anestésico; ser uma tática invasiva; uma possível remoção inacabada e a permanência de causas predisponentes primárias.

2.5.1 Cistostomia

Segundo GALERA (2005), a bexiga armazena a urina, recebida através dos ureteres, e sua exploração cirúrgica, denominada de cistostomia ou cistectomia, pode ser feita necessária em casos de mau funcionamento dos rins; formação de cálculos e formações neoplásicas. O procedimento é bastante comum na Medicina Veterinária de pequenos animais, sua cicatrização demora em torno de 14 a 21 dias, o que é considerada uma rápida recuperação tênsil.

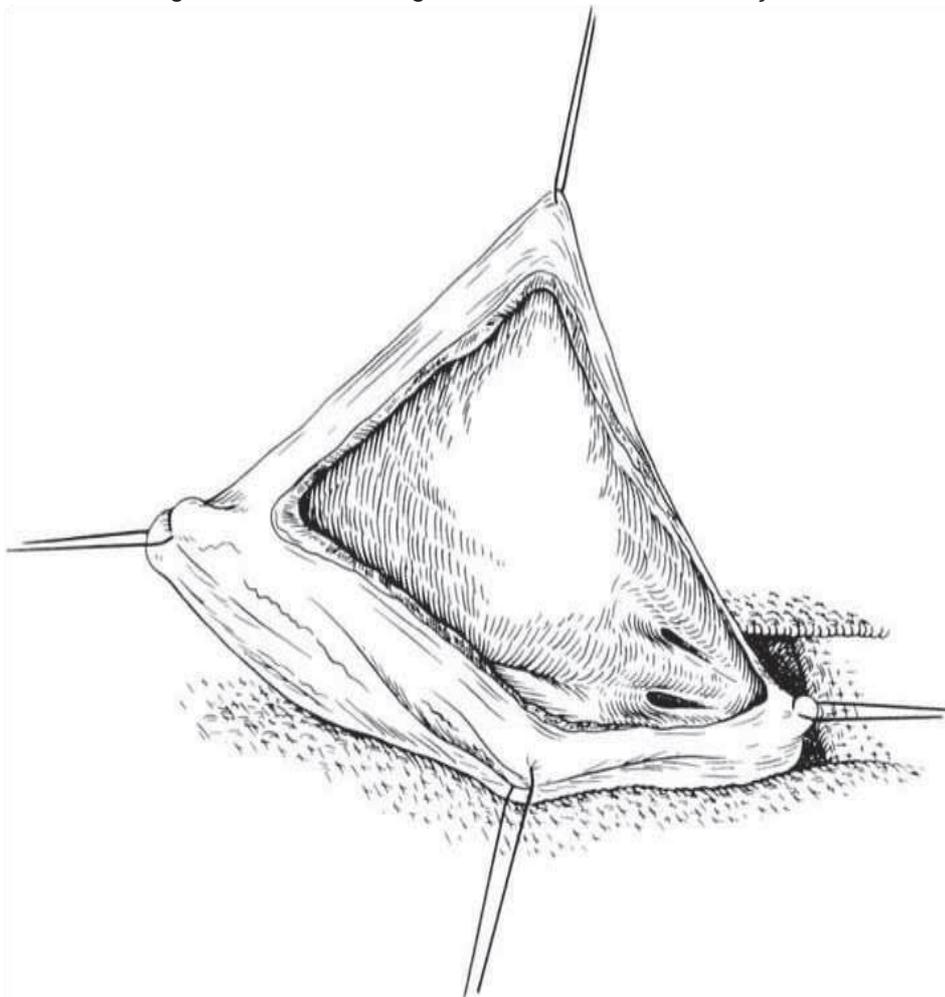
O Padrão de sutura para tal incisão, é o invaginante simples ou duplo. Por ser um órgão oco, a sutura precisa fixar a submucosa, concedendo-a força. No entanto, a mucosa não pode ser atingida, para que a sutura não tenha contato com

a urina, atrapalhando assim a recuperação tênsil da incisão. O contato da urina com a sutura também pode contribuir para a formação de novos cálculos futuros. Os fios de sutura indicados para tal manobra cirúrgica, são os absorvíveis sintéticos monofilamentados, como tal polidioxanone e do poligliconato (WALDRON, 2007).

A cistostomia consiste em uma incisão no interior da bexiga. Já a cistectomia, a retirada de uma parte do órgão (MACPHAIL, 2013).

A técnica operatória inicia-se com uma laparotomia mediana ventral. Após a localização da bexiga, realizar suturas de sustentação (Figura 2) no ápice e movimentar o órgão cranialmente (GALERA, 2005).

