Câmara Municipal de Pato Branco
PROTOCOLO GERAL 2125/2022
Data: 26/08/2022 - Horário: 13:57
Legislativo - ORP 265/2022

Ofício nº 315/AL

Pato Branco, 26 de agosto de 2022.

Prezado presidente Claudemir Zanco,

Viemos através deste encaminhar ofício 97/2022 da Secretaria de Meio Ambiente, em resposta ao requerimento 601/2022 enviado ao Executivo Municipal através do ofício 317/2022-DL.

Ademais, aproveitamos o ensejo para renovar nossos votos de estima e apreço.

Atenciosamente,

Francieli Catusso Tamagno
Assessora de Assuntos Legislativos

Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções

Maria Helena Catelli Carvalho, Dorothy Nigro, Virginia Soares Lemos, Rita de Cássia Aleixo Tostes, Zuleica Bruno Fortes

Resumo

O endotélio sadio exerce funções anticoagulante, vasodilatadora e antiinflamatória que são essenciais para a manutenção da homeostasia. Em várias doenças cardiovasculares, entre elas a hipertensão arterial, ocorre disfunção endotelial. O endotélio normal tem função protetora contra o desenvolvimento de lesões vasculares mantendo a vasodilatação, inibindo a agregação plaquetária, a adesão leucocitária e a proliferação das células musculares lisas. Essas ações são exercidas principalmente pelo óxido nítrico, considerado o mais importante fator endotelial, ou EDRF (do inglês **E**ndothelial-**D**erived **R**elaxing **F**actor), ao lado da prostaciclina e do fator hiperpolarizante derivado do endotélio. O endotélio pode também gerar fatores contráteis conhecidos por EDCFs, como as endotelinas, a angiotensina II, as prostaglandinas vasoconstritoras e espécies reativas de oxigênio. A disfunção endotelial na hipertensão leva a desequilíbrio da produção/liberação dos fatores contráteis e relaxantes e: 1) provoca diminuição da geração de óxido nítrico/aumento das espécies reativas de oxigênio, aumentando dessa forma o tônus vascular; 2) contribui para o aumento da permeabilidade vascular levando à formação de edema subendotelial; 3) aumenta a expressão de moléculas de adesão com conseqüente aumento da aderência leucocitária à parede vascular; 4) acelera a coagulação intravascular; 5) aumenta a proliferação de células musculares lisas, levando à hipertrofia/hiperplasia da parede vascular. Torna-se evidente assim que o endotélio tem papel central na hipertensão, controlando a permeabilidade vascular, a adesão leucocitária, a proliferação de células musculares lisas, a coagulação e o equilíbrio entre fatores endoteliais (os EDRFs e os EDCFs).

Palavras-chave: Hipertensão arterial; Endotélio; Funções endoteliais.

Recebido: 20/10/00 – Aceito: 13/12/00

Rev Bras Hipertens 8: 76-88, 2001

Introdução

O conhecimento sobre o endotélio está em constante evolução. Considerá-lo como camada inerte é hoje obsoleto e mesmo o conceito de que é interface ativa entre o que está dentro e o que está fora do vaso sanguíneo está se tornando desatualizado. O endotélio não apenas controla o tráfego de pequenas e grandes moléculas, e mesmo células inteiras, também mantém a estrutura da parede vascular. O endotélio controla a dilatação e a contração local,

Correspondência:
Maria Helena
Av. Prof. Dr. Lineu Prestes, 1524. 2º andar – sala 217 – Cidade Universitária
CEP 05508-900 – São Paulo, SP

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

seja em resposta a alterações do fluxo sanguíneo ou a agentes vasoativos. O endotélio ainda contribui para a formação do coágulo na tentativa de reparar uma lesão vascular e também para remoção do mesmo se isso for necessário; promove o crescimento de novos vasos sanguíneos e a dilatação de ramos colaterais quando o sangue deve ser desviado para áreas isquêmicas; direciona ainda o sangue de capilares ou promove o fechamento destes quando não estão perfundidos.

O endotélio está estrategicamente situado na parede vascular para:

• atuar como sensor de alterações hemodinâmicas;

• transmitir sinais que recebe de células e da matriz extracelular;

• produzir mediadores que interferem com crescimento, atividade, migração e morte de células;

• manter as alterações adaptativas de forma que elas se adeqüem às exigências circulatórias.

