



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

**UTILIZAÇÃO DOS INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE 3 NA
CARDIOLOGIA VETERINÁRIA**

Cecília Oliveira Granato

Orientadora: Profa. Dra. Gláucia Bueno Pereira Neto

BRASÍLIA-DF
JUNHO/2018

CECÍLIA OLIVEIRA GRANATO

**UTILIZAÇÃO DOS INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE 3 NA
CARDIOLOGIA VETERINÁRIA**

Trabalho de conclusão de curso de
graduação em Medicina Veterinária
apresentado junto à Faculdade de
Agronomia e Medicina Veterinária
da Universidade de Brasília.

Orientadora: Profa. Dra. Gláucia
Bueno Pereira Neto

BRASÍLIA- DF
JUNHO/2018

Granato, Cecília Oliveira

Utilização dos Inibidores da fosfodiesterase 3 na Medicina Veterinária. / Cecília Oliveira Granato; orientação de Gláucia Bueno Pereira Neto– Brasília, 2018.

50 p. : il.

Trabalho de conclusão de curso de graduação – Universidade de Brasília/Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2018.


Cessão de Direitos

Nome do Autor: Cecília Oliveira Granato

Título do Trabalho de Conclusão de Curso: Utilização dos Inibidores da fosfodiesterase 3 na cardiologia veterinária.

Ano: 2018.

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta monografia e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva-se a outros direitos de publicação e nenhuma parte desta monografia pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.



Cecília Oliveira Granato

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do autor: GRANATO, Cecília Oliveira.

Título: Utilização dos Inibidores da fosfodiesterase 3 na cardiologia veterinária.

Trabalho de conclusão do curso de graduação em Medicina Veterinária apresentado junto à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. Gláucia Bueno Pereira Neto

Julgamento: Aprovada

Instituição: Universidade de Brasília

Assinatura: Gizembi.

M.V M.e Gabriel Jacobina

Julgamento: Aprovada

Instituição: Autônoma

Assinatura: Gabriel C Jacobina

M.V Camilla Fagundes Becon

Julgamento: Aprovada

Instituição: Intensivet

Assinatura: Camilla

AGRADECIMENTOS

Meu primeiro agradecimento é à Deus e à Jesus Cristo, que me guiaram a escolher o curso de medicina veterinária e estão comigo em qualquer situação.

Obrigada a minha família que dá o suporte que preciso, em especial á a minha irmã Clara, que sempre corre atrás de me ajudar de alguma forma. Aos meus pais, Marcos e Kátia, pelo amor, conselhos e broncas que me fazem crescer como ser humano. Ao meu irmão, Marcos Vinícius, que faz os meus dias de estudos mais divertidos com seu jeito brincalhão e engraçado. À minha Mel e meu Pipoca, os cães mais companheiros que existem e que fazem eu me apaixonar mais por essa profissão.

Aos meus amigos de graduação, pela parceria nos estudos e na vida, sempre dispostos a ajudar e a servir, sem eles a graduação seria muito mais difícil e sem graça.

Aos amigos fora da graduação, que fazem a minha vida mais leve e feliz, pois com eles compartilho minhas aflições e alegrias.

Aos estagiários e veterinários que estiveram comigo durante o estágio final, na clínica Intensivet e CEV, pessoas que me ajudaram muito e me fizeram amadurecer e crescer profissionalmente.

Aos professores da graduação que me ajudaram e compartilharam, com amor, seus conhecimentos com os alunos, em especial, à professora Gláucia Bueno, pela orientação durante o final do curso e ao meu amigo Andrei, que me ajudou muito com o TCC.

SUMÁRIO

PARTE I- APLICAÇÃO DOS INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE 3 NA CARDIOLOGIA VETERINÁRIA DE PEQUENOS ANIMAIS.

1.INTRODUÇÃO	10
2. REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1 Fisiologia Cardiovascular	12
2.1.1 Mecanismos de Contratilidade e Relaxamento	12
2.1.2 Controle dos Vasos Sanguíneos	15
2.1.3 Função Cardíaca	16
2.2 Insuficiência Cardíaca	17
2.3. Inibidores da Fosfodiesterase 3	19
2.3.1 Compostos Biperidínicos (Milrinona e Anrinona):.....	19
2.3.2 Pimobendan:	22
2.3.3 Levosimendan.....	29
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
4. REFERÊNCIAS.....	33

PARTE II- RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR

1. INTRODUÇÃO	37
2. LOCAL DE ESTÁGIO.....	38
2.1 Centro de Especialidade Veterinárias (CEV):	38
2.2 Clínica Veterinária Intensivet.....	40
3. CASUÍSTICA.....	43
4. DISCUSSÃO	45
5. CONCLUSÃO.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS

AMPc	Adenosina-monofosfato-cíclico
Ca ⁺⁺	Cálcio
Cl ⁻	Cloro
CMD	Cardiomiopatia Dilatada
CMH	Cardiomiopatia Hipertrófica
CMHO	Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva
DC	Débito Cardíaco
DMVM	Doença Degenerativa Mixomatosa da Valva Mitral
FC	Frequência cardíaca
FDE3	Fosfodiesterase 3
IC	Insuficiência cardíaca
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
K ⁺	Potássio
LS	Levosimendan
Na ⁺	Sódio
NO	Óxido Nítrico
PB	Pimobendan
SF	Sildenafil
TnC	Troponina C
VS	Volume sistólico

RESUMO

GRANATO, C. O. Utilização dos Inibidores da Fosfodiesterase 3 na Cardiologia Veterinária. 2018. Trabalho de conclusão de curso de Medicina Veterinária-Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília- DF

Dentre as principais casuísticas na clínica médica de animais de companhia, as cardiopatias possuem elevada importância, pois, geralmente, não possuem cura e necessitam de um tratamento crônico para o controle da doença que proporcione qualidade de vida ao animal. Os inibidores da fosfodiesterase 3 (FDE3) são uma classe de fármacos importantes no tratamento de insuficiência cardíaca por serem Inodilatadores, ou seja, causam inotropismo positivo e vasodilatação periférica e pulmonar, o que resulta no aumento da contratilidade do coração e no melhor débito cardíaco, respectivamente, proporcionando assim, melhora na distribuição sanguínea corpórea do paciente. Os principais medicamentos usados na medicina veterinária que compõem essa classe farmacológica são o Pimobendan, Levosimendan, Anrinona e Milrinona. O objetivo desse trabalho é revisar sobre os inibidores da FDE3 e mostrar a aplicação clínica desses fármacos na cardiologia veterinária de pequenos animais, a partir de uma revisão bibliográfica de estudos feitos com os mesmos.

Palavras-chave: Inodilatadores; Insuficiência cardíaca; Inotrópicos positivos; vasodilatadores.

ABSTRACT

GRANATO, C. Utilization of Phosphodiesterase 3 Inhibitors in Veterinary Cardiology. 2018. Term paper of Veterinary Medicine- School of Agronomy and Veterinary Medicine, University of Brasília, Brasília- DF

Among the main pet clinic cases, heart diseases are highly important, because, usually, they do not have a cure and require a chronic treatment to control the disease which provides life quality to the animal. Phosphodiesterase 3 Inhibitors (PDE3) are a class of drugs that are important in the treatment of heart failure because they are Inodilators, that is, they cause positive inotropism and peripheral and pulmonary vasodilatation, which results in increased heart contractility and better cardiac output, respectively, thereby providing an improvement in the patient's body blood distribution. The main drugs used in veterinary medicine that make up this pharmacological class are Pimobendan, Levosimendan, Anrinona and Milrinone. The objective of this work is to review the inhibitors of PDE3 and to show the clinical application of these drugs in the veterinary cardiology of small animals, based on a bibliographical review of studies carried out with them.

Keywords: Inodilators; Cardiac insufficiency; Positive inotropes; Vasodilators.

PARTE I

UTILIZAÇÃO DOS INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE 3 NA CARDIOLOGIA VETERINÁRIA

1.INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, muito se tem investido em métodos diagnósticos e tratamentos mais eficientes na medicina veterinária de animais de companhia. Como consequência, observa-se uma maior longevidade em cães e gatos, apesar do aumento do diagnóstico das cardiopatias e outras doenças.

As doenças cardíacas se destacam das demais por serem crônicas e por não possuírem cura, em sua maioria. Diante disso, o uso de medicamentos em pacientes cardiopatas visa o aumento do tempo de sobrevivência com qualidade dos pequenos animais (MADDISON et al. 2008, COLVILLE e BASSERT 2010).

Na rotina clínica, aproximadamente 10% dos cães possuem cardiopatias. Dentre elas, a doença degenerativa mixomatosa da válvula mitral (DMVM) representa 75 a 85% da mortalidade em cães cardiopatas. Já a cardiomiopatia dilatada (CMD) é a segunda enfermidade com alta taxa de morbidade e mortalidade (BOYLE e LEECH 2012). Tais doenças podem levar ao quadro de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) nos cães. Em gatos, a cardiomiopatia hipertrófica (CMH) e a cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (CMHO) são as causas mais comuns de ICC (MIYAGAWA et al. 2016).

A ICC é uma síndrome clínica progressiva, a qual compromete a função sistólica ou diastólica miocárdica. Geralmente, o animal apresenta sinais de congestão (edema pulmonar, ascite). O tratamento é de suporte, ou seja, consiste em diminuir tais sinais com o uso de medicamento, mas não a cura (ETTINGER e FELDMAN 2004).

O protocolo de tratamento padrão para cães com ICC é a combinação de furosemida (diurético), com um inibidor da enzima conversora da angiotensina - IECA (vasodilatador) e com um inibidor da fosfodiesterase 3 (inodilatador). O diurético, principalmente, diminui os sinais clínicos de congestão, o vasodilatador, assim como o inodilatador, melhoram o débito cardíaco. Entretanto, além dessa função, o inodilatador propicia maior contratilidade cardíaca (LAKE-BAKAAR et al. 2015).

Os inibidores da fosfodiesterase 3 são uma classe de fármacos importantes no tratamento de insuficiência cardíaca por proporcionarem uma

melhora clínica aos pacientes cardiopatas devido a sua função de inotrópico positivo e vasodilatador periférico e pulmonar. Tais ações melhoram o débito cardíaco e, assim, auxiliam a distribuição sanguínea pelos tecidos do corpo (FERREIRA et al. 2012). Os principais medicamentos usados na medicina veterinária que compõem essa classe farmacológica são o Pimobendan, Levosimendan, Anrinona e Milrinona (MADDISON et al. 2008).

O objetivo do presente trabalho é revisar sobre a utilização dos inibidores da FDE3 na cardiologia de cães e gatos, abordando suas vantagens e desvantagens, além de mostrar estudos recentes do uso do Pimobendan, por ser o inodilatador mais utilizado atualmente na medicina veterinária.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 FISIOLOGIA CARDIOVASCULAR

2.1.1 Mecanismos de Contratilidade e Relaxamento

As células cardíacas, quando estimuladas, desenvolvem potenciais de ação, que são responsáveis pela contração dos cardiomiócitos. Elas passam por fases de despolarização, repolarização e repouso, as quais são caracterizadas de acordo com a diferença de cargas elétricas (íons) intra e extracelulares (SILVA 2000). As células cardíacas em repouso possuem mais potássio (K^+) intracelular e mais sódio (Na^+) e Cloro (Cl^-) extracelular. A bomba Sódio- Potássio- ATPase mantém a célula em repouso, em corrente negativa (-80 a -90 mV).

O potencial de ação cardíaco é dividido em 5 fases (Figura 1):

Fase 0 (despolarização rápida): Os estímulos elétricos, químicos ou mecânicos aumentam a permeabilidade da membrana ao Na^+ , que entra na célula, assim o potencial de membrana se altera, atinge um limiar de excitação (-70 a -65mV) e desencadeia a abertura dos “canais rápidos de Na^+ ”.