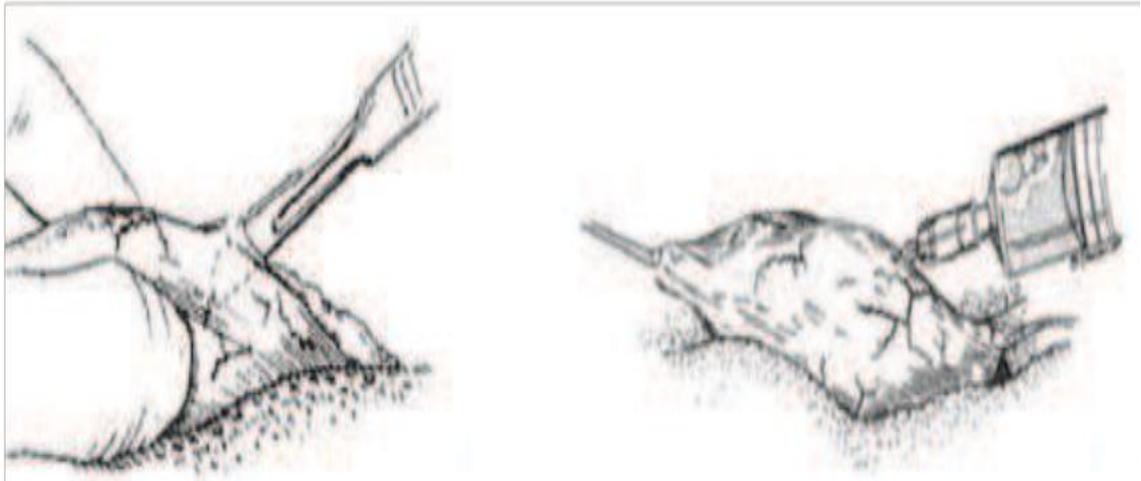
Figura 2 - Incisão cirúrgica com suturas de sustentação



Fonte: GALERA (2005)

Alevanta-se e isola-se a vesícula urinaria, com o auxílio de compressas irrigadas com soro fisiológico. Adiciona-se um ponto de sustentação no aspecto caudal da bexiga, caso a incisão seja na parte ventral do órgão (GALERA, 2005).

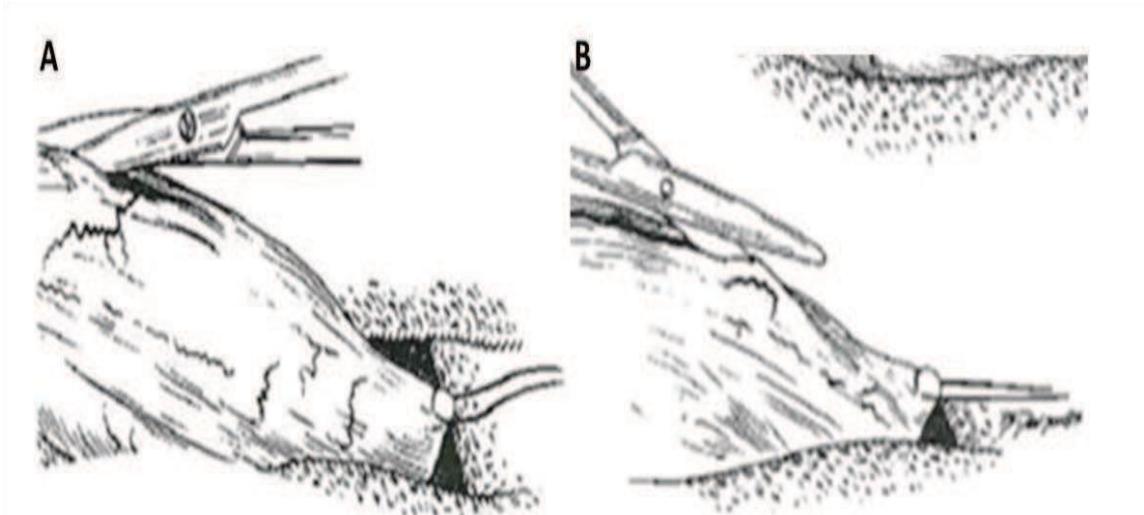
Figura 3 - A: Incisão em estocada; B: Aspiração do conteúdo da vesícula urinária por auxílio de seringa e agulha.



Fonte: GALERA (2005)

Com o auxílio de uma tesoura, dilata-se cranial e caudalmente, a incisão (Figura 4). Devendo ter assim, espaço suficiente para a retirada dos cálculos, com a utilização de materiais qualificados, como por exemplo curetas (GALERA, 2005).