O endotélio tem papéis múltiplos e importantes em eventos fisiológicos e fisiopatológicos como na hipertensão arterial.

Endotélio e o controle do tônus vascular

O endotélio controla o tônus da musculatura lisa vascular pela produção de mediadores que podem produzir vasodilatação ou vasoconstrição. Os principais fatores relaxantes derivados do endotélio são o óxido nítrico (NO), o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) e a prostaciclina. Entre os fatores contráteis, os principais são a prostaglandina H_2 (PGH_2), a tromboxana A_2, a angiotensina II (Ang II), a endotelina-1 (ET-1) e os ânions superóxido ou espécies reativas de oxigênio (ROS).

Em condições fisiológicas existe um equilíbrio preciso entre a liberação desses fatores, sendo a produção dos fatores relaxantes mais importante, sobrepujando o efeito dos agentes contráteis. No entanto, em diversas condições patológicas, como na hipertensão arterial, esse equilíbrio é alterado com uma conseqüente atenuação dos efeitos vasodilatadores do endotélio. Essa diminuição aparente do relaxamento vascular dependente dos fatores endoteliais é chamada de disfunção endotelial.

Os mecanismos implicados na disfunção endotelial encontrada na hipertensão são multifatoriais e parecem depender do tipo de hipertensão desenvolvida, da sua duração e do leito vascular estudado. Os seguintes mecanismos foram propostos: 1) Diminuição na liberação de NO, prostaciclina e/ou EDHF; 2) sensibilidade diminuída do músculo liso vascular ao NO, prostaciclina e/ou EDHF; 3) disfunção na via de transdução de sinais dos fatores relaxantes endoteliais; 4) aumento da produção de PGH_2, tromboxana A_2, endotelina-1 e/ou dos ânions superóxido.

Principais fatores endoteliais responsáveis pelo controle do tônus vascular

Óxido nítrico

Em 1980, Furchgott e Zawadzki descobriram que o endotélio liberava um fator capaz de relaxar a musculatura lisa vascular[1], que mais tarde foi identificado como sendo o NO[2-5]. O NO desempenha um papel de fundamental importância na regulação do tônus vascular e da homeostasia, o que pode ser verificado através de várias observações: 1) a inibição da NO sintase (NOS) diminui drasticamente a vasodilatação dependente de endotélio, principalmente nos vasos de condutância; 2) a administração aguda de inibidores da NOS pode produzir vasoconstrição, enquanto o tratamento crônico de ratos com esses compostos induz hipertensão arterial[6]; 3) camundongos que não possuem o gene da NOS endotelial (NOSe) apresentam pressão arterial mais elevada que seus controles[7].

A biossíntese do óxido nítrico é feita pela NOS, uma enzima dimérica que contém um grupamento heme e requer as flavinas FAD e FMN, bem como o cofator pteridina (6R)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterina (H_4biopterina) para catalisar a oxidação da L-arginina[8]. A NOSe é uma enzima constitutiva ativada por um aumento na concentração intracelular de íons cálcio (Ca^{2+}), induzido por agonistas como a acetilcolina, catecolaminas, ATP, substância P, Ang II, ou por estímulos físicos, como a força de cisalhamento *(shear stress;*[9]). A ativação da NOSe também pode acontecer independentemente de um aumento na concentração de Ca^{2+} via mecanismos dependentes da tirosina kinase (para revisão, consultar a referência 10).

O relaxamento da musculatura lisa vascular pelo NO envolve a estimulação da enzima guanilil ciclase solúvel com o conseqüente aumento na produção de GMP cíclico[11]. Este, por sua vez, estimula a quinase dependente de GMP cíclico (PKG) que por diversos mecanismos promove um relaxamento da musculatura lisa vascular. A PKG pode ativar canais de K^+ induzindo hiperpolarização ou estimular a saída de Ca^{2+} do citoplasma da célula, o que leva à vasodilatação[12]. A PKG pode, igualmente, diminuir a sensibilidade da maquinaria contrátil ao Ca^{2+}, diminuindo a contração muscular[12]. A ativação de canais de K^+ diretamente pelo NO sem envolver a participação do GMP cíclico também já foi descrita[13].