Fase 1 (despolarização inicial): a corrente rápida de Na^+ é inativada e tem-se a saída de K^+ da célula, isso gera um rápido período de repolarização com o potencial de membrana em valores próximos a 0mV

Fase 2 (platô): a célula permanece despolarizada por 0,2 a 0,3 segundos, esse período faz com que a contração do músculo cardíaco dure três a quinze vezes mais do que a do músculo esquelético. Esse platô ocorre em decorrência de dois fatores: o primeiro é devido aos “canais de cálcio e sódio” e “canais lentos de Cálcio” que são abertos de forma lenta e permanecem abertos por mais tempo, prolongando o fluxo desses íons para dentro da célula. O segundo fator é relacionado a maior impermeabilidade do músculo cardíaco ao potássio (K^+), que é cinco vezes mais impermeável ao potássio comparado ao músculo esquelético. Isso diminui a saída de K^+ da célula, impedindo o retorno rápido dos valores basais do potencial da membrana. Nessa fase ocorre a contração miocárdica.

Fase 3 (repolarização rápida): por meio do fechamento dos canais lentos de cálcio e a restauração da alta permeabilidade da membrana ao potássio.

Fase 4 (repouso): por meio da bomba sódio-potássio-ATPase, são eliminados três íons de Na^+ pra cada dois íons de K^+ capturados, ou seja, a célula perde cargas positivas e restabelece o potencial de repouso da membrana (-90 mV) (SILVA 2000, BRAUNWALS'D 2012).

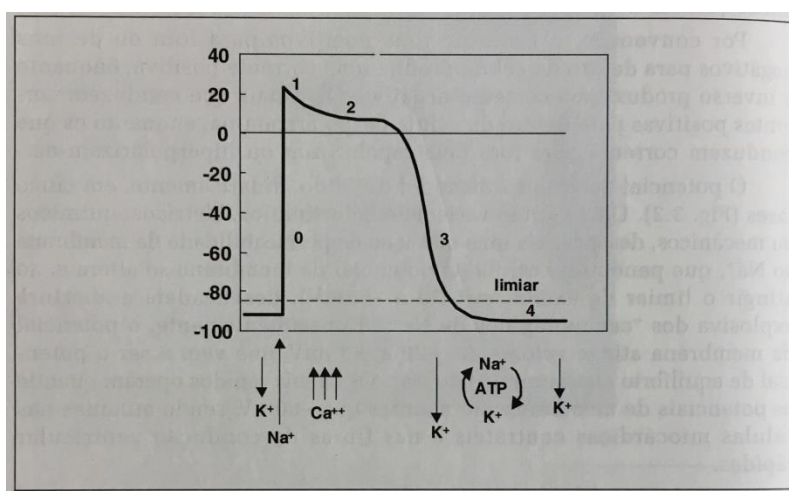


Figura 1- Mecanismo de despolarização dos cardiomiócitos ventriculares. As diferentes fases do potencial de ação da fibra cardíaca. Fase 0- Despolarização rápida. Fase 1- Despolarização inicial. Fase 2- Platô. Fase 3- Repolarização rápida. Fase 4- Repouso. As setas indicam os momentos de maior movimento iônico através da membrana celular. Adaptado de Silva (2000).

A contratilidade das fibras miocárdicas — actina e miosina — está diretamente relacionada ao potencial de ação, à concentração de íons extra e intracelular, ao ATP e ao AMP cíclico (AMPc). Junto ao potencial de ação, que faz a abertura dos canais de potássio, sódio e cálcio, as catecolaminas se ligam aos receptores β 1-adrenérgicos na superfície da célula cardíaca que ficam com sua membrana permeável aos íons de cálcio. O aumento da concentração de cálcio intracelular ativa a descarga desse íon armazenado no retículo sarcoplasmático, o qual reage com as proteínas contráteis. Além disso, para que aconteça a contração miocárdica, o ATP é hidrolisado em Adenosina-monofosfato-cíclico (AMPc) para interagir com a miosina. O AMPc é inativado pelas fosfodiesterases (BRAUNWALS'D 2012, NELSON e COUTO 2015).

O influxo de cálcio vem do meio extracelular para o meio intracelular através do sarcolema ocorre durante a fase 2 (platô) do potencial de ação. Quando ocorre a despolarização dos cardiomiócitos, o cálcio depositado no retículo sarcoplasmático também é liberado para o sarcoplasma (Figura 2) (BRAUNWALS'D 2012).

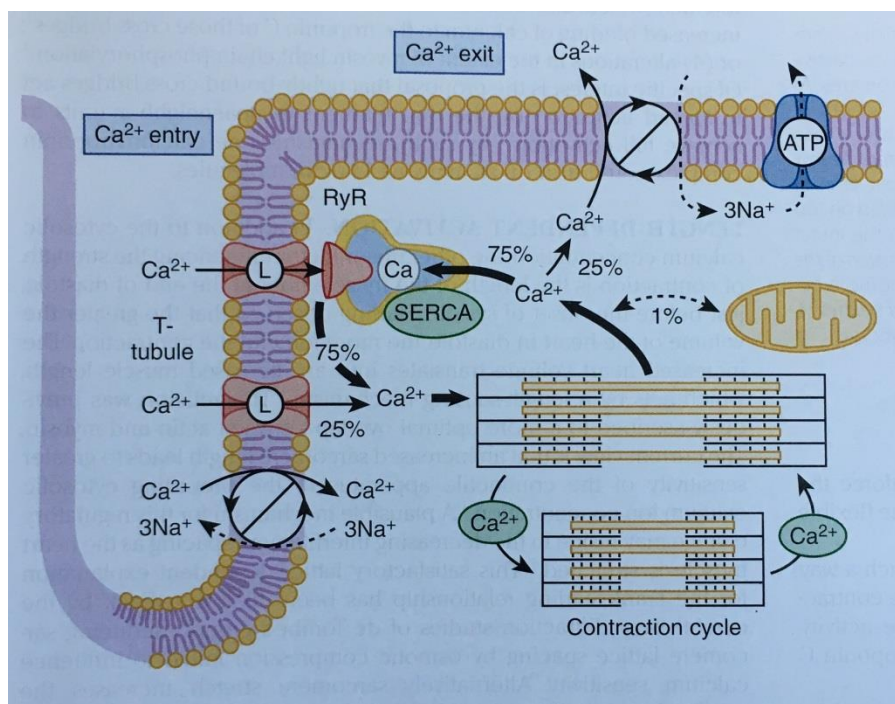


Figura 2- Mecanismo de entrada e saída do cálcio da membrana-sarcolema e do retículo sarcoplasmático responsável pelo processo contrátil das fibras cardíacas. Adaptado de Braunwald'S (2012)

Quando o estímulo elétrico do potencial de ação chega a superfície da célula miocárdica ocorre a ativação mecânica das fibras contráteis por meio da ligação do Ca^{++} com a Troponina C. A partir dessa ligação, há uma alteração estrutural da troponina L – tropomiosina, a qual expõe áreas específicas de ligação da miosina com a actina. A energia proveniente da hidrólise do ATP em AMPc permite o deslizamento das cabeças de miosina sobre a actina em direção ao centro do sarcômero. Essa ligação entre actina e miosina inicia o processo contrátil (Figura 3) (BRAUNWALS'D 2012, NELSON e COUTO 2015).

O processo de relaxamento é dado quando o cálcio se desliga da troponina C e retorna ao retículo sarcoplasmático. Assim o complexo troponina L-tropomiosina assume a posição anterior (BRAUNWALS'D 2012).

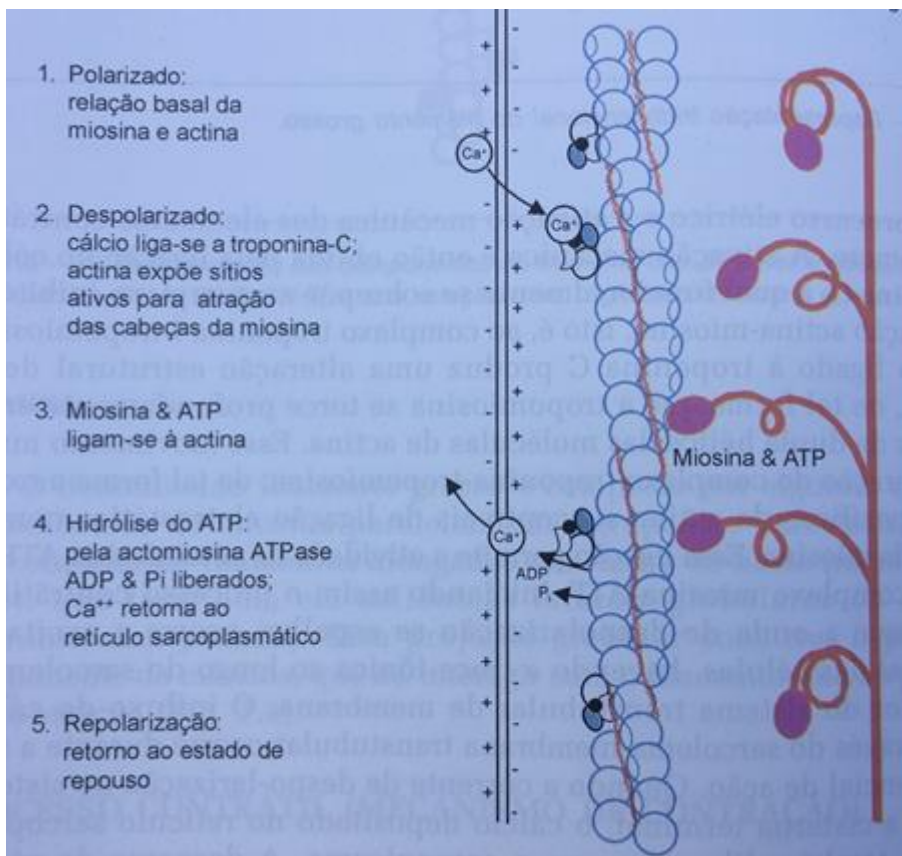


Figura 3- Sequência dos eventos moleculares da contração miocárdica (SILVA 2000).

2.1.2 Controle dos Vasos Sanguíneos

O fluxo sanguíneo para os tecidos é modulado, principalmente, pelos fatores que modificam o tônus da musculatura lisa arteriolar. O tônus basal arteriolar pode ser regulado, alterando a resistência periférica total e a pressão arterial do indivíduo. Alguns fatores são reguladores como a concentração de oxigênio intersticial, os níveis de CO_2 , H^+ e K^+ , presença de AMPc — potente vasodilatador (RAFF e LEVITZKY 2012).

A vasodilatação é mediada pelo Óxido Nítrico (NO), o qual é produzido dentro das células endoteliais e é ativada por um aumento no nível intracelular de Ca^{++} . O NO é uma pequena molécula lipossolúvel que causa relaxamento nas células musculares lisas ao estimular guanosina monofosfato cíclico (GMPc). Alguns agentes, como a acetilcolina, a bradicinina e outros, estimulam a produção de NO pelas células endoteliais, uma vez que seus receptores nessas células estão ligados a canais de Ca^{++} ativados pelo receptor. O estresse de

cisalhamento (o estiramento do endotélio pelo fluxo sanguíneo) estimula a produção de NO através de canais de Ca^{++} sensíveis ao estiramento. A vasodilatação diminui a pressão arterial e melhora a distribuição sanguínea para os tecidos (RAFF e LEVITZKY 2012).

2.1.3 Função Cardíaca

O organismo animal necessita do sistema cardiovascular para oxigenação, nutrição e remoção de produtos de degradação do metabolismo dos tecidos (DUTTON e LOPEZ-ALVAREZ 2018).

A distribuição sanguínea para os tecidos é mediada de acordo com um débito cardíaco (DC) mínimo, o qual é determinado por dois fatores: Volume sistólico (VS) e a frequência cardíaca (FC), por meio de uma equação ($DC = FC \times VS$). Se um desses fatores está baixo, o outro aumenta para compensar e manter o DC. Em casos de aumento da demanda sanguínea tecidual (exercício físico, p.e), o coração contrai de maneira vigorosa com o intuito de aumentar a FC e o VS. Esse aumento da força de contração miocárdica é conhecido como Inotropismo positivo (DUTTON e LOPEZ-ALVAREZ 2018).