Figura 4 - Extensão cranial e caudal da incisão com a utilização de tesoura

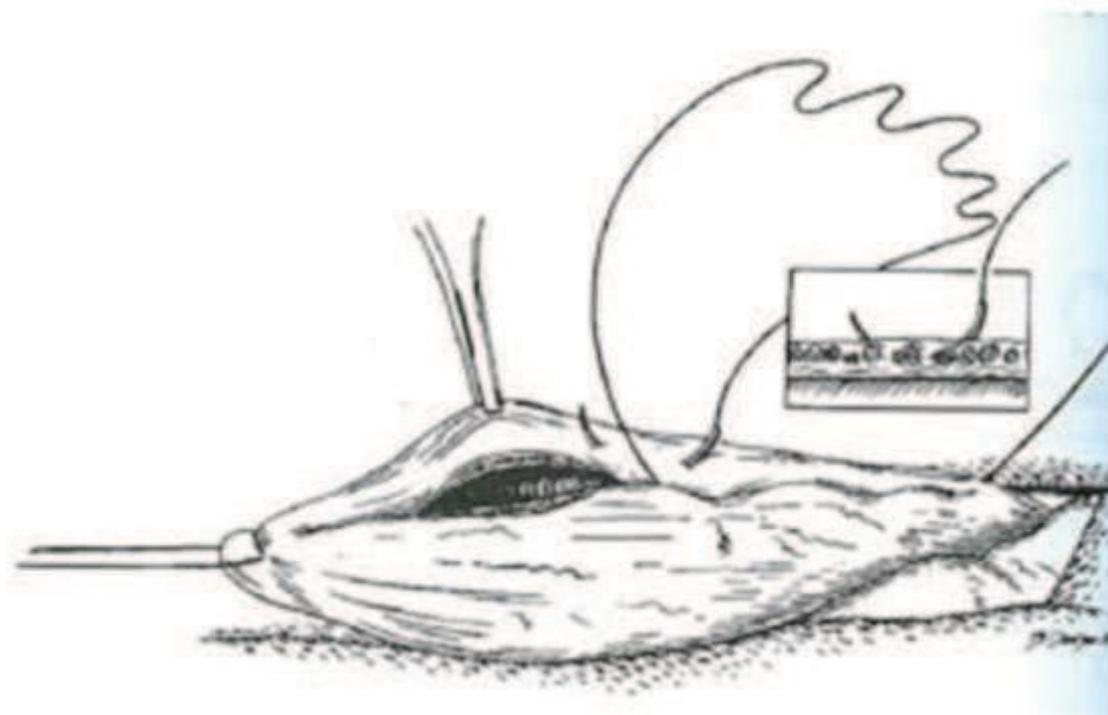


Fonte: GALERA (2005).

Para assegurar-se de que foram retirados todos os cálculos, o órgão deve ser apalpado, passa-se também uma sonda uretral, para conferir a desobstrução da uretra. Para a retirada de pequenos segmentos, é realizado continuamente flushing e aspiração (GALERA, 2005).

A cistorrafia, deve ser simples continua, feita através do padrão Cushing ou Lembert (Figura 5). Podendo também associar as duas técnicas. O fio indicado para tal procedimento é o absorvível sintético 3-0 ou 4-0 (GALERA, 2005).

Figura 5 - Cistorrafia em padrão Cushing de sutura.



Fonte: GALERA (2005)

2.5.2 Complicações

Dentre as complicações de uma cistostomia, estão aquelas adquiridas no decorrer da cirurgia e as que podem ocorrer ao longo do pós-operatório (Campos & Roll, 2003).

Em decorrência de uma ruptura de pontos, ou até mesmo da desintegração da parede da bexiga, forma-se uroperitônio, podendo evoluir para uma peritonite (GALERA, 2005). Se tratando de cirurgias do trato geniturinário e gastrointestinal, a peritonite retrata o maior indicie de complicações cirúrgicas abdominais (WILLARD, 2014). Existem variados tipos de peritonite, sendo a séptica a mais comumente vista na rotina, além disso, a de maior taxa de mortalidade (NGWENYAMA, 2017; SELTON, 2017). Necessitando de vigor em seu tratamento para que não progrida para um quadro de choque séptico e óbito (ELIAS 2019).

2.5.3 Prognóstico

Antever a possibilidade do reaparecimento de novos cálculos, após um tratamento clínico ou cirúrgico, é algo improvável, o que leva o prognóstico do paciente a ser reservado (BARTELA, 2007).

3. RELATO DE CASO

Canino, fêmea, 6 anos, 8 kg, Lhasa Apso, foi encaminhado para atendimento clínico no Centro Veterinário Capixaba (CEVECAP), Serra, Espírito Santo, com histórico de hiporexia, apatia e hematuria. Estes sinais clínicos foram notados pelo tutor há, aproximadamente, quatro dias. Durante a avaliação clínica, o animal apresentou apatia, taquicardia e taquipneia, temperatura em 39,3°C, além de demonstrar dor abdominal. Durante a palpação foram identificadas estruturas firmes a duras, em região de vesícula urinária/bexiga. Amostras de sangue foram obtidas para realização de hemograma completo e testes bioquímicos, além da realização de exame ultrassonográfico do abdômen.

O exame ultrassonográfico demonstrou achados compatíveis com urolitíase com presença de múltiplos cálculos em bexiga (maior medindo 2,44 cm) associada a cistite acentuada, além de gastrite discreta, esplenomegalia moderada, hepatopatia e colite, discretas (Figura 6).

Figura 6 - Fotodocumentação de Imagem ultrassonográfica da região da bexiga indicando múltiplos cálculos.



Fonte: Arquivo pessoal de Dra. Amanda Amorim (2023).

Os resultados do hemograma revelaram moderada desidratação, leucocitose por neutrofilia, enquanto no exame bioquímico foi observado pequeno aumento de albumina.

Mediante ao estado clínico, o animal foi internado, para posteriormente ser submetido a cistostomia para remoção dos cálculos. Durante o período de internação, o indivíduo recebeu fluidoterapia intravenosa (Cloreto de sódio 0,9% - 26,66ml em 12 horas) associada a terapia analgésica (Dipirona - 25mg/kg, BID) e anti-inflamatória (Meloxicam - 0,1mg/kg, SID).

Após a estabilização dos parâmetros clínicos, o paciente foi encaminhado

para cistostomia. Durante a avaliação pré-anestésica, o paciente foi classificado como ASA

II. A medicação pré-anestésica (MPA) utilizou-se acepromazina (0,05mg/kg) e metadona (0,2mg/kg), via subcutânea. A indução anestésica se deu por meio de cetamina (2mg/kg), diazepam (0,4mg/kg) e propofol (3mg/kg), intravenosos. O animal foi entubado e a manutenção anestésica foi através de isoflurano (inalatório).

Durante a cirurgia não houve nenhuma intercorrência e foi possível a remoção de todos os cálculos (Figura 7).

Figura 7 - Sutura pós-operatória e nove cálculos retirados da bexiga.



Fonte: Arquivo pessoal de auxiliar Veterinária Tatiana Barbosa (2023).