Prostaciclina

A contribuição da prostaciclina para a vasodilatação dependente de

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

endotélio é usualmente pequena. Sua ação depende da presença de receptores específicos na parede das células musculares lisas vasculares. A estimulação dos receptores da prostaciclina leva a uma estimulação da adenilil ciclase produzindo um aumento de AMP cíclico e estimulação da proteína quinase dependente de AMP cíclico (PKA) no músculo liso vascular. A PKA tem um efeito semelhante a PKG, podendo ativar canais de K^+ sensíveis ao ATP induzindo hiperpolarização e estimula a saída de Ca^{2+} do citosol inibindo a maquinaria contrátil.

Fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF)

Além do NO e da prostaciclina, o endotélio vascular produz um terceiro fator relaxante que produz hiperpolarização no músculo liso vascular, resistente a inibidores da ciclooxigenase e da NOS[14-17]. Esse tipo de relaxamento dependente do endotélio é observado sem nenhum aumento nos níveis intracelulares de nucleotídeos cíclicos (GMPc e AMPc) nas células musculares lisas[18-21]. A contribuição do EDHF para a vasodilatação dependente do endotélio é maior nos vasos sanguíneos de resistência do que nas grandes artérias[22].

Apesar do importante papel fisiológico que desempenha no controle do tônus vascular, a identidade química do EDHF até hoje é desconhecida e a possibilidade da existência de vários EDHFs já foi levantada[23]. Alguns estudos apontam os ácidos epoxieicosatrienóicos, metabólitos do ácido araquidônico derivados da citocromo P450 monoxigenase, como prováveis candidatos[24]. Outros estudos sugeriram que nas artérias mesentérica e coronária de rato, o EDHF seria a anandamida[25-27], um derivado do ácido araquidônico suspeito de ser o ligante endógeno dos receptores canabinóides CB_1[28]. Finalmente, várias outras moléculas como monóxido de carbono, radicais hidroxil e peróxido de hidrogênio[20] também foram descritas como tendo efeitos hiperpolarizantes dependentes do endotélio vascular. O efeito vasodilatador do EDHF é mediado pela ativação de canais de K^+ na musculatura lisa vascular que hiperpolariza a membrana e diminui a concentração de Ca^{2+} no interior da célula muscular lisa do vaso. O tipo de canal de potássio ativado ainda não está complemente elucidado, mas canais de K^+ ativados por Ca^{2+} parecem estar envolvidos[30].

Prostaglandinas vasoconstritoras

Em condições fisiológicas a prostaciclina, prostaglandina vasodilatadora, é o principal metabólito endotelial derivado do ácido araquidônico gerado pela via da ciclooxigenase[23]. No entanto, também existe a formação de pequenas quantidades de prostanóides vasoconstritores como a prostaglandina H_2 (PGH_2) e o tromboxane A_2[31]. Em circunstâncias normais, o efeito vasoconstritor da PGH_2 e do tromboxane A_2 é mascarado pelo efeito vasorrelaxante da prostaciclina, do NO e do EDHF[32].

O trombraxane espécies reativas do oxigênio

O nosso organismo utiliza o O_2 e reações de oxidação para o fornecimento de energia e para a defesa contra invasores. A maioria do O_2 utilizado no metabolismo aeróbico é reduzida diretamente a H_2O pelo complexo citocromo oxidase, que evita a formação de produtos intermediários. No entanto, uma série de intermediários oxigenados reativos é formada através de uma outra via que envolve a produção do radical livre O_2^- (ânion superóxido) pela redução de um elétron do oxigênio molecular[33]. O O_2^- pode agir como um agente oxidante, sendo reduzido a H_2O_2, ou como agente redutor, doando o seu elétron extra ao NO para formar peroxinitrito ($ONOO^-$). Em condições fisiológicas, a quantidade de enzima superóxido dismutase (SOD) assegura que a primeira reação ocorra preferencialmente[34]. Contudo, em condições de estresse oxidativo quando as células são expostas a níveis excessivos de espécies oxigenadas reativas, quantidades significativas de O_2^- reage com o NO para formar $ONOO^-$[35]. Nesse caso, haverá uma diminuição da biodisponibilidade de NO endotelial, diminuindo o seu efeito vasorrelaxante, somado ao próprio efeito vasoconstritor do O_2^-[36-37], além das conseqüências deletérias do $ONOO^-$[34].

Existem evidências na literatura de que em condições patológicas, como na hipertensão arterial, a produção de NO não é alterada, mas sim a sua biodisponibilidade devido à inativação oxidativa resultante da excessiva produção de O_2^- na parede vascular[38]. Dessa forma, seria o equilíbrio entre o NO e O_2^- mais importante do que os níveis absolutos de cada um sozinho.