Os principais fatores que alteram o DC é a *Lei de Frank- Starling*, a pressão sanguínea e o sistema nervoso autônomo. A *Lei de Frank- Starling* é um dos reguladores primordiais do DC, pois demonstra uma propriedade intrínseca do miocárdio em que o volume sistólico se eleva à medida que o volume diastólico final aumenta. É uma relação entre tensão e comprimento dos cardiomiócitos. O estiramento das paredes ventriculares acarreta em contrações mais vigorosas e aumenta o volume ejetado de sangue. As alterações na pressão sanguínea podem afetar tanto o VE quanto a FC. Em casos de pacientes em choque, por exemplo, a pressão sanguínea reduz e inicialmente, a FC aumenta para compensar a diminuição do volume ejetado (RAFF e LEVITZKY 2012).

O sistema nervoso autônomo também pode influenciar no DC, por meio das suas inervações (simpáticas e parassimpáticas), as quais permitem alterações no bombeamento cardíaco de acordo com as necessidades homeostáticas do organismo. As fibras simpáticas adrenérgicas, quando estimuladas, secretam noradrenalina, que se ligam aos receptores β -

adrenérgicos dos cardiomiócitos, elevando a FC e a velocidade de condução do potencial de ação. Já as fibras nervosas parassimpáticas colinérgicas chegam a partir do nervo vago e secretam acetilcolina, que ligam-se aos receptores muscarínicos cardíacos, diminuindo a FC (DUTTON e LOPEZ-ALVAREZ 2018) (HERSHELL RAFF 2012).

2.2 Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) é caracterizada por uma falha na distribuição sanguínea para os tecidos. Isso deve-se a alguns fatores, como: à incapacidade em ejetar sangue de maneira adequada (insuficiência sistólica), ao enchimento ventricular inadequado (insuficiência diastólica) ou ambos. A insuficiência cardíaca congestiva (ICC), por sua vez, é uma doença progressiva, caracterizada por um grave comprometimento da função sistólica ou diastólica, muitas vezes irreversível (ETTINGER e FELDMAN 2004).

A caracterização clínica da ICC é dada por sinais congestivos pré-cardíacos e sinais de baixo débito cardíaco. A ICC direita geralmente é caracterizada por ascite, pressão venosa central elevada, distensão da jugular, congestão hepática e esplênica, edema subcutâneo e pode apresentar arritmias. Os sinais de ICC esquerda geralmente são edema pulmonar, congestão venosa pulmonar e também pode apresentar arritmias. A ICC também pode ser bilateral. Os achados clínicos de baixo débito cardíaco são cianose, arritmia cardíaca, cansaço, síncope, fraqueza ao exercício e azotemia pré-renal. Todos devem-se, em parte, a uma deficiência no suprimento sanguíneo aos tecidos (NELSON e COUTO 2015). As principais enfermidades que causam a IC podem ser de origem congênita, valvar ou miocardiopatias (dilatada ou hipertrófica). Essas doenças causam disfunções sistólicas ou diastólicas, implicando no débito cardíaco e na pressão vascular (BASSERT 2010).

Um dos sinais da ICC é a hipertensão pulmonar, a qual pode ser secundária à doença cardíaca congênita, doença respiratória crônica ou a elevação da pressão do átrio esquerdo (causada por uma degeneração da válvula mitral, o que leva a uma congestão venosa pulmonar). A hipertensão pode ser

classificada em 5 classes — classe 1: doença idiopática; classe 2: decorrente de hipertensão venosa pulmonar devido à IC esquerda; classe 3: secundária a doença pulmonar crônica; classe 4: caracterizado por doença tromboembólica crônica e classe 5: decorrente de doenças com mecanismos mal compreendidos que acabam causando hipertensão pulmonar (MURPHY et al. 2017).

As principais doenças em cães que causam IC são: doença degenerativa mixomatosa da valva mitral (DMVM) seguido da cardiomiopatia dilatada (CMD) (BOSWOOD et al. 2016). Em gatos, a principal enfermidade cardíaca é a cardiomiopatia hipertrófica (CMH) (FOX et al. 2018).

A doença degenerativa mixomatosa da valva mitral (DMVM) é caracterizada por lesões degenerativas progressivas da valva que implicam em uma regurgitação mitral. Isso acarreta em um aumento crônico e progressivo do volume sanguíneo no lado esquerdo do coração. Como consequência, há um desenvolvimento de ICC com uma regurgitação mitral (BOSWOOD et al. 2016). Essa regurgitação pode resultar em hipertrofia e dilatação do átrio e ventrículo esquerdo e posteriormente uma ICC esquerda. A identificação de sopro da valva mitral, um dos sinais de DMVM, não é patognomônico para ICC, pois o aparecimento de insuficiência cardíaca congestiva pode ocorrer alguns anos após o seu diagnóstico. O diagnóstico de degeneração mixomatosa da valva mitral deve é dado por meio de um ecocardiograma com recurso doppler. Em casos graves de regurgitação, o tempo médio de vida do animal é de seis a sete meses (MIZUNO et al. 2017).

A CMD é a cardiomiopatia mais comum dos cães, principalmente em cães de raças grandes e é caracterizada por ser hereditária. No estágio clínico, os animais apresentam dilatação progressiva do ventrículo esquerdo, sinais de ICC e com possíveis arritmias ventriculares e supraventriculares. Essas arritmias geralmente progridem em gravidade. Em casos graves, o animal pode ter morte súbita causada por taquiarritmia ventricular ou fibrilação. O fechamento do diagnóstico se dá através do ecocardiograma (SUMMERFIELD et al. 2012).

A CMH e a CMHO são as causas de ICC mais comuns em gatos. As características principais dessas doenças são a hipertrofia ventricular, disfunção diastólica e elevação das pressões venosas, gerando edema pulmonar, efusão pleural, derrame pericárdico e abdominal. As piores consequências dessas

doenças são arritmias, doença tromboembólica e até morte súbita. A CMHO é caracterizada por obstrução na saída do ventrículo esquerdo e a suas causas podem ser por movimento anterior da valva mitral na sístole, por hipertrofia septal simétrica ou por obstruções fixas como estenose subaórtica. Uso de inotrópicos positivos é contra-indicada em caso de obstrução fixa do trato de saída (REINADORESTE et al. 2014).

O diagnóstico da Insuficiência cardíaca se dá pelo exame físico (por meio dos sinais clínicos), auscultação (presença de sopro, som de crepitação pulmonar), radiografia (cardiomegalia, sinais de congestão), ecocardiografia (visualização de degeneração de válvula e dilatação das câmaras cardíacas), ecocardiógrafa com doppler (avaliar se tem refluxo e hipertensão pulmonar) (ETTINGER e FELDMAN 2004).

O tratamento é voltado pra diminuir os sinais clínicos e melhorar a qualidade de vida do animal, mas não a cura, pois geralmente doenças cardíacas não tem cura. Os sinais de congestão são tratados com diuréticos, vasodilatadores (IECA) e inotrópicos positivos ou inodilatadores (vasodilatador e inotrópico positivo) (COLVILLE e BASSERT 2010, LAKE-BAKAAR et al. 2015).

2.3. Inibidores da Fosfodiesterase 3

2.3.1 Compostos Bipyridínicos (Milrinona e Anrinona):

Os compostos bipyridínicos aumentam a contratilidade miocárdica, além de promoverem dilatação arteriolar sistêmica. O mecanismo de ação consiste em inibir a fosfodiesterase 3, desse modo, impede-se que o AMPc se transforme em 5' AMP. Com o aumento do AMPc eleva-se a captação de Ca^{++} do meio extra para o intracelular e a captação de Ca^{++} pelo retículo sarcoplasmático. O aumento de Cálcio nas fibras cardíacas aumenta a contratilidade do miocárdio. Além disso, o aumento do AMPc faz com que ocorra maior remoção de cálcio das células musculares vasculares lisas, isso, por sua vez, leva ao relaxamento dos vasos (ENDOY 2013, TANG et al. 2015). A diferença dos compostos bipyridínicos para

os simpatomiméticos é que os biperidínicos “se desviam” dos receptores β , dessa maneira o efeito inotrópico não diminui com o passar do tempo (MADDISON et al. 2008).

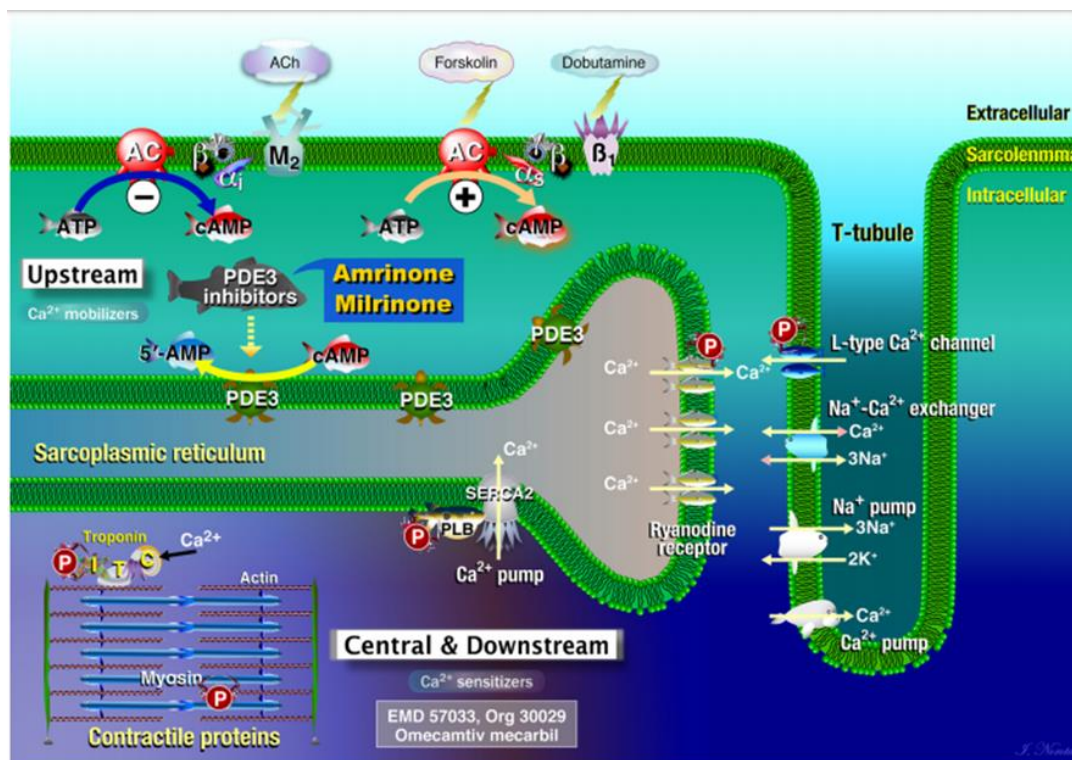


Figura 4 : Mecanismo de ação dos compostos biperidínicos. Adaptado de Endoh (2013).

Os efeitos dos compostos biperidínicos são espécie-dependentes. Em cães e gatos a contratilidade aumenta cerca de 100%, em primatas não humanos cerca de 50%, em ratos apenas 25% acima do limite basal (ENDO 2013).

A Anrinona e Milrinona são os principais medicamentos que compõem essa classe farmacológica dos inibidores da FD3. Eles exercem a função de Inotrópicos positivos e dilatadores arteriulares sistêmicos leves. Esses medicamentos intravenosos são usados em insuficiência miocárdica severa e refratária (FERREIRA et al. 2012, TANG et al. 2015). Esses fármacos são inotrópicos positivos mais potentes que a digoxina, mas diferente dela, não possuem efeitos antiarrítmicos. Por seu uso crônico ter sido proibido em humanos e por exigir muito da musculatura cardíaca, o uso desses medicamentos deve ser apenas em casos de insuficiência miocárdica severa e refratária aos outros

inotrópicos (FERREIRA et al. 2012). A Milrinona é 30 a 40 vezes mais potente que a Anrinona (MADDISON et al. 2008).