O paciente foi extubado, transferido para a internação para monitoração, onde recuperou a consciência da anestesia duas horas após a realização do procedimento cirúrgico manifestando-se com comportamento ativo e estado de alerta adequado. Durante esse período, demonstrou a capacidade de ingerir água e alimentação pastosa de forma independente e apresentou micção com hematúria.

Os parâmetros clínicos do paciente permaneceram inalterados. Foi administrado Dipirona (25mg/kg, bid) durante 5 dias; Meloxicam (0,1mg/kg, sid) durante 3 dias; Tramadol (1,0mg/kg, bid) durante 5 dias e Ceftriaxona (30mg/kg, sid) durante 7 dias.

Após 48 horas da cirurgia, paciente recebeu alta com receita e recomendações. Foi prescrito Agemoxi (12,5mg/kg, bid) por 10 dias, Cronidor (12mg/kg, bid) por 05 dias, dipirona (25mg/kg, bid) por 05 dias, meloxicam

(0,2mg/kg, sid) por 3 dias e recomendações para uso de ração urinária. Para tratar outras alterações visualizadas no ultrassom foi prescrito omeprazol (0,5mg/kg, SID) por 15 dias, sucralfato (1g/animal, bid) por 15 dias e HepVet (1 comprimido, SID) por 30 dias.

Foi recomendado ao tutor o uso de um colar elisabetano e/ou uma roupa cirúrgica até a retirada dos pontos, manter o paciente em local limpo e limitado de espaço, dificultando assim, movimentos excessivos do animal, como correr, pular, subir e descer de escadas.

A retirada dos pontos foi realizada 15 dias depois da alta, da qual ferida cirúrgica estava totalmente cicatrizada, sem presença de inflamação ou infecção. Nesse mesmo dia foi suspenso todas as medicações e foi novamente reforçado a tutora a importância de manter a ração urinária para não haver recidiva dos cálculos. Também foi conversado sobre a importância de um novo ultrassom para avaliar os outros achados ultrassonográficos.

Foram encaminhados para análise laboratorial 9 unidades de cálculos, possuíam forma tetraédrica, cor branca, superfície lisa e consistência pétreas. A análise química revelou a presença de urólitos simples, constituídos de fosfato, magnésio e amônio. Confirmando-se a presença de urólitos de estruvita.

4. DISCUSSÃO

A urolitíase é uma afecção comum do sistema urinário de cães, sendo de maior ocorrência na vesícula urinária e podendo levar a obstrução e/ou ruptura das vias urinárias (GRAUER, 2003). Os dados dos autores corroboram com o do presente relato, no entanto o animal não apresentava obstrução e ruptura, o que evidencia a importância do diagnóstico e tratamento precoce da doença a fim de se evitar complicações graves, como insuficiência renal aguda (pós-renal) e peritonite química.

A etiopatogenia da urolitíase, envolve sexo, idade, dieta, medicamentos, pH urinário, anomalias congênitas e infecções do trato urinário (KOEHLER et al., 2008). De acordo com exame ultrassonográfico, o animal apresentava cistite, no entanto a falta de urinálise deixa em aberto a presença de bactérias na urina, não sendo possível avaliar e discutir se a urolitíase pode ter sido predisposta pela infecção urinária.

Os sinais clínicos típicos da urolitíase vesical, como apatia, dor abdominal e

hematúria, foram observados neste estudo e condizem com os dados da literatura (OLIVEIRA, 2000). Com isso, nota-se que a hematúria e a dor abdominal são importantes achados clínicos na sugestão do diagnóstico de urolitíase. No entanto, a hematúria, por exemplo, também ocorre em cistites e neoplasias urinárias, o que revela a necessidade de exames complementares para conclusão do diagnóstico.

Neste cenário o exame ultrassonográfico é imprescindível para detecção dos urólitos nas vias urinárias (LULICH et al., 2008), fato reforçado neste relato, onde visualizou-se estruturas compatíveis com urólitos.

Apesar da única alteração sanguínea observada ser comum a diversas outras doenças, neste caso, acreditam-se que esteja relacionada com o processo inflamatório vesical (cistite). (COWAN, 1998).

O tratamento cirúrgico é indicado em casos de cálculos maiores que 5mm (SILVA et al., 2013), corroborando com o presente estudo. A intervenção cirúrgica mostra-se necessária devido ao tamanho do urólitos e o risco de ruptura pelas técnicas desobstrutivas não cirúrgicas.

O protocolo anestésico utilizado neste paciente, como MPA foi, acepromazina em associação com metadona, que segundo Monteiro et al, (2016), contribui para reduzir a concentração alveolar mínima (CAM), do anestésico inalatório, unindo um sedativo com um opioide.

O propofol é um anestésico de via intravenosa, de recuperação rápida e suave, com curta duração, além de proporcionar bom relaxamento muscular (BORGEAT, 1992). Segundo Mannario, (2005) sua associação com a cetamina e o diazepam, traz ao paciente uma quantidade baixa de efeitos colaterais.

O isoflurano, também utilizado neste protocolo anestésico, gera menor depressão cardiovascular reconhecida pela menor intervenção diante o débito cardíaco, além de conservar a quantidade de auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral na existência de oscilações na pressão arterial (Monteiro, 2007).

Na terapia cirúrgica foi realizada a citorrafia, e padrão Cushing, utilizando fio absorvível sintético 4-0, que para GALERA (2005) é o recomendado. Para a sutura de pele foi sutura simples, que segundo Zogbi, Rigatti & Audino (2021), é ideal para locais de intensa movimentação.