Endotelinas

Endotelinas (ETs) são peptídeos de 21 aminoácidos produzidos por vários tecidos. Foram inicialmente descritas por Hickey et al. que demonstraram a presença de uma substância vasoconstritora no sobrenadante de células endoteliais em cultura[39] e, a seguir, caracterizadas por Yanagisawa et al.[40].

Três diferentes isoformas de ETs estão identificadas, ET-1, ET-2, ET-3, e vários são os estímulos que aumentam os níveis de RNAm do pré-pró-peptídeo ET-1 pelas células endoteliais: trombina, adrenalina, Ang II, bradicinina, hipóxia, lipoproteínas de alta e baixa densidade, insulina, isquemia, tensão de cisalhamento e fatores de crescimento[39]. A ET-1 é secretada principalmente na direção abluminal e atua de maneira autócrina e parácrina em células próximas, como células

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

musculares lisas, células do miocárdio e células do tecido conectivo.

Três subtipos de receptores para ET foram clonados: ET_A, ET_B e ET_C e, através de ensaios farmacológicos, alguns subtipos foram identificados: ET_{A1}, ET_{A2}, ET_{B1} e ET_{B2}. O subtipo ET_A apresenta maior afinidade para ET-1, é expresso principalmente em células dos músculos liso vascular e cardíaco, enquanto o subtipo ET_B, com afinidade para as 3 isoformas de ET, é expresso em células endoteliais, renais e também no músculo liso vascular. Ambos os subtipos pertencem às superfamília de receptores acoplados às proteínas que ligam nucleotídeos de guanina (proteínas G). Sua ativação promove despolarização da membrana plasmática, aumento da concentração intracelular de Ca^{2+}, contração vascular, liberação de fatores endoteliais, síntese de DNA e crescimento celular (figura 1), como será posteriormente discutido[39].

A ET-1 é o mais potente vasoconstritor descrito até o momento, tanto em vasos de maior calibre[40] quanto na microcirculação[41]. As ETs promovem vasodilatação em artérias isoladas e também *in vivo*. Essa vasodilatação é dependente da presença do endotélio vascular e mediada pela ativação de receptores ET_B na célula endotelial (Figura 1).

Camundongos nos quais o gene da ET-1 foi deletado ou impedido de se expressar apresentam má formação dos tecidos craniais, com alterações nas mandíbulas, e também má formação cardiovascular, incluindo interrupção do arco aórtico, alterações da formação da artéria subclávica e septo ventricular, além de retardamento do desenvolvimento do endocárdio[42], o que sugere envolvimento das ETs na formação do sistema cardiovascular. A ausência de ET-1 promove elevação da pressão arterial, e não diminuição como seria esperado, o que pode ser explicado pelas condições de hipóxia, hipercapnia e conseqüente ativação do sistema simpático a que estes animais estão submetidos. Correção da hipóxia promove normalização da pressão arterial nesses animais.

A isoforma ET-3 e os receptores ET_B são importantes para o desenvolvimento normal dos neurônios mioentéricos, uma vez que camundongos *knock-out* para ET-3 e para receptores ETB desenvolvem megacolon aganglionar. Recentemente, foi demonstrado que os receptores ETB conferem proteção ao sistema cardiovascular. Ratos *knock-out* para receptores ETB exibem agravamento da hipertensão induzida por desoxicorticosterona e sal e também hipertrofia cardíaca e vascular muito mais acentuada.