A Milrinona raramente é usada na clínica para suporte cardiovascular agudo, nesses casos a dobutamina é a mais usada. Tem somente para administração intravenosa (MADDISON et al. 2008). Em cães saudáveis anestesiados a dose de 30 á 300 microgramas/kg IV de Milrinona aumenta a contratilidade em 40 á 120% e diminui a pressão diastólica em 10 a 30%. Em gatos saudáveis anestesiados, a infusão contínua de 1 micrograma/kg/min aumenta a contratilidade em 40% com efeito de pico ocorrendo em cerca de 30 minutos (ETTINGER e FELDMAN 2004). O pico ocorre em 1-2 minutos, diminui para 50% em 10 minutos no máximo e os efeitos cessam em torno de 30 minutos (MADDISON et al. 2008).

Os efeitos adversos da Milrinona que podem ocorrer são arritmias ventriculares, os quais foram observados em cerca de 5% dos cães que são tratados para IC. A Milrinona é quimicamente incompatível com a furosemida, portanto, não deve ser administrada na mesma linha intravenosa sem lavagem adequada entre os medicamentos. Em humanos a administração crônica de Milrinona em pacientes com IC mostrou risco aumentado de morte súbita, com isso, não foi aprovado o uso crônico em cães e gatos também (ETTINGER e FELDMAN 2004).

A Anrinona é um inotrópico e lusitrópico positivo, isso significa que ocorre aumento da disponibilidade de Ca^{++} na sístole e ao maior sequestro do mesmo na diástole (FERREIRA et al. 2012, ENDOH 2013). O fármaco é indicado para suporte inotrópico agudo em falha miocárdica ou usado para superar um medicamento simpatomimético quando ocorre alguma falha na regulação negativa do receptor β , ou seja, quando o simpatomimético não esta mais fazendo efeito (MADDISON et al. 2008). Por ser caro, geralmente não é o medicamento de primeira opção, além disso, só tem administração intravenosa, então não é administrado em tratamentos crônicos.

O fármaco possui baixo risco de intoxicação e grande margem de segurança, mas é incompatível quimicamente com dextrose e furosemida, portanto, não deve ser administrada na mesma linha intravenosa sem lavagem adequada entre os medicamentos. A dose inicial de Anrinona é de 1-3 mg/kg,

administrada em bolus intravenoso lento, seguidos por taxa de infusão contínua de 10-100 microgramas/kg/min. Metade do bolus inicial pode ser administrada 20-30 min após o primeiro bolus. Em cães saudáveis anestesiados a Anrinona faz aumentar a contratilidade em 60 á 100%, diminuir a pressão arterial sistêmica em 10 á 30% e aumenta a FC em 5 á 10%. O pico ocorre 5 minutos após a administração do medicamento e cai em 50% em torno de 10 minutos. Em cães não anestesiados a contratilidade aumenta em torno de 10 á 80% (MADDISON et al. 2008).

2.3.2 Pimobendan:

O Pimobendan é um medicamento oral, inotrópico positivo e vasodilatador venoso e arterial sistêmico equilibrado, usado principalmente no tratamento de insuficiência cardíaca secundária a cardiomiopatia dilatada e doença valvar degenerativa crônica em cães (MADDISON et al. 2008).

O mecanismo de ação desse fármaco consiste basicamente na inibição da isoenzima da fosfodiesterase 3, que age como inotrópico positivo e vasodilatador. O efeito inotrópico predominante do pimobendan na insuficiência cardíaca é a sensibilização ao cálcio, que envolve o aumento da afinidade do cálcio a troponina C cardíaca (TnC) que é o local regulador do mesmo. A ligação do cálcio ao TnC leva a ativação da interação entre as proteínas miofibrilares, ou seja, gera a contração miocárdica. A força de contração é diretamente correlacionada com a concentração de cálcio livre no citoplasma, bem como a sua afinidade de ligação para o TnC (Figura 5) (BOYLE e LEECH 2012).

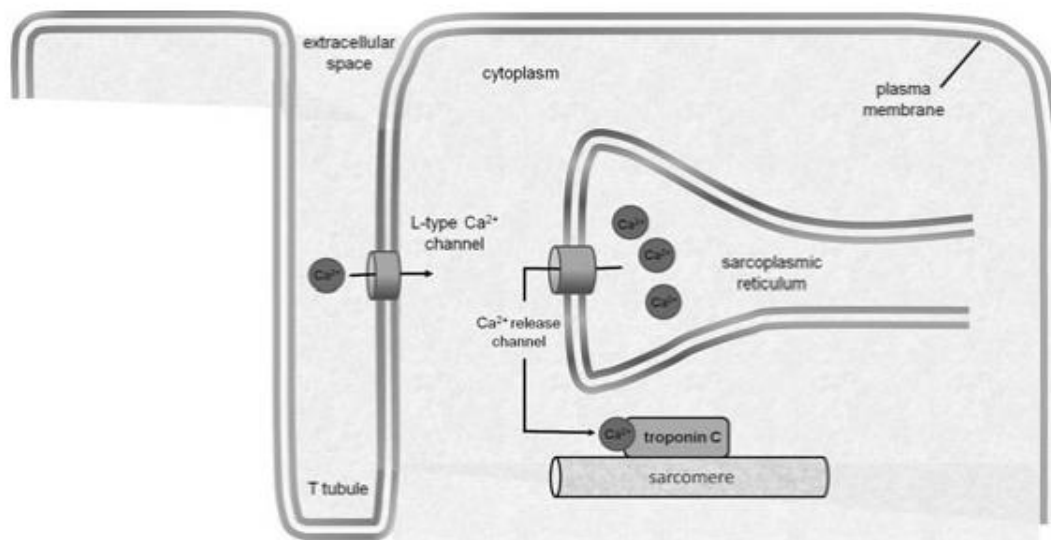


Figura 5: Cardiomiócitos. O fluxo intracelular de cálcio através dos canais de cálcio tipo- L que desencadeiam a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático que ativa a contração sistólica dos miofilamentos do sarcômero, através da ligação do cálcio à Troponina C. (BOYLE e LEECH 2012)

A inotropia positiva também é obtida por meio do aumento do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que é o segundo mensageiro mais importante nos miócitos cardíacos. A estimulação de muitas células ocorre através da ativação de receptores proteína G, localizados na sua membrana. A ativação de proteínas G sinalizam e regulam a produção de AMPc. Na maioria das células, o AMPc ativa a proteína quinase (PKA). Essas proteínas quinases catalisam a transferência de grupos terminais de fosfato que vem do ATP para formar em substratos específicos. Para manter o equilíbrio do AMPc, os inibidores da PDE 3 hidrolisam ligações fosfodiesterases de AMPc ((BOYLE e LEECH 2012).

A inibição de PDE3 nos miócitos cardíacos pelo Pimobendan resulta em fosforilação de vários substratos. Na fosforilação do fosfolamban (phospholamban) que aumenta o sequestro de cálcio pelo retículo sarcoplasmático durante a diástole, a fosforilação dos canais de liberação de cálcio que causa aumento de Ca^{++} pelo retículo sarcoplasmático durante a sístole e a fosforilação dos canais de cálcio do tipo L aumenta o influxo de cálcio durante a sístole. Cada um desses efeitos mediados pelo inibidor de PDE3 contribui para a inotropia positiva (Figura 6) (BOYLE e LEECH 2012).

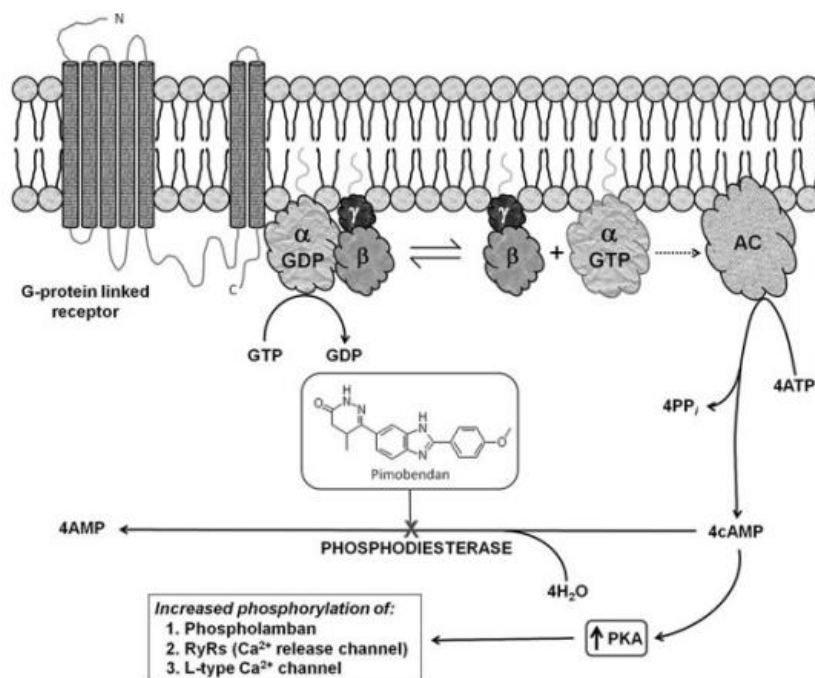


Figura 6: Sinal de transdução da Proteína G, AMPc, proteína quinase (PKA) e fosfodiesterase. Adaptado de Boyle e Leech (2012)

Além de inotrópico positivo, o pimobendan leva à dilatação arterial e venosa. Esses efeitos são mediados via inibição da PDE 3 nas células musculares lisas vasculares, o que aumenta o cAMP e guanosina 3, 5-monofosfato cíclico (cGMP), dois sistemas enzimáticos que desempenham papéis essenciais na manutenção das células musculares lisas vasculares. Com o aumento do AMPc e do GMPc no músculo liso vascular a captação de cálcio é facilitada pelos locais de armazenamento intracelular, diminuindo assim a quantidade de cálcio disponível para a contração. O resultado final é a vasodilatação sistêmica e pulmonar por meio do relaxamento da musculatura lisa (BOYLE e LEECH 2012).

Fármacos inotrópicos tradicionais, como os glicosídeos e catecolaminas possuem estreitas margens de segurança, biodisponibilidade oral limitada, e ambos aumentam as exigências de energia cardíaca e provocam ou exacerbam arritmias ventriculares. No caso do PB, por o cálcio interagir com o complexo troponina C, que é um local regulador do Cálcio, isso faz com que não ocorra um aumento de consumo de oxigênio intracelular do miocárdio, diminuindo

de forma significativa os efeitos colaterais arritmogênicos, desse modo, o Pimobendan é considerado um Inotrópico positivo mais seguro (MADDISON et al. 2008). Além disso, o mecanismo de ação do PB não depende de catecolaminas endógenas, estimulação de receptores cardíacos-adrenérgicos ou inibição Na^+/K^+ -ATPase, sendo assim, é classificado como não simpatomimético e fármaco inotrópico não glicosídico (BOYLE e LEECH 2012).

O Pimobendan apresenta outras funções como modulador de citocinas, alterando de forma benéfica as concentrações de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral- β , interleucina 1- β e interleucina-6, atrasando os efeitos da IC. Também possui efeitos antiplaquetários no cão, mas ainda não se tem estudos específicos sobre esse efeito. Apresenta ainda efeito lusitrópico positivo, pela inibição de FDE3 nos cardiomiócitos, elevando a receptação diastólica do Cálcio e conseqüentemente aumenta a velocidade de relaxamento do miocárdio (ETTINGER e FELDMAN 2004).

Nos EUA o PB se tornou tratamento padrão em cães com ICC secundária a cardiomiopatia dilatada e doença crônica da valva mitral. Em cardiomiopatias diastólicas e no uso em gatos com ICC é bem menos aceito, mas é usado (REINA-DORESTE et al. 2014).

O Pimobendan comercial é fornecido em comprimidos mastigáveis em concentrações de 1,25mg ou 5mg. Estudos demonstraram um aumento na contratilidade cardíaca de maneira dose-dependente até uma dose de 0,5mg/kg. A dose diária é de 0,25 a 0,3 mg/kg administrada a cada 12 horas (BOYLE e LEECH 2012). O PB não é estável em suspensão (MADDISON et al. 2008).