Segundo BARDELA (2007), existe a probabilidade recidivas no quadro de urolitíase e antever essa possibilidade é algo improvável, levando ao prognóstico do paciente a reservado.

5. CONCLUSÃO

Conclui-se que a urolitíase em vesícula urinária/bexiga é uma importante afecção do trato urinário de cães, podendo ocasionar obstrução e/ou ruptura vesical. A formação do urólitos envolve diversos fatores predisponentes como desidratação, dieta, sexo e proliferação bacteriana, por exemplo. Os sinais clínicos como dor abdominal e hematuria auxiliam na suspeita diagnóstica, no entanto, o exame de imagem é essencial para conclusão do urólito na bexiga urinária. O tratamento, em grande parte dos casos, consiste em cistostomia associada a manejo dietético. Ressalta-se ainda que o diagnóstico precoce, baseado num bom exame clínico e complementares, está relacionado com um bom prognóstico da afecção.

6. REFERÊNCIAS

- ANGEL-CARAZA, J.; DIEZ-PRIETO, I.; PÉREZ-GARCÍA, C. C.; GARCÍARODRÍGUEZ, M. B. **Composition of lower urinary stones in canines in Mexico City. Urological Research**, Mexico City, v.38, p.201-204, 2010. Disponível em <https://doi.org/10.1007/s00240-009-0248-7>. Acesso em 16 out. 2023
- ARIZA, P. C. **Epidemiologia da Urolitíase de cães e gatos**. 2012 41f. Seminários (Pós-graduação em Ciência Animal) – Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2012.
- BARDELA, G. T.; COSTA, J. L. O.; SANTOS, C. E. M.; CREMONINI, D. N. **Ruptura de bexiga ocasionada por urolitíase – relato de caso**. Revista Científica Eletrônica Veterinária, a. 4, n. 8, p.1-6, 2007. Disponível em <http://www.revista.inf.br/veterinaria08/relatos/01.pdf> Acesso em: 30 out, 2023
- BOJRAB, M. J. **Técnicas atuais em cirurgia de pequenos animais**. 5ed. São Paulo: Roca, 2005. 869p. Edição Universitária.
- Brandão, Claudia & Rossetto, Victor & Matsubara, Lídia. (2015). **CIRURGIAS RECONSTRUTIVAS DA BEXIGA EM PEQUENOS ANIMAIS: INDICAÇÕES E PRINCIPAIS TÉCNICAS**. Veterinária e Zootecnia. 22. 555-568.
- Campos, F. G. C. M.; Roll S. **Complicações do acesso abdominal e do pneumoperitônio em cirurgia laparoscópica. Causas, prevenção e tratamento**. Rev. Bras. Vídeo-Cir 2003; 1(1):21- 28. Disponível em https://www.sobracil.org.br/revista/rv010101/rbvc010101_021.pdf. Acesso em 16 out. 2023
- COLVILLE, T.; BASSERT, J. M.; **Anatomia e Fisiologia Clínica para Medicina Veterinária**; Elsevier; 2ª ed.; Rio de Janeiro; p. 383 – 385; 2010.

COWAN, L. A. **Vesicopatias**. In: BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. Manual Saunders: Clínica de Pequenos Animais. 1 ed. São Paulo: Roca, 1998. Seção 8, Cap.3, p. 933-938.

DE BARROS, O. L. C. M. et al. **URÓLITO DE ESTRUVITA EM CÃO: RELATO DE CASO**. Disponível em <https://periodicos.pucminas.br/index.php/sinapsemultipla/article/download/30702/211> 07. Acesso em 07 nov, 2023.

DYCE, K.M.; SACK, W.O.; WENSING, C.J.G. **Tratado de anatomia veterinária**. 2ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1997. 663p.

ELIAS, NATHÁLIA DA SILVA RAMOS. **Peritonite séptica em cão: um relato de caso**. Orientador: Profa. Dra. Julia Maria Matera, Profa. Dra. do Departamento de Cirurgia FMVZ-USP. 2019. 44 p. Trabalho de conclusão de curso (Residência em Medicina Veterinária) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019. Disponível em: https://repositorio.usp.br/directbitstream/ef2a72e1-9401-462f-989c-135ff02c76c4/Nathalia_S_R_Elias_Peritonite_septica_cao.pdf. Acesso em: 9 out. 2023.

FAILS, Anna D. **Frandsen - Anatomia e Fisiologia dos Animais de Produção**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2019. *E-book*. ISBN 9788527735919. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527735919/>. Acesso em: 09 nov. 2023.

FANTONI, Denise Tabacchi e CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos. Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca. Acesso em: 01 nov. 2023.

FOSSUM, Theresa W. **Cirurgia de Pequenos Animais**. São Paulo: Grupo GEN, 2021. *E-book*. ISBN 9788595157859. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595157859/>. Acesso em: 18 out. 2023.

GALERA, Paula Diniz. **APOSTILA DE TÉCNICA CIRÚRGICA**. 2005. 151 p. Apostila (Bacharelado em Medicina Veterinária) - UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA, BRASÍLIA, 2005. Disponível em: <https://consultadogvet.files.wordpress.com/2017/02/apostiladapaula2.pdf>. Acesso em: 20 out. 2023.

GETTY, R.; **Anatomia dos Animais Domésticos**; Guanabara; 2ª ed.; Vol. 2; Rio de Janeiro; p. 1986.