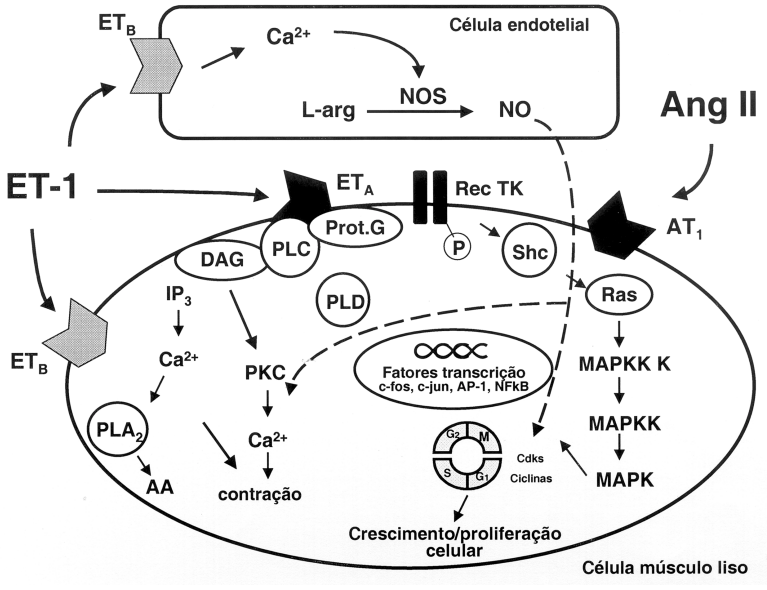


Figura 1 – A estimulação de receptores ET-1 ou de receptores Ang II em células musculares lisas ativa várias vias de sinalização: 1) ativação de proteínas que se ligam a nucleotídeos de guanina (prot. G) e da enzima fosfolipase C (PLC) que cliva fosfolipídeos de membrana gerando diacilglicerol (DAG) e trifosfato de inositol (IP_3), moléculas que promovem aumento de cálcio (Ca^{2+}) intracelular e ativação da proteína quinase C (PKC); 2) ativação de receptores tirosina quinase (rec.TK) que promove fosforilação e ativação da proteína Shc que, por sua vez, ativa uma proteína G de baixo peso molecular (Ras), responsável pela ativação da cascata de proteínas quinases ativadas por mitógeno (MAPK). Esses eventos intracelulares modificam a curto ou longo prazo as funções celulares, gerando, por exemplo, contração ou crescimento/proliferação dessas células. O NO promove efeitos opostos tanto sobre o tônus como sobre a proliferação celular, modulando a atividade de proteínas que promovem extrusão de Ca^{2+} ou proteínas envolvidas na regulação do ciclo celular como Cdks (proteínas quinases dependentes de ciclina) e ciclinas, como descrito no texto.

Angiotensina II

A Ang II é um peptídeo derivado da proteína precursora angiotensinogênio através da ação seqüencial de várias enzimas. Na via clássica do sistema renina-angiotensina (SRA), o angiotensinogênio é clivado pela enzima renina gerando angiotensina I (Ang I) que, por sua vez, sofre ação da enzima conversora de angiotensina (ECA) originando a Ang II. Essas reações ocorrem no plasma e em vários tecidos como rins, cérebro, glândulas adrenais, ovários, músculo liso vascular e células endoteliais. Existem outras vias para formação de Ang II que não envolvem ação da ECA. Três subtipos de receptores

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

para Ang II são conhecidos até o momento: AT_{1A}, AT_{1B} e AT_2. A maioria dos efeitos fisiológicos da Ang II é mediada pela ativação de receptores do subtipo AT_1, enquanto poucos efeitos, geralmente opostos àqueles desencadeados pela ativação de AT_1, têm sido atribuídos à ativação de receptores AT_2. Os receptores para Ang II também pertencem à super família de receptores acoplados a proteínas G e, no caso dos receptores AT_1, o acoplamento ocorre via proteínas Gq. Conseqüentemente, a estimulação de receptores AT_1 ativa a PLC, aumenta os níveis de DAG e IP_3, eleva a concentração de Ca^{2+} intracelular e promove ativação de várias quinases modulando as funções celulares. A Ang II também estimula o crescimento celular através de fosforilação de tirosina quinase e conseqüente ativação de proteínas envolvidas na transcrição do DNA (Figura 1). Entre as ações da Ang II podemos citar contração e proliferação de células do músculo liso vascular, aumento da contratilidade e indução de hipertrofia cardíaca, estimulação da secreção de aldosterona e liberação de vasopressina, aumento da descarga do sistema nervoso simpático, inibição da liberação de renina, entre outras[43,44].