Ao avaliar a duração dos efeitos farmacocinéticos e cardiovasculares do PB oral não aquoso, Yata et al (2016) demonstraram um tempo de uma hora para o fármaco atingir níveis máximos de concentração sérica. O pico do efeito cardiovascular ocorreu entre 2 a 4 horas após a administração do fármaco por via oral.

O PB a longo prazo pode causar efeitos adversos como piora da regurgitação mitral e lesões de válvula, provavelmente causados pelo aumento da contração cardíaca. Em gatos esses efeitos não foram descritos, talvez porque ainda são poucos os estudos de uso de PB nessa espécie. Em humanos esses efeitos também não foram descritos, podendo ter então efeitos diferentes em cada

espécie (MIYAGAWA et al. 2016). Animais intoxicados com doses elevadas de PB (2.6–21.3 mg/kg), apresentam anormalidades cardiovasculares, hipotensão, hipertensão e taquicardia grave (MIZUNO et al. 2017).

2.3.2.1 *Pimobendan em cães:*

Os estudos de PB em cães são relacionados principalmente a DMVM a CMD e aos sinais clínicos consequentes dessas afecções cardíacas, pois é comprovado que ele diminui os sinais clínicos e aumenta o tempo de sobrevivência em cães com ICC, com CMD e insuficiência mitral (BOSWOOD et al. 2016, MIYAGAWA et al. 2016).

Segundo o estudo EPIC (2016), cães num período pré-clínico (estágio B2) da DMVM com o uso de PB apresentaram sobrevivência em média de 15 meses antes de desenvolverem IC ou morrerem em consequência da doença, ou seja, ocorreu o aumento do período pré-clínico e melhor qualidade de vida dos cães (BOSWOOD et al. 2016). No estudo QUEST (2008), comparou-se o uso de PB com tratamento padrão (diurético + IECA) e o uso de Benazepril com diurético e o resultado foi que os animais que tiveram tratamento com PB obtiveram sobrevivência cerca de 2,5 vezes maior do que os animais tratados com Benazepril (HAGGSTROM et al. 2008).

O estudo que mostra o tratamento com PB acompanhado de Benazepril, seja na dose baixa (0,05-0,19 mg/kg q12hr) ou na dose padrão (0,20-0,48 mg/kg a cada 12 horas), também revelou maior tempo médio de sobrevivência, que receberam tratamento padrão (diurético e IECA) sem PB (HAGGSTROM et al. 2008, MIZUNO et al. 2017), além disso, a taxa de recorrência de edema pulmonar foi bem menor em cães com tratamento com PB em dose padrão comparado aos de dose baixa e terapia convencional, o edema pulmonar diminuiu porque o fármaco reduz o diâmetro e a pressão do átrio esquerdo (MIZUNO et al. 2017).

Segundo Lake- Bakaar et. al (LAKE-BAKAAR et al. 2015), o PB não teve efeito nas arritmias atrial ou ventricular que ocorrem na ICC pela DMVM em cães de raça pequena. Em humanos com ICC por DMVM o PB tem se mostrado

efetivo em melhoria na qualidade de vida, na diminuição de morbidade e na diminuição de risco de morte súbita

Em relação a CMD o PB também tem se mostrado eficiente, pois diminui os sintomas da doença ao reduzir o tamanho do coração (BOSWOOD et al. 2016). No estudo PROTECT (2012) em que avaliou o PB em cães de raça Doberman com CMD, foi observado sobrevida dos animais em torno de 623 dias e redução significativa do tamanho do coração após 30 dias de tratamento (SUMMERFIELD et al. 2012).

Foram feitos estudos (KING et al. 2018, KUNTZ et al. 2018) com formulações que contêm Benazepril (IECA) e Pimobendan (Inodilatador) juntos (Fortekor PLUS®), esse comprimido foi administrado a cães saudáveis e a cães com ICC, na dose 1 vez, 2 vezes e até 4 vezes a dose terapêutica máxima recomendada pelo período de 6 meses. No resultado o medicamento foi eficaz no tratamento da ICC e bem tolerado em ambas situações. Os animais tiveram como efeito adverso vômitos ocasionais, que ocorreram em menor frequência comparado aos dois comprimidos (PB e benazepril) administrados separadamente. Segundo os estudos, esse efeito adverso pode ocorrer com maior frequência devido à maior quantidade de comprimidos. (KING et al. 2018, KUNTZ et al. 2018).

O medicamento de escolha para hipertensão pulmonar na medicina humana e veterinária é o Sildenafil (SF). O SF é um inibidor da fosfodiesterase 5, que causa vasodilatação da artéria pulmonar pelo aumento de concentração de guanosina monofosfato cíclico (GMPc) nos vasos pulmonares, fazendo com que aumente a atividade do óxido nítrico endógeno. O Pimobendan também é utilizado na medicina humana para pacientes com cor pulmonale e enfisema crônico, diminuindo a hipertensão pulmonar, mas os Inodilatadores não são os medicamentos de primeira linha para tratamento de hipertensão pulmonar de classe 3. Foi avaliado a sobrevida dos animais com hipertensão pulmonar grave de classe 3 tratados com PB e SF e de animais tratados apenas com SF e a conclusão que chegaram foi que o tratamento com PB não obteve diferença relacionado ao tratamento apenas com SF (WAINBERG 2013).

2.3.2.2 *Pimobendan em gatos:*

O uso de PB em gatos é controverso, pois a principal afecção cardíaca dos gatos é a CMH ou a CMHO, que são cardiopatias com insuficiência diastólica, contraindicadas para o uso do PB, principalmente na obstrutiva, entretanto estudos recentes (MACGREGOR et al. 2011, REINA-DORESTE et al. 2014, KUNTZ et al. 2018) revelam que o PB tem sido eficaz no tratamento de várias afecções cardíacas em gatos, inclusive nas CMH, além de ser bem tolerado, tem aumentado o tempo de sobrevivência dessa espécie (MACGREGOR et al. 2011, REINA-DORESTE et al. 2014, KUNTZ et al. 2018).

Mesmo que ainda o PB não seja licenciado para o uso em gatos, alguns estudos demonstram que ele é efetivo em ICC secundária a diversas causas (CMD, CMH) tendo efeito positivo na contratilidade miocárdica, no débito cardíaco e no tempo de sobrevivência em gatos, inclusive em gatos com disfunção sistólica (REINA-DORESTE et al. 2014).

Em gatos apesar da cardiomiopatia hipertrófica seja a afecção cardíaca mais comum e que leva a uma disfunção diastólica, alguns gatos com cardiomiopatia hipertrófica desenvolvem cardiomiopatia hipertrófica dilatada, em um estágio mais avançado da doença, que é caracterizada por falência sistólica. Nesse caso de falência sistólica o PB pode ser eficaz, porque além de ser bem tolerado ele prolongou o tempo médio de vida dos gatos (MIYAGAWA et al. 2016).

A semivida de eliminação plasmática do PB é diferente em cães e gatos. São necessários mais estudos para determinar a dose correta de PB para gatos, apesar da dose utilizada para cães não ter efeito prejudicial para gatos. O PB em gatos saudáveis atinge uma concentração 4 vezes maior e a meia vida de eliminação 3 vezes maior comparado a cães, ou seja, mais estudos serão necessários para adequar a dose de PB para gatos (HANZLICEK et al. 2012).

A dose usada em cães (0,25 mg/kg duas vezes ao dia) feita em gatos com cardiomiopatia hipertrófica prolongou-lhes o tempo de vida, além de ser considerada eficaz para a melhora da função cardíaca em gatos (REINA-DORESTE et al. 2014). Nenhum gato apresentou efeito adverso extra cardíaco

como vômito, salivação, agitação, constipação e anorexia (MIYAGAWA et al. 2016). Alguns dos efeitos adversos observado em gatos que usaram PB em jejum foi o vômito e apenas um caso de contração ventricular prematura. Isso sugere que metabolismo do PB é reduzido em gatos comparado com os cães (YATA et al. 2016).

Gatos que possuíam várias cardiopatias (cardiomiopatia dilatada, hipertrófica, restritiva e ICC), foram tratados com PB (0,24 mg/kg PC, PO, q12 h) e furosemida e o resultado foi que a maior porcentagem obteve melhora do quadro clínico, além de aumentarem o tempo médio de vida em torno de 151 dias, ou seja, o PB revelou ser bem aceito por gatos com cardiopatia avançada, principalmente as com disfunção sistólica (MACGREGOR et al. 2011). Além disso, gatos com IC devido à disfunção sistólica ventricular (cardiomiopatia não classificada, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia ventricular esquerda arritmogênica, cardiomiopatia congênita e cardiomiopatia hipertrófica) apresentaram diminuição da dispneia causada pela ICC esquerda, conseqüentemente diminuição da hipertensão pulmonar e aumento de sobrevida em média de 167 dias, comparado a gatos com IC que não foram tratados com PB (GORDON et al. 2012).

Gatos com ICC secundária a cardiomiopatia hipertrófica e ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva tratados com PB também obtiveram sobrevida, em torno de 626 dias, comparados aos que não receberam. Embora pimobendan pode ser considerado contraindicado em pacientes com obstrução dinâmica grave, não existe informação para sugerir se os outros benefícios propostos do fármaco pode superar os riscos nesses pacientes. Como tal, o tratamento de gatos com CMHO pode ser variável dependendo da gravidade da obstrução (REINA-DORESTE et al. 2014).

2.3.3 Levosimendan

O Levosimendan (LS) é um fármaco da classe das fosfodiesterases 3, que tem tido resultados promissores para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica ou aguda, e para o tratamento de depressão cardíaca séptica e tóxica em cães (SCHWARTE et al. 2011). Recentemente introduzido para pacientes com

insuficiência cardíaca agudamente descompensados que necessitam de suporte inotrópico (PAPP et al. 2006).

Possui mecanismo de ação duplo, pois tem a função de inotrópico positivo, aumentando a contratilidade do coração pela interação do Ca^{++} com a Troponina C e também tem a função de vasodilatação periférica e coronariana através da ativação dos canais de K^+ ATP dependentes (PAPP et al. 2006, BANFOR et al. 2008, NAGY et al. 2016). A vasodilatação é dose- dependente.

Em contraste com a dobutamina, o LS não aumenta a demanda miocárdica de oxigênio, tem ações anti-isquêmicas e antiarrítmicas. Em pacientes com IC grave, exerce propriedades anti-inflamatórias e antiapoptóticas. Comparado com dobutamina, LS demonstrou ser superior na melhora hemodinâmica e na segurança do tratamento de IC. Embora estes sejam avanços importantes na terapia de IC, o uso atual de LS está limitado a ser intra-venoso e de curto prazo de administração (MASUTANI et al. 2008).

A formulação intravenosa de levosimendan em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada tem-se mostrado eficaz e tolerável em cardiopatias de etiologia isquemia e não isquêmica (BANFOR et al. 2008).

Muitos pacientes com insuficiência cardíaca tratados com amiodarona e com necessidade de suporte inotrópico positivo pode se beneficiar do tratamento com levosimendan, pois esta combinação de agentes demonstrou ser hemodinamicamente efetivo e eletrofisiologicamente seguro (PAPP et al. 2006).

Em um estudo comparando o Levosimendan e a Milrinona nas arritmias coronárias de oclusão-reperfusão em cães, o LS obteve resultados mais benéficos do que o milrinona em relação ao desenvolvimento de arritmias ventriculares durante e após a isquemia miocárdica regional. Além disso, o LS apresentou diminuição dos batimentos ventriculares prematuros (-63%), da taquicardia (-50%) e da fibrilação (-70%). Levosimendan melhorou significativamente a taxa de sobrevivência (PAPP et al. 2006).