GRASES, F.; COSTA-BAÚZA, A.; RAMIS, M.; MONTESINOS, V.; CONTE, A. **Simple classification of renal calculi closely related to their micromorphology and etiology**. Clin Chim Acta. 2002; 322 (1): 29-36. Disponível em [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(02\)00063-3](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(02)00063-3). Acesso em 16 out. 2023

GRAUER, G.F. **Urolitíase canina**. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Medicina Interna de Pequenos Animais. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010, cap. 46, p. 670-679.

INKELMANN, M.A.; KOMMERS, G.D.; TROST, M.E.; BARROS, C.S.L.; FIGHERA,

R.A.; IRIGOYEN, L.F.; SILVEIRA, I.P. **Urolitíase em 76 cães**. *Pesq Vet Bras*. 2012; 32 (3): 247-53. Disponível em <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2012000300012>. Acesso em 15 out. 2023.

KOEHLER, L.A.; OSBORNE, C.A.; BUETTNER, M.T., LULICH, J.P.; BEHNKE, R. **Canine urolithiasis: Frequently asked questions and their answers**. *Vet Clin Small Anim*. 2008; 39 (1): 161-81. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.09.007>. Acesso em 15 out. 2023

KLEIN, Bradley G. Cunningham. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. São Paulo: Grupo GEN, 2021. E-book. ISBN 9788595158085. Disponível em: 14 <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595158085/>. Acesso em: 12 nov. 2023.

KÖNIG, Horst E.; LIEBICH, Hans-Georg. **Anatomia dos animais domésticos: texto e atlas coloridos**. São Paulo: Grupo A, 2021. E-book. ISBN 9786558820239. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786558820239/>. Acesso em: 20 out. 2023.

Lulich, Jody & Osborne, Carl & Albasan, Hasan. (2014). *Canine and Feline Urolithiasis: Diagnosis, Treatment, and Prevention*. 10.1002/9781118785546.ch69.

MANNARINO, R. **Determinação das taxas de infusões mínimas e estudo hemodinâmico, respiratório, metabólico, e farmacocinético do propofol e de sua associação com lidocaína e cetamina em cães**. Botucatu, 2005. 128p. Tese (Doutorado em Anestesiologia) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

MEYER, D.J.; COLES, E.H.; RICH, L.J. **Medicina de laboratório veterinária: interpretação e diagnóstico**. São Paulo: Roca, 1995. Cap. 06. p. 63-72.

MILLIGAN, M., BERENT, A. C. (2019). **Medical and Interventional Management of Upper Urinary Tract Uroliths**. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, v. 49, n. 2, 2019. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.11.004>. Acesso em 15 out. 2023

MONFERDINI, R. P.; OLIVEIRA, J. **Manejo Nutricional para Cães e Gatos com Urolitíase – Revisão Bibliográfica**. *Acta Veterinaria Brasilica*, Mossoró-RN, v.3, n.1, p.1-4, 2009.

MONTEIRO, Eduardo Raposo. **Estudo com anestesia com remifentanil e isoflurano em cães: efeito redutor sobre a concentração alveolar mínima (CAM) e avaliação hemodinâmica**. 2007. 147 f. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2007. Disponível em <http://hdl.handle.net/11449/105644> Acesso em 15 out. 2023.

Monteiro E. R.; Coelho K.; Bressan T. F.; Simões C. R.; Monteiro B. S. **Effects of acepromazine-morphine and acepromazine-methadone premedication on the 29 minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs**. *Vet Anaesth Analg*. 2016; 43(1):27-34. Disponível em <https://doi.org/10.1111/vaa.12265> Acesso em 15 out. 2023

NELSON, R. W.; COUTO, C. G.; **Medicina Interna de Pequenos Animais;**

Guanabara; 2ª ed.; Cap. 46; Rio de Janeiro; 506 – 515; 2001. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595156258/>. Acesso em: 12 nov. 2023.

NGWENYAMA, T. R. & SELLON, R. K. **Peritonitis**. In: ETTINGER, S. J., FELDMAN, E. C., CÔTÉ, E. *Veterinary Internal Medicine*. 8 ed, Missouri, 2017. p. 3924-3932. Disponível em <http://repositorio.ufsm.br/handle/1/13216> Acesso em 15 out. 2023.

OSBORNE, C. A.; LULICH, J. P.; BARTGES, J. W.; UNGER, L. K.; THUMCHAI, R.;

KOEHLER, L. A.; BIRD, K. A.; FELICE, L. J. **Canine and feline urolithiasis: relationship of etiopathogenesis to treatment and prevention**. In: OSBORNE, C. A.; FINCO, D. R. *Canine and feline nephrology and urology*. Media: Williams & Wilkins, 1995. p. 798-888.

OYAFUSO, M. K. **Retrospective and prospective study of urolithiasis in dogs**. [Estudo retrospectivo e prospectivo da urolitíase em cães]. 2008. 146 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008. Disponível em <https://doi.org/10.11606/D.10.2008.tde-12122008-104152> Acesso em 15 out. 2023

OYAFUSO, M. K.; KOGIKA, M. M.; WAKI, M. F.; PROSSER, C. S.; CAVALCANTE, C. Z.; WIRTHL, V. A. B. F. **Canine urolithiasis: quantitative evaluation of mineral composition of 156 uroliths**. [Urolitíase em cães: avaliação quantitativa da composição mineral de 156 urólitos]. *Ciência Rural*, Santa Maria, online, 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782010000100017>. Acesso em: 20/10/2023.