Disfunção endotelial e tônus vascular na hipertensão arterial

Na maioria dos modelos experimentais de hipertensão arterial a vasodilatação dependente de endotélio é severamente reduzida[45,46]. No entanto, os mecanismos envolvidos em tal disfunção endotelial variam bastante dependendo do modelo utilizado. Na aorta e nas artérias mesentéricas de ratos espontaneamente hipertensos (SHR) existe um aumento na liberação de fatores endoteliais contráteis derivados da ciclooxigenase (ex.: PGH_2) em resposta à acetilcolina e à Ang II[47-50]. Já em ratos Dahl, que desenvolvem hipertensão arterial sensível ao sal, a diminuição da vasodilatação dependente de endotélio não é devida a um aumento na secreção de fatores contráteis endoteliais, mas sim a uma diminuição da responsividade das células musculares lisas vasculares ao NO[51]. Uma diminuição na produção de NO, conseqüente a uma diminuição da atividade da NOSe, também foi descrita nesse tipo de rato[52]. Ao contrário, em SHR, existe um aumento na atividade basal da NOS dependente de Ca^{2+} [53-55], mesmo que a vasodilatação dependente de endotélio esteja diminuída, conforme discutido acima. Apesar da maior produção de NO basal, uma diminuição na expressão e atividade da guanilil ciclase solúvel foi descrita no músculo liso vascular de SHR[56,57]. Diminuição da atividade, mas não da expressão, da guanilil ciclase em ratos transgênicos do tipo mRen-2 também foi descrita[58].

Uma redução na liberação do EDHF também pode estar envolvida na disfunção endotelial encontrada na hipertensão arterial, uma vez que a vasodilatação em SHR dependente do EDHF encontra-se diminuída[59].

Pesquisas recentes apontam para um importante papel do O_2^- na fisiopatologia da hipertensão arterial. Aumento da produção de O_2^- foi demonstrado em células endoteliais e segmentos de aorta de SHR estimulados com Ang II. No último modelo, tratamento com a enzima SOD normalizou a produção de O_2^- na aorta e a pressão arterial[38]. Na microcirculação de SHR, a diminuição do relaxamento dependente de endotélio por estimulação com a acetilcolina ocorre concomitantemente ao aumento da produção de O_2^- [35,60,61]. A utilização de técnicas que permitem a medida direta do NO nas células endoteliais e anéis de aorta de ratos hipertensos mostrou uma diminuição da liberação de NO após estimulação com o ionóforo de Ca^{2+} A23187, sendo esta diminuição corrigida pela SOD[60,62]. Esses resultados sugerem que reações entre o NO e O_2^- são importantes na diminuição da vasodilatação dependente de endotélio na hipertensão. Existem evidências de que o aumento na formação de O_2^- está associado à insuficiente interação da NOS constitutiva com a tetrahidrobiopterina[63].

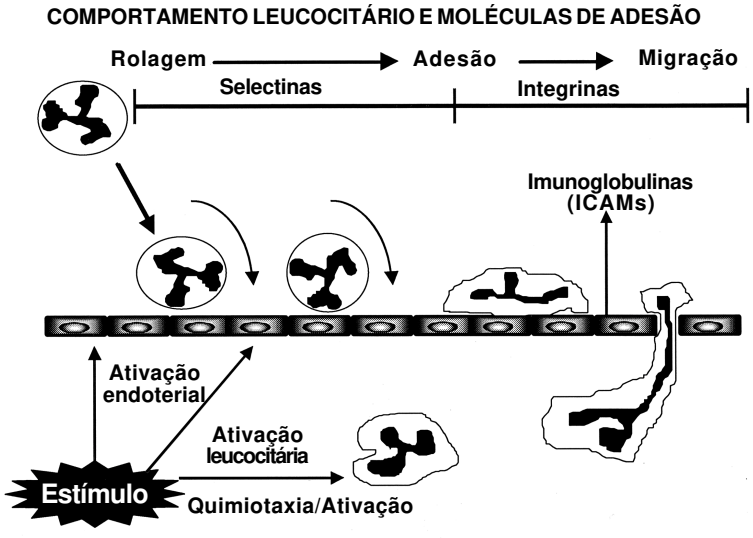


Figura 2. Esquema representativo do comportamento leucocitário.

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

Endotélio e o controle do crescimento da parede vascular

Entre os principais fatores endoteliais responsáveis pelo controle da proliferação vascular citam-se o NO, a ET-1 e a Ang II.

Óxido nítrico

O NO modula o crescimento de células musculares lisas por mecanismos dependentes e independentes de GMP cíclico[64,65]. O NO inibe o crescimento de células musculares lisas e esse efeito é mediado pela inibição de proteínas envolvidas na regulação do ciclo celular como Cdks (proteínas quinases dependentes de ciclina) e ciclinas (proteínas sem atividade enzimática, cujas concentrações variam de maneira cíclica, que ativam as Cdks), bem como pela ativação da proteína $p21^{Cip1}$ (inibidor de Cdk)[66,67] (Tabela 1).