Não se tem ainda a forma oral do LS, mas um estudo (MASUTANI et al. 2008) fez a experiência em cães com administração diária com dose única de 0,025 e 0,05 mg/kg de LS. No entanto, as avaliações de contratilidade não foram realizadas, e os efeitos diretos da LS oral no desempenho sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo antes e depois da IC não estão claros, o que demonstra que

a dose relacionada ao efeito farmacodinâmico da LS oral permanece indeterminada. Portanto, são necessários outros estudos para esclarecer a eficácia clínica de LS oralmente disponível em cápsula. As descobertas atuais apoiam a visão de que LS oral é uma abordagem promissora para a melhoria do tratamento da IC (MASUTANI et al. 2008).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso dos inibidores da Fosfodiesterase 3 tem sido um grande avanço para a cardiologia veterinária, pois exercem duas funções em apenas um medicamento. O Pimobendan é a maior referência de Inodilatador, por ser possível o seu uso de forma crônica e bem tolerada em cães, além de aumentar a qualidade e o tempo médio de vida para pacientes com Insuficiência cardíaca congestiva e atrasar estágios pré-clínicos da doença. Em gatos o Pimobendan também se mostrou seguro e bem tolerado, elevando, assim, o leque de cardiopatias e espécies que podem ser tratadas com o fármaco.

4. REFERÊNCIAS

Banfor, P. N., L. C. Preusser, T. J. Campbell, K. C. Marsh, J. S. Polakowski, G. A. Reinhart, B. F. Cox and R. M. Fryer (2008). "Comparative effects of levosimendan, OR-1896, OR-1855, dobutamine, and milrinone on vascular resistance, indexes of cardiac function, and O₂ consumption in dogs." Am J Physiol Heart Circ Physiol **294**(1): H238-248.

Boswood, A., J. Haggstrom, S. G. Gordon, G. Wess, R. L. Stepien, M. A. Oyama, B. W. Keene, J. Bonagura, K. A. MacDonald, M. Patteson, S. Smith, P. R. Fox, K. Sanderson, R. Woolley, V. Szatmari, P. Menaut, W. M. Church, M. L. O'Sullivan, J. P. Jaudon, J. G. Kresken, J. Rush, K. A. Barrett, S. L. Rosenthal, A. B. Saunders, I. Ljungvall, M. Deinert, E. Bomassi, A. H. Estrada, M. J. Fernandez Del Palacio, N. S. Moise, J. A. Abbott, Y. Fujii, A. Spier, M. W. Luethy, R. A. Santilli, M. Uechi, A. Tidholm and P. Watson (2016). "Effect of Pimobendan in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study-A Randomized Clinical Trial." J Vet Intern Med **30**(6): 1765-1779.

Boyle, K. L. and E. Leech (2012). "A review of the pharmacology and clinical uses of pimobendan." J Vet Emerg Crit Care (San Antonio) **22**(4): 398-408.

Braunwals'd (2012). Heart Disease- a textbook of cardiovascular medicine, 9th edition, Elsevier.

Colville, T. and J. M. Bassert (2010). Anatomia e fisiologia clínica para medicina veterinária, 2ª edição. Elsevier. p 206- 219

Dutton, E. and J. Lopez-Alvarez (2018). "An update on canine cardiomyopathies - is it all in the genes?" J Small Anim Pract.

Endoh, M. (2013). "Amrinone, forerunner of novel cardiotonic agents, caused paradigm shift of heart failure pharmacotherapy." Circ Res **113**(4): 358-361.

Ettinger, S. J. and E. C. Feldman (2004). Tratado de medicina interna veterinária - doenças do cão e do gato. Volume 2, 5ª edição, Guanabara Koogan. P 746 e 747

Ferreira, F. d. S., F. L. Barretto, M. V. d. Freitas, L. A. E. d. Pontes and C. B. d. Carvalho (2012). "Inotrópicos positivos em cães - Revisão de Literatura." Jornal Brasileiro de Ciência Animal.

Fox, P. R., B. W. Keene, K. Lamb, K. A. Schober, V. Chetboul, V. Luis Fuentes, G. Wess, J. R. Payne, D. F. Hogan, A. Motsinger-Reif and J. Haggstrom (2018). "International collaborative study to assess cardiovascular risk and evaluate long-term health in cats with preclinical hypertrophic cardiomyopathy and apparently healthy cats: The REVEAL Study." **32**(3): 930-943.

Gordon, S. G., A. B. Saunders, R. M. Roland, R. L. Winter, L. Drourr, S. E. Achen, C. D. Hariu, R. C. Fries, M. M. Boggess and M. W. Miller (2012). "Effect of oral administration of pimobendan in cats with heart failure." J Am Vet Med Assoc **241**(1): 89-94.

Haggstrom, J., A. Boswood, M. O'Grady, O. Jons, S. Smith, S. Swift, M. Borgarelli, B. Gavaghan, J. G. Kresken, M. Patteson, B. Ablad, C. M. Bussadori, T. Glaus, A. Kovacevic, M. Rapp, R. A. Santilli, A. Tidholm, A. Eriksson, M. C. Belanger, M. Deinert, C. J. Little, C. Kvart, A. French, M. Ronn-Landbo, G. Wess, A. V. Eggertsdottir, M. L. O'Sullivan, M. Schneider, C. W. Lombard, J. Dukes-McEwan, R. Willis, A. Louvet and R. DiFruscia (2008). "Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on

survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study." J Vet Intern Med **22**(5): 1124-1135.

Hanzlicek, A. S., R. Gehring, B. Kukanich, K. S. Kukanich, M. Borgarelli, N. Smee, E. E. Olson and M. Margiocco (2012). "Pharmacokinetics of oral pimobendan in healthy cats." J Vet Cardiol **14**(4): 489-496.

King, J. N., A. Hirakawa, J. Sonobe, H. Otaki, N. Sakakibara, W. Seewald and S. Forster (2018). "Evaluation of a fixed-dose combination of benazepril and pimobendan in dogs with congestive heart failure: a randomized non-inferiority clinical trial." J Vet Sci **19**(1): 117-128.

Kuntz, E. A., G. Strehlau, J. M. Giraudel and J. N. King (2018). "Safety of a benazepril and pimobendan combination tablet in adult healthy dogs." J Vet Pharmacol Ther **41**(1): 105-116.

Lake-Bakaar, G. A., M. K. Singh, P. H. Kass and L. G. Griffiths (2015). "Effect of pimobendan on the incidence of arrhythmias in small breed dogs with myxomatous mitral valve degeneration." J Vet Cardiol **17**(2): 120-128.

Macgregor, J. M., J. E. Rush, N. J. Laste, R. L. Malakoff, S. M. Cunningham, N. Aronow, D. J. Hall, J. Williams and L. L. Price (2011). "Use of pimobendan in 170 cats (2006-2010)." J Vet Cardiol **13**(4): 251-260.

Maddison, J. E., S. W. Page and D. B. Church (2008). Farmacologia Clínica de Pequenos Animais. 2ª edição, Elsevier, 373- 450.

Masutani, S., H. J. Cheng, M. Hyttila-Hopponen, J. Levijoki, A. Heikkila, A. Vuorela, W. C. Little and C. P. Cheng (2008). "Orally available levosimendan dose-related positive inotropic and lusitropic effect in conscious chronically instrumented normal and heart failure dogs." J Pharmacol Exp Ther **325**(1): 236-247.

Miyagawa, Y., N. Machida, N. Toda, Y. Tominaga and N. Takemura (2016). "Comparison of the effects of long-term pimobendan and benazepril administration in normal cats." J Vet Med Sci **78**(7): 1099-1106.

Mizuno, M., S. Yamano, S. Chimura, A. Hirakawa, Y. Takusagawa, T. Sawada, S. Maetani, A. Takahashi, T. Mizuno, K. Harada, A. Shinoda, S. Uchida, J. Takeuchi, T. Mizukoshi, M. Endo and M. Uechi (2017). "Efficacy of pimobendan on survival and reoccurrence of pulmonary edema in canine congestive heart failure." J Vet Med Sci **79**(1): 29-34.

Murphy, L. A., N. Russell, D. Bianco and R. K. Nakamura (2017). "Retrospective evaluation of pimobendan and sildenafil therapy for severe pulmonary hypertension due to lung disease and hypoxia in 28 dogs (2007-2013)." Vet Med Sci **3**(2): 99-106.

Nagy, L., P. Pollesello, H. Haikala, A. Vegh, T. Sorsa, J. Levijoki, S. Szilagy, I. Edes, A. Toth, Z. Papp and J. G. Papp (2016). "ORM-3819 promotes cardiac contractility through Ca(2+) sensitization in combination with selective PDE III inhibition, a novel approach to inotropy." Eur J Pharmacol **775**: 120-129.

Nelson, R. W. and G. Couto (2015). Medicina Interna de Pequenos Animais, 5ª edição, Elsevier.

Papp, J. G., P. Pollesello, A. Varro, A. Vegh and E. Udvary (2006). "The effect of levosimendan during long-term amiodarone treatment in dogs." Basic Clin Pharmacol Toxicol **99**(1): 27-32.

Papp, J. G., P. Pollesello, A. F. Varro and A. S. Vegh (2006). "Effect of levosimendan and milrinone on regional myocardial ischemia/reperfusion-induced arrhythmias in dogs." J Cardiovasc Pharmacol Ther **11**(2): 129-135.

Raff, H. and M. Levitzky (2012). Fisiologia médica: uma abordagem integrada, 1ª edição, Mc Graw Hill.

Reina-Doreste, Y., J. A. Stern, B. W. Keene, S. P. Tou, C. E. Atkins, T. C. DeFrancesco, M. K. Ames, T. E. Hodge and K. M. Meurs (2014). "Case-control study of the effects of pimobendan on survival time in cats with hypertrophic cardiomyopathy and congestive heart failure." J Am Vet Med Assoc **245**(5): 534-539.

Schwarte, L. A., I. Schwartges, K. Thomas, P. Schober and O. Picker (2011). "The effects of levosimendan and glibenclamide on circulatory and metabolic variables in a canine model of acute hypoxia." Intensive Care Med **37**(4): 701-710.

Silva, M. R. e. (2000). Fisiopatologia cardiovascular, Volume 1. Editora Atheneu.

Summerfield, N. J., A. Boswood, M. R. O'Grady, S. G. Gordon, J. Dukes-McEwan, M. A. Oyama, S. Smith, M. Patteson, A. T. French, G. J. Culshaw, L. Braz-Ruivo, A. Estrada, M. L. O'Sullivan, J. Loureiro, R. Willis and P. Watson (2012). "Efficacy of pimobendan in the prevention of congestive heart failure or sudden death in Doberman Pinschers with preclinical dilated cardiomyopathy (the PROTECT Study)." J Vet Intern Med **26**(6): 1337-1349.

Tang, X., P. Liu, R. Li, Q. Jing, J. Lv, L. Liu and Y. Liu (2015). "Milrinone for the Treatment of Acute Heart Failure After Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis." Basic Clin Pharmacol Toxicol **117**(3): 186-194.

Wainberg, S. (2013). "Use of pimobendan in feline congenital heart failure." Can Vet J **54**(12): 1164-1166.

Yata, M., A. J. McLachlan, D. J. Foster, A. S. Hanzlicek and N. J. Beijerink (2016). "Single-dose pharmacokinetics and cardiovascular effects of oral pimobendan in healthy cats." J Vet Cardiol **18**(4): 310-325.

Yata, M., A. J. McLachlan, D. J. Foster, S. W. Page and N. J. Beijerink (2016). "Pharmacokinetics and cardiovascular effects following a single oral administration of a nonaqueous pimobendan solution in healthy dogs." J Vet Pharmacol Ther **39**(1): 45-53.

PARTE II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR

1. INTRODUÇÃO

O presente relatório descreve a rotina do Estágio Supervisionado Obrigatório, do curso de Medicina Veterinária na Universidade de Brasília (UnB), a qual foi realizada no Centro de Especialidade Veterinárias (CEV), sob orientação do médico veterinário Dr. Vanderlei Araújo e na Clínica Veterinária Intensivet, sob orientação da médica veterinária Dra. Tatiana S. Dourado, ambos na área de clínica médica de pequenos animais. Os dois locais se encontram na cidade de Brasília- DF. O estágio teve início no dia 1 de março de 2018 e término no dia 31 de maio de 2018, perfazendo um total de 480 horas. Foi acompanhada a rotina da equipe de cada estabelecimento, os procedimentos clínicos, cirúrgicos, exames de imagem e laboratoriais. A partir da convivência prática da rotina dos estabelecimentos, o relatório mostra análises quantitativas e descritivas dos casos acompanhados durante esse período e tem por objetivo mostrar o que foi observado e aprendido na prática durante a rotina de estágio em clínicas veterinárias de pequenos animais.