OYAFUSO, M.K.; KOGIKA, M.M.; WAKI, M.F.; PROSSES, C.S., CAVALCANTE, C.Z., WIRTHL, V.A.B.F. **Urolitíase em cães: avaliação quantitativa da composição mineral de 156 urólitos**. *Cienc Rural*. 2010; 40 (1): 102-8. Disponível em <https://doi.org/10.1590/S0103-84782010000100017>. Acesso em 15 out. 2023

REECE, W. O.; **Anatomia Funcional e Fisiologia dos Animais Domésticos**; Roca; 3ª ed.; Cap. 10; São Paulo; p. 256; 2008.

ROBINSON, M. R.; NORRIS, R. D.; SUR, R. L.; PREMINGER, G. L. **Urolithiasis: not just a 2-legged animal disease**. *The Journal of Urology*, Durham, v. 179, p.46-52, 2008. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.08.123>. Acesso em 15 out. 2023

ROWE, William O. Reeceeric W. **Anatomia Funcional e Fisiologia dos Animais Domésticos**. SP: Grupo GEN, 2020. E-book. ISBN 9788527736886. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527736886/>. Acesso em: 20 out. 2023.

SILVA, Patrícia Valéria Andrade da. **Anestesia geral inalatória em cães e gatos: revisão de literatura**. 2022. 51 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina Veterinária) - Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2022.

SILVA FILHO, E.; PRADO, T.; RIBEIRO, R.; FORTES, R. **UROLITÍASE CANINA**. ENCICLOPEDIA BIOSFERA, [S. l.], v. 9, n. 17, 2013.

Disponível em:

<https://www.conhecer.org.br/ojs/index.php/biosfera/article/view/3224>. Acesso em: 15 out. 2023.

SOUSA, L. C. **Urolitíase canina**. 2008. 85f. Trabalho de conclusão de curso – Universidade Castelo Branco, Goiânia.

ULRICH, L. K.; OSBORNE, C. A.; COKLEY, A.; LULICH, J. P. **Changing paradigms** in the frequency and management of canine compound uroliths. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Philadelphia, v. 39, p. 41-53, 2008. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.09.009> Acesso em 15 out. 2023.

WAKI, M. F.; KOGIKA, M. M. **Urolitíase em cães e gatos**. In: JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; ANDRADE NETO, J. P. *Tratado de medicina interna em cães e gatos*. Rio de Janeiro: Roca, 2015. 2 v. Cap. 165. p. 1462-1473.

WALDRON, Don R. Bexiga. In: In: SLATTER, Douglas. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. 3 ed. v.2 Barueri, SP: Manole, 2007, Cap 111, p. 1629-1637

WEICHSELBAUM, R.C.; FEENEY, D.A.; JESSEN, C.R.; OSBORNE, C. A.;

DREYTSER, V.; HOLTE, J. **Loss of urocystolith architectural cavity during in vivo radiographic simulation versus in vitro visualization**. *Vet Radiol Ultrasound*. 2000;

41 (3): 241-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2000.tb01486.x>

Acesso em 15 out. 2023

WILLARD, M. D. **Disorders of the peritoneum**. In: NELSON, R. W. & COUTO, C. G. *Small Animal Internal Medicine*. 5 ed. Missouri, 2014. p. 492 – 494. Disponível em <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44732-4.00023-6>. Acesso em 15 out. 2023

ZOGBI, L.; RIGATTI, G.; AUDINO, D. F. **Sutura cirúrgica**. VITTALLE - Revista de Ciências da Saúde, [S. l.], v. 33, n. 1, p. 29–44, 2021. DOI: 10.14295/vittalle.v33i1.11496. Disponível em:

<https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/11496>. Acesso em: 12 nov. 2023.

ANEXOS

ANEXO A – Hemograma do paciente relatado

PERFIL TRIAGEM 4 - Exame:HEMOGRAMA

Multivet 4.21®

ERITROGRAMA	Resultados		Valores de referência	
Hemácias:	8,5		(5,5 - 8,5)	$10^6 / \text{mm}^3$
Hemoglobina:	20,8		(12,0 - 18,0)	g%
Hematócrito:	58		(37 - 55)	%
VCM:	68,2		(60,0 - 77,0)	fl
CHCM:	36,0		(32,0 - 36,0)	g/dL
LEUCOGRAMA	Resultados		Valores de referência	
Leucócitos totais:	26.700	/ μL	(6.000 - 17.000)	
DIFERENCIAL	Relativo (%)	Absoluto(/ mm^3)	Absoluto(/ mm^3)	
Mielócitos:	00	0	(0 - 0)	
Metamielócitos:	00	0	(0 - 300)	
Bastonetes:	02	534	(0 - 300)	
Segmentados:	84	22428	(3.500 - 11.500)	
Eosinófilos:	03	801	(100 - 1.250)	
Basófilos:	00	0	(0 - 0)	
Linfócitos:	06	1602	(1.000 - 4.800)	
Monócitos:	05	1335	(150 - 1.350)	
Plaquetas		571	(175 - 500)	$10^3 / \text{mm}^3$
Proteína Plasmática:	7,40	g/dL	(6,0 - 8,0)	

PESQUISA DE HEMATOZOÁRIOS

Ao exame hemocitológico não foi observada presença de estruturas morfológicamente compatíveis com hematozoários, em caso de suspeita clínica recomendase exames complementares.

ANEXO B – Exame bioquímico do paciente relatado

PERFIL TRIAGEM 4 - Exame:BIOQUÍMICA SÉRICA

Exame	Resultado	Valor de Referência	Método
ALT (TGP)	50 UI/L	15 - 58	Cinético
AST (TGO)	44 UI/L	23 - 66	
Creatinina	1,29 mg/dL	0,5 - 1,5	
Uréia	56 mg/dL	21,4 - 59,9	
Fosfatase Alcalina	17 UI/L	20 - 156	
GGT	6,0 U/L	1,2 - 6,4	
Bilirrubina total	0,25 mg/dL	0,1 - 0,3	
Bilirrubina direta	0,12 mg/dL	0,06 - 0,12	
Bilirrubina indireta	0,13 mg/dL	0,01 - 0,49	
Colesterol Total:	161 mg/dL	125 - 270	
Triglicérides	45 mg/dL	20 - 112	
Amilase	667 U/L	185 - 700	
Lipase	113 U/L	15 - 250	
Proteína total	6,60 g/dL	5,4 - 7,1	
Albumina	3,52 g/dL	2,6 - 3,3	
Globulina	3,08 g/dL	2,7 - 4,4	

ANEXO C – Resultado da análise de cálculo urinário

ANÁLISE DE CÁLCULO URINÁRIO**Material**

Calculo

ANÁLISE FÍSICA:

Dimensões:

30x30 (1 unidade) 15x15 (8 unidades)

Forma:

Tetraedrica

Cor:

Branca

Superfície:

Lisa

Consistência:

Petrea

ANÁLISE QUÍMICA:

Carbonato:

Negativo

Oxalato:

Negativo

Fosfato:

POSITIVO

Cálcio:

Negativo

Magnésio:

POSITIVO

Amônio:

POSITIVO

Urato:

Negativo

Cistina:

Negativo

ANEXO D – Laudo da ultrassonografia abdominal

Relatório Ultrassonográfico

Exame ultrassonográfico em modo B, realizado em decúbito lateral (esquerdo e direito) e dorsal, utilizando transdutores microconvexo e linear multifrequenciais.

BEXIGA: em topografia habitual, acentuadamente repleta por conteúdo anecogênico homogêneo, aspecto trilaminar preservado. Parede apresentando ecogenicidade regular, **acentuadamente espessa, medindo aproximadamente 0,64 cm** (valor de referência até 0,20 cm). **Presença de múltiplas urolitíases, a maior chegando a medir aproximadamente 2,44 cm.**

RINS: Em topografia habitual, contornos definidos e regulares, rim esquerdo medindo aproximadamente 4,46 cm, rim direito medindo aproximadamente 3,70 cm. **Ambos os rins apresentando aumento discreto de ecogenicidade, ecotextura de parênquima habituais, redução moderada da distinção cortico medular. Rim direito apresenta área sugestiva de mineralização de recesso pélvico, medindo aproximadamente 0,18 cm.** Pelves renais preservadas, ausência de litíases.

FÍGADO: Tópico, **apresentando dimensões discretamente aumentadas, bordos abaulados**, ecogenicidade e ecotextura de parênquima habituais. Vasos hepáticos de calibre e trajetos preservados.

VESÍCULA BILIAR: Repleta por conteúdo anecogênico, homogêneo, **parede discretamente aumentada, medindo aproximadamente 0,21 cm** (valor de referência até 0,2 cm) e de ecogenicidade habitual. Não há evidências sonográficas de alterações em vias biliares extra ou intrahepáticas.

BAÇO: **Discretamente aumentado**, apresentando contorno regular, superfície lisa, ecotextura de aspecto homogêneo, dimensões habituais e ecogenicidade preservada. Vasculatura périca com calibre preservado.

ESTÔMAGO: Regiões passíveis de avaliação apresentam paredes normoespessadas, **discretamente aumentadas, medindo aproximadamente 0,56 cm** (valor de referência até 0,50 cm), com estratificação parietal preservada e movimentos peristálticos uniformes e evolutivos.

ALÇAS INTESTINAIS: Seguimentos passíveis de avaliação apresentaram distribuição topográfica habitual, conteúdo mucoso/gasoso; espessura habitual; duodeno dentro da normalidade, ecogenicidade e estratificação de parede de aspecto preservado. Peristaltismo evolutivo. **Cólon com parede acentuadamente espessada, medindo aproximadamente 0,65 cm** (valor de referência para espécie até 0,15 cm), preenchido por conteúdo misto gasoso/fecal, distribuição topográfica habitual, ecogenicidade e estratificação de parede de aspecto preservado.

PÂNCREAS: Em topografia habitual, sendo parcialmente visibilizado. **Regiões avaliadas apresentam dimensões discretamente aumentadas, medindo aproximadamente 0,84 cm em lobo direito** (valor de referência para espécie até 0,81 em região de lobo direito) com contornos, ecotextura e ecogenicidade preservados. Ducto pancreático dentro da normalidade, medindo aproximadamente 0,07 cm (valor de referência até 0,10 cm).

ADRENAIS: Não há evidências de alterações sonográficas em topografia de adrenais.

ÚTERO E OVÁRIOS: Não há evidências de alterações sonográficas em topografia de útero e ovários.

OBS: Não há evidências ultrassonográficas de líquido livre, linfadenomegalia e massas em cavidade abdominal.

Impressões diagnósticas:

- Cistite e urolitíases;
- Nefropatia crônica (correlacionar com clínica e exames laboratoriais);
- Hepatopatia discreta;
- Esplenomegalia moderada;
- Gastrite discreta;
- Colite.

MULTIVIX

CENTRO UNIVERSITÁRIO