2. LOCAL DE ESTÁGIO

2.1 Centro de Especialidade Veterinárias (CEV):

A Clínica está localizada no bairro Jardim Botânico, Brasília- DF. Seu horário de funcionamento é de 24 horas, funcionando inclusive nos finais de semana e feriados, sempre com clínicos gerais e auxiliares disponíveis. No período diurno, há a presença de médicos veterinários para consultas e para os animais internados. Durante o período noturno, a partir das 19 horas, um médico veterinário plantonista é responsável pelos animais internados e por receber emergências, contando sempre com a ajuda de um auxiliar.

O estabelecimento tem uma equipe de clínicos gerais responsáveis pelas consultas e internações, assim como, uma equipe de cirurgiões e anestesistas, quando necessários. Os profissionais especializados nas áreas de cardiologia, oncologia, dermatologia, oftalmologia, ortopedia, odontologia e fisioterapia atendem em dias e horários marcados. Exames laboratoriais são enviados para laboratórios de patologia clínica terceirizados. Radiografias são feitas também por profissionais terceirizados. Já as ultrassonografias são feitas na sala de ultrassom da clínica por um médico veterinário especialista em diagnóstico de imagem.

A estrutura da clínica é composta por uma recepção, quatro consultórios, uma sala de ultrassom internação para cães e gatos, uma sala de emergência, um centro cirúrgico, e uma área de fisioterapia, banheiro para clientes e para funcionários, copa, cozinha e lavanderia. A recepção contém balança para os pacientes serem pesados assim que chegam, o corredor que fica entre os consultórios possui geladeira para armazenamento de vacinas. O consultório é composto por mesa de aço inoxidável, pia, armário para armazenamento de almotolias (substâncias para assepsia), seringas, algodão, gaze e aparelhos utilizados para exame físico, mesa com computador e objetos de escritório para uso do veterinário.

A internação é dividida em área de cães e área de gatos, a de cães contém mesa com computador, duas pias, geladeira contendo medicamentos e material para exames laboratoriais, baias de cerâmica, sendo 4 emborrachadas,

com portas de vidro, contém duas mesas de aço inoxidável, armários para armazenamento de medicamentos, almotolias (substâncias para assepsia), seringas, algodão, gaze, aparelhos utilizados para exame físico (aparelho para aferição de pressão arterial, termômetro retal, tricótomo, glicosímetro), objetos para o uso dos pacientes internados (comedouros, vasilhas, cobertas, fraldas, ataduras, fluidos, equipos, Seringas, cateteres, agulhas, scalp, torneiras de três vias, sondas, entre outros). A áreas de gatos possui baias metálicas, uma mesa de aço inoxidável e armário com substâncias para assepsia, seringas, algodão, gaze, scalp e aparelhos utilizados para exame físico.

A sala de emergência tem uma mesa de aço inoxidável, armário com medicamentos de emergência (como adrenalina, atropina, vasopressores, anticonvulsivantes, opióides), material para intubação orotraqueal e ventilação manual, e matérias para assepsia.

O centro cirúrgico é composto por uma mesa de cirurgia, foco cirúrgico, aparelho de anestesia inalatória com vaporizador universal e ventilador mecânico, monitor multiparamétrico, armário para armazenamento de materiais cirúrgicos, armário para armazenamento de materiais para anestesia, e caixa de medicamentos controlados e de emergência.

O atendimento aos pacientes da clínica geral é realizado por ordem de chegada. Quando trata-se de atendimento especializado, um horário é previamente agendado. Urgências e emergências são atendidas prioritariamente. Nas consultas clínicas, anamnese e exame físico são realizados, aferindo-se frequência respiratória, frequência cardíaca, tempo de preenchimento capilar, coloração de mucosas, ausculta de campos cardíacos e pulmonares, borborigmos gastrointestinais e temperatura retal. São realizados exames laboratoriais e/ou de imagem se necessário. O paciente vão para casa com tratamento prescrito ou ficam internados na clínica, de acordo com a necessidade.

Os animais internados são constantemente monitorados pelos médicos veterinários com auxílio dos estagiários. O tempo entre as aferições de parâmetros vitais varia de acordo com a gravidade do quadro do paciente. São avaliados frequência cardíaca, frequência respiratória, tempo de preenchimento capilar, temperatura retal, coloração de mucosas, estado de consciência do paciente. Os pacientes possuem ficha de internação, constando com o horário

dos medicamentos e dos procedimentos que devem ser feitos, assim como as observações vistas no tempo em que o animal esteve internado. Exames laboratoriais são coletados para avaliar se o tratamento está sendo eficaz ou não. Exames de imagem são realizados de acordo com a necessidade do paciente durante a evolução na internação.

2.2 Clínica Veterinária Intensivet

Localizada no Lago Sul, Brasília – DF, a Clínica Veterinária Intensivet é centro de referência em intensivismo veterinário para cães e gatos na região do DF, contando com a estrutura necessária e profissionais preparados para o tratamento de animais críticos, que são encaminhados de diversas clínicas da região.

O horário de atendimento é das 9:00 às 19:00, de segunda à sexta, e conta com dois Médicos Veterinários intensivistas. Quando há animais internados, plantões noturnos e de finais de semana são realizados por Médicos Veterinários plantonistas. A clínica conta com atendimentos nas áreas de clínica médica e clínica cirúrgica, com ênfase em intensivismo veterinário. Médicos veterinários terceirizados prestam serviços de anestesiologia, cardiologia, dermatologia, diagnóstico por imagem, homeopatia, nutrição, oftalmologia e ortopedia na clínica, quando necessário. Exames laboratoriais são enviados para laboratórios de patologia clínica terceirizados.

A estrutura da clínica é composta por recepção, um consultório, internação para cães e gatos, centro cirúrgico, banheiro unissex e lavanderia. O consultório contém balança, geladeira para armazenamento de medicamentos e vacinas, mesa para realização de exame físico com armário para armazenamento de almotolias e aparelhos utilizados para exame físico, mesa com computador e objetos de escritório para uso do veterinário, pia, negatoscópio e otoscópio

A internação de cães e gatos contém mesa de aço inoxidável com colchão estofado, baias metálicas, um berço para animais de porte grande e dois berços para animais de porte pequeno e/ou filhotes, pia em inox, armários, mesa de vidro com computador e materiais de escritório, carro de emergência, desfibrilador, aparelho de ventilação mecânica, monitores multiparamétricos,

concentrador de oxigênio, Vcheck® - sistema de ensaio fluorescente para análises de testes rápidos qualitativos e quantitativos, bombas de infusão, bomba de seringa, centrífuga, hemogasômetro, autoclave e pia. Aparelho para aferição de pressão arterial, termômetro retal, termômetro periférico, tricótomo, glicosímetro e aparelho medidor de lactato ficam armazenados nas gavetas da mesa de vidro.

Medicamentos de emergência (como adrenalina, atropina, vasopressores, anticonvulsivantes, opióides), material para intubação orotraqueal e ventilação manual, fluidos e equipos de infusão ficam armazenados no carro de emergência. Seringas, cateteres, agulhas, scalps, torneiras de três vias, sondas, medicamentos de uso na internação (como antieméticos, protetores gástricos, analgésicos não opióides, anti-hemorragicos) e almotolias ficam armazenados em gavetas em um carrinho.

O centro cirúrgico é composto por uma mesa de cirurgia, foco cirúrgico, aparelho de anestesia inalatória com vaporizador universal e ventilador mecânico, monitor multiparamétrico, armário para armazenamento de materiais cirúrgicos, armário para armazenamento de materiais para anestesia, e caixa de medicamentos controlados e de emergência

O atendimento aos pacientes é realizado com hora marcada ou de acordo com a disponibilidade dos veterinários. Urgências e emergências são atendidas prioritariamente. Nas consultas clínicas, anamnese e exame físico são realizados, aferindo-se frequência respiratória, frequência cardíaca, pressão arterial, tempo de preenchimento capilar, coloração de mucosas, ausculta de campos cardíacos e pulmonares, borboríngos gastrointestinais, temperatura retal e temperatura periférica. São realizados exames laboratoriais e/ou de imagem se necessário. Estes vão para casa com tratamento prescrito ou ficam internados na clínica, de acordo com a necessidade. Para pacientes que precisam de consultas com especialistas, um horário é agendado com o profissional na clínica.

Os animais internados são constantemente monitorados pelos médicos veterinários com auxílio dos estagiários. O tempo entre as aferições de parâmetros vitais varia de acordo com a gravidade do quadro do paciente, variando de duas em duas horas para pacientes críticos e seis em seis horas para pacientes com quadro geral estável. São avaliados frequência cardíaca,

frequência respiratória, tempo de preenchimento capilar, tempo de enchimento de jugular, temperatura retal, temperatura periférica, pressão sistólica, diastólica e média, coloração de mucosas, estado de consciência do paciente. Os pacientes possuem ficha de internação, constando com o horário dos medicamentos e dos procedimentos que devem ser feitos, assim como as observações vistas no tempo em que o animal esteve internado. Exames laboratoriais são coletados todos os dias pela manhã de todos os pacientes internados. Exames de imagem são realizados de acordo com a necessidade do paciente durante a evolução na internação.

3. CASUÍSTICA

A casuística foi realizada a partir dos casos acompanhados e anotados durante o período de estágio e consiste em avaliar de modo quantitativo as espécies animais e as áreas clínicas das afecções de cada paciente. As tabelas 1 e 2 mostram a quantidade de atendimentos por espécie que foram acompanhados, nota-se que nos dois locais de estágio a espécie dominante foi a canina (Tabela 1, Tabela 2).

TABELA 1- Quantidade de atendimentos realizados por espécie no CEV.

Espécie	Atendimento	%
Canina	69	90,8
Felina	7	9,2
Total	76	100

TABELA 2- Quantidade de atendimentos realizados por espécie na Intensivet.

Espécie	Atendimento	%
Canina	22	84,6
Felina	5	15,4
Total	27	100

No CEV a área clínica mais explorada na espécie canina (Gráfico 1) foi a Dermatologia, seguido de gastroenterologia, cardiologia, ortopedia e infecciosas. Os casos representados por outros, compreende principalmente casos cirúrgicos (piometra, colapso traqueal, corpo estranho) e intoxicações. Já na Intensivet a área clínica de maior frequência (Gráfico 2) foi a gastroenterologia, seguido de dermatologia, neurologia, oncologia e infecciosas. Os casos que

representam Outros, compreende casos como piometra, intoxicação e pós cirúrgicos.

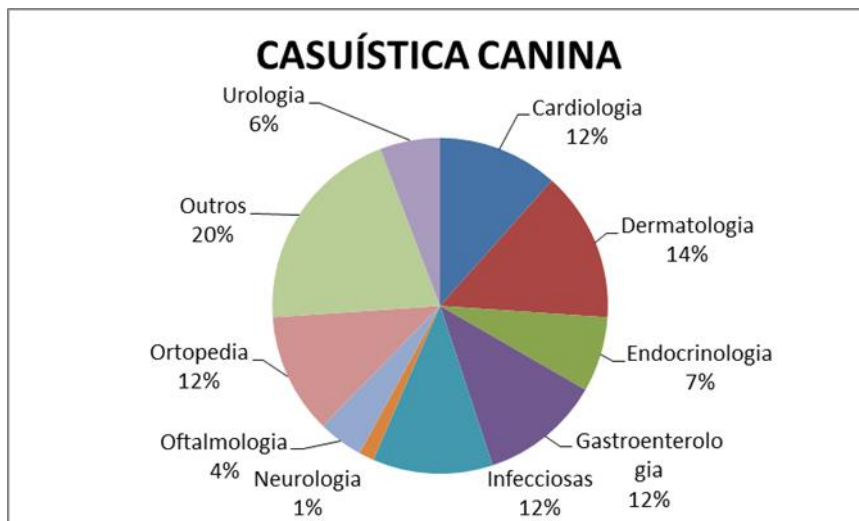


Gráfico 1- Porcentagem das áreas clínicas na casuística canina do CEV.

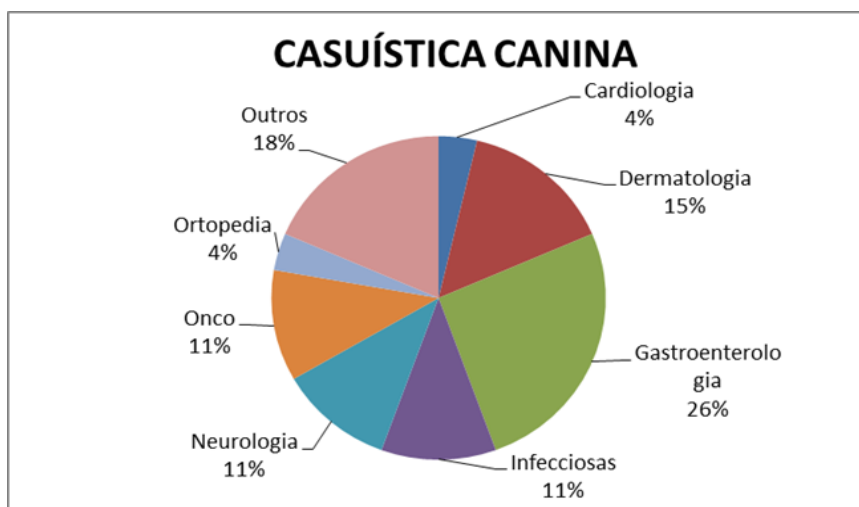


Gráfico 2- Porcentagem das áreas clínicas na casuística canina da Intesivet.

A casuística de felinos das duas clínicas (CEV e Intesivet) compreendem principalmente a área de Oncologia e Gastrologia com 25% dos casos, seguido da Dermatologia com 17% e Endocrinologia com 8%.

4. DISCUSSÃO

Na rotina clínica dos estágios foi possível acompanhar casos de diversos tipos e de diversas áreas. Na Tabela 3 é possível visualizar quais diagnósticos/suspeitas clínicas foram mais frequentes em cada área clínica.

Tabela 3- Diagnóstico/suspeita dominante em cada área clínica.

Área Clínica	Suspeita/Diagnóstico	Frequência	Total
Cardiologia	endocardiose	8	9
Dermatologia	piodermite	6	16
Gastroenterologia	gastroenterite	15	6
Endocrinologia	hipotireoidismo	3	5
Infeciosas	leishmaniose	8	11
Neurologia	epilepsia	3	4
Oftamologia	uveíte	2	4
Oncologia	linfoma	3	8
Ortopedia	hérnia intervertebral (lombar)	3	9
Urologia	IRC	2	4
Outros	intoxicação	6	19

Na cardiologia a doença que se destaca é a endocardiose, que é a degeneração das válvulas cardíacas por etiologia desconhecida, geralmente de válvula mitral. A endocardiose é a doença cardíaca que mais acomete cães, principalmente os idosos e de pequeno porte. A valva mitral alterada, com o tempo, acarreta em insuficiência valvar e, em alguns cães, pode levar à insuficiência cardíaca congestiva grave. O diagnóstico se dá através de exames radiográficos e pelo ecodopplercardiográfico. O tratamento é de suporte pois é uma doença sem cura, em que o intuito é melhorar o débito cardíaco do paciente proporcionando-lhe uma melhor qualidade de vida. No estágio foi visto que cães com ICC grave devido á endocardiose foram tratados basicamente com diurético (furosemida), broncodilatador (aminofilina), vasodilatador (enalapril, benazepril), Inodilatador (Pimobendan) e um antiarrítmico (lidocaína).

Na dermatologia a piodermite foi o caso de maior frequência, consiste numa dermatite causada por excesso de bactérias na pele, geralmente *Staphilococcus intermedius*. A piodermite pode ser de origem primária ou de origem secundária, através de alguma outra doença que diminuiu a imunidade do organismo. Na piodermite a pele pode apresentar pústulas, pápulas foliculares,

alopecia, eritema, escoriações, ulceração, hiperpigmentação e liquenificação, esses sinais clínicos nem sempre ocorrem ao mesmo tempo, o paciente, as vezes, pode apresentar apenas um desses sinais clínicos. O diagnóstico se dá pelo histórico, exame físico, pelo raspado de pele e pela resposta ao tratamento que consiste em antibiótico terapia sistêmica (cefalexina, ceftriaxona), tratamento tópico com xampu antisséptico á base de clorexidina e se a dermatite for de origem secundária é necessário fazer o tratamento da doença subjacente.

Na Gastroenterologia as gastroenterites foram as principais causas de internação dos paciente, a doença tem diversas causas, as mais comuns são por intoxicação alimentar, pancreatite e verminose. O diagnóstico é por meio da ultrassonografia e pelo exame físico em que o paciente apresenta dor abdominal à palpação, diarreia (com ou sem sangue), vômito, alterações nos exames laboratoriais (leucocitose, anemia) e desidratação. O tratamento consiste em fluidoterapia, antibioticoterapia (metronidazol, ceftriaxona), tratamento da dor (buscopam, dipirona), protetores gástricos (omeprazol, ranitidina), antieméticos (ondasetrona, meropitant) e carvão ativado.

O hipotireoidismo foi a doença endócrina mais acompanhada durante o estágio e acomete mais cães idosos de raça grande, a raça mais frequente foi o Golden Retriever. Os sinais clínicos são discretos e as vezes o proprietário não percebe, são eles a letargia, intolerância ao exercício, procura locais quentes, ganha de peso, “face trágica”. O sinal clínico que os proprietários costumam reparar são os sinais dermatológicos, pois o paciente pode apresentar alopecia simétrica (geralmente no flanco), com hiperpigmentação e escamação. O diagnóstico é pelo histórico, exame físico e exame laboratorial de T4 livre (baixa) e TSH (alta). O tratamento é para toda a vida com hormônio da tireóide (levotiroxina).

A Leishmaniose foi a doença Infeciosa mais frequente, em raças e idades variadas. É transmitida pelo flebótomo, conhecido por mosquito palha, que se reproduz em matérias orgânicas (locais de folhas e mato). O controle da doença se dá pela vacinação e o uso de coleiras repelentes. Os sinais clínicos são extensos e podem acometer todos os sistemas, mas os sinais dermatológicos são os mais observados pelos proprietários. O diagnóstico é realizado pelos sinais clínicos, exames laboratoriais (hemograma, bioquímico) sorologia e

mielograma. O tratamento consiste em parasiticidas como o alopurinol em adição com o Milteforan ou com a Anfotericina B (que no Brasil ainda não foi aprovada para o tratamento de cães), além do tratamento suporte dos sinais clínicos.

Na Neurologia a epilepsia foi a doença mais observada, ocorre porque houve uma hiperexcitação das células nervosas do cérebro levando a um quadro de status epilepticus (convulsão) de forma frequente, a convulsão pode ser fator de várias causas (tumor, doenças infecciosas, IRC, hipoglicemia, idiopática), já a epilepsia é quando o animal tem convulsões de forma frequente, geralmente por causa idiopática. As convulsões mais comuns são as tônico-clônicas (generalizadas), em que o animal fica em decúbito lateral, com contrações musculares constantes, movimento de pedalagem e vocalização, o animal também pode defecar e urinar. O tratamento de emergência é o uso de benzodiazepínicos (Diazepam) e o tratamento a longo prazo é com Fenobarbital (Gardenal). É importante investigar a causa da convulsão, pois algumas convulsões cessam se a doença primária for tratada, mas se o animal tiver crises convulsivas frequentes e por motivo idiopático o tratamento pode ser para o resto da vida.

Na oftalmologia a uveíte foi a afecção mais observada no estágio. A uveíte é a inflamação da úvea (íris, corpo ciliar e coróide). Também é uma doença que pode ser causada secundariamente a outra doença sistêmica. O diagnóstico é realizado a partir de exames oftalmológicos, do exame físico onde o olho, geralmente, se apresenta hiperêmico e com secreção purulenta. O tratamento consiste em colírios antibióticos, colírio anti-inflamatórios e colírios lubrificantes. Caso tenha alguma doença sistêmica trata-la também.

Na oncologia o linfoma foi a neoplasia mais frequente em cães e gatos durante esse período de estágio. Em gatos essa neoplasia se mostrou mais frequente secundária à Felv. O principal sinal clínico foi a linfadenomegalia, que consiste no aumento de vários linfonodos, sendo palpáveis ou vistos pelo ultrassonografia. O diagnóstico principal se dá pela biópsia do linfonodo, que indica se a neoplasia é de Linfócitos T ou B. O tratamento é a quimioterapia.

A hérnia intervertebral na área lombar da coluna foi a afecção mais frequente na ortopedia, vista principalmente em animais condrodistróficos (Dachshund), esses animais já apresentam uma pré-disposição a terem hérnia do

disco intervertebral. O sinal clínico mais comum é a dor que os animais sentem, principalmente para subir em locais, alguns podem até ficar paraplégicos. O diagnóstico se dá pela radiografia ou tomografia que identifica o local afetado. O tratamento geralmente é cirúrgico, para controle da inflamação e da dor são usados anti-inflamatórios não esteroidais (meloxicam, carprofeno) e opióides (tramadol), respectivamente.

A insuficiência renal crônica (IRC) na urologia é uma doença que também pode ter diversas causas, difícil de ser determinada, em que os néfrons vão sendo substituídos por tecido fibroso. Os sinais clínicos podem ser inespecíficos com perda de peso progressiva, apetite reduzido, polidipsia, poliúria. Nos exames laboratoriais geralmente o paciente tem azotemia, hiperfosfatemia e hipercalemia em cães e hipocalemia em gatos. Na urinálise a urina com baixa densidade (urina sem cheiro e cor mais transparente), proteinúria, cilindrúria, hematúria renal, glicosúria, cistinúria (esse sinais nem sempre ocorrem ao mesmo tempo). Os objetivos do tratamento consistem em melhorar a função renal, manejo das comorbidade que acompanham a doença renal e desacelerar a perda da função renal. O tratamento consiste principalmente na restrição de alimentos ricos em proteína, fosforo e sódio, manejo nos sinais gastrointestinais (protetores gástricos, antieméticos), fluidoterapia, manejo da anemia (eritropoietina), manejo da proteinúria (enalapril e benazepril).

A Intoxicação foi a maior causa entre as outras afecções que não se encaixam nas áreas clínicas citadas. Um dos tipos de intoxicação acompanhada foi por chumbinho. Este é um raticida clandestino, que pertence ao grupo químico dos carbamatos e organofosforados. Os sintomas típicos são manifestações de síndrome colinérgica e ocorrem, em geral, em menos de 1 hora após a ingestão. Os animais intoxicados chegaram na clínica com sialorréia intensa, vômitos, diarreia bem aquosa, febre de aproximadamente 41°C, tremores musculares, taquipnéia, taquicardia e miose. O tratamento consistiu em fluidoterapia (ringer lactato), atropina (por ocupar os receptores dos organofosforados), carvão ativado, protetores gástricos (omeprazol, ranitidina), controle da febre com álcool e bolsas de gelo pelo corpo, dipirona (controle da febre e dor) e antibioticoterapia (metronidazol).

5. CONCLUSÃO

A partir do estágio curricular, tive a oportunidade de acompanhar e ajudar os médicos veterinários em diversos procedimentos e situações de uma rotina clínica, como contenção, realização de exames físicos, coleta de sangue para exames laboratoriais, observar procedimentos cirúrgicos, medicar pacientes, ajudar na organização e limpeza do ambiente, sondagem, dar a alimentação dos pacientes, observar consultas de diversas especialidades e observar exames de imagem. Além disso, pude contar com a ajuda dos médicos veterinários no caso de dúvidas em relação às doenças e aos procedimentos feitos. Foi um período de muito aprendizado e amadurecimento para um futuro profissional em clínica médica de pequenos animais.