Doadores de NO têm sido utilizados para demonstrar os efeitos antiproliferativos do NO nas células de músculo liso. Análogos da L-arginina que inibem a atividade da NOS e, conseqüentemente, a produção de NO, como o L-NAME, também têm sido utilizados para se investigar os efeitos do NO. A administração de L-NAME em ratos aumenta a pressão arterial, mas não causa hipertrofia cardíaca nem alterações significativas na estrutura vascular[68,69]. Como a inibição da NOS por si só levaria a aumento da hipertrofia vascular e cardíaca, alguns autores sugerem que o L-NAME tem efeitos antiproliferativos independentemente da sua ação inibitória sobre a NOS. Esse efeito antiproliferativo parece ser específico para o L-NAME, uma vez que não foi observado para outros inibidores como L-NMMA e aminoguanidina[70].

O NO, além de inibir a proliferação de células musculares lisas, inibe a produção de níveis basais de colágeno, inibe a divisão celular e a produção de matriz extracelular estimuladas por ET-1 e Ang II, além de estimular apoptose, efeitos estes dependentes de GMP cíclico[71,72].

Mediadores anticoagulantes	
Fatores solúveis	
Prostaciclina	Inibição da função plaquetária
EDRF(NO)	Inibição da aderência e agregação plaquetárias
TPA	Principal mediador da fibrinólise endógena
Fatores ligados à superfície	
Trombomodulina promove ativação da proteína C	Altera a especificidade do substrato que
Proteína S	Promove inativação do fator V_a e VII_a
Heparan sulfato	Cofator da antitrombina III
Ecto-ADPase	Inativa ADP e inibe a agregação plaquetária
Mediadores pró-coagulantes	
Fatores solúveis	
Fator de von Willebrand	Promove adesão plaquetária e é carregador do fator VIII
PAI-1	Inativa tPA
Fatores ligados à superfície	
Fator tecidual	Cofator do fator VII_a
Fator V_a	Promove atividade protrombinase do fator X_a

Tabela 1 – Mediadores endoteliais da hemostasia

Endotelina-1

A ET-1 é considerada um mitógeno fraco em vários tipos celulares, mas é um potente agente indutor de crescimento/mitogênese em condições específicas ou em associação com fatores de crescimento[73].

ET-1 estimula a transição da fase G_0 para G_1 no ciclo celular, aumentando a síntese de DNA. Entre os mecanismos intracelulares ativados pela ET-1 podemos citar a estimulação de várias quinases, incluindo a quinase S6 que fosforila uma das subunidades ribossomais; a proteína tirosina quinase $pp60^{c\text{-}src}$, e as proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPKs). As MAPKs são fosforiladas e ativadas pelas quinases que reconhecem MAPKs (MAPKKs), que por sua vez são ativadas por outra quinase (MAPKK K), após ativação de proteínas G como a Ras. As MAPKs podem ser agrupadas em quatro grandes subfamílias: ERK1/2 (proteína quinase regulada por sinais extracelulares), JNK/SAPK (proteínas quinases c-jun ou ativadas por estresse), p38 e proteínas quinases reguladas por c-fos. Após sua fosforilação e ativação, as MAPKs ativam vários substratos que estão envolvidos na proliferação e diferenciação celular (Figura 1), como proteínas envolvidas na ativação do processo de transcrição (Elk, TAL1, RNA polimerase) e translação (PHAS1), proteínas envolvidas no rearranjo estrutural de outras proteínas (proteínas associadas a microtúbulos), bem como proteínas que ativam enzimas secundárias (quinase S6 ribossomal, tirosina hidroxilase/fosfatase)[74-76].

A ET-1 também influencia a deposição de matriz extracelular por estimular a síntese de colágeno, por diminuir a atividade de colagenases e metaloproteinases e por regular a migração e adesão celular através da indução de moléculas de adesão[75].

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

Angiotensina II

A Ang II atua como mitógeno em células de músculo liso vascular através da ativação de várias vias de sinalização, incluindo fosfolipase C (PLC), fosfolipase A_2 (PLA_2) e fosfolipase D (PLD), bem como pela ativação de um grande número de quinases: tirosina quinases, MAPKs, quinase c-src, Janus e receptores com atividade de tirosina quinase[77].

A Ang II estimula fatores de transcrição como a proteína ativadora-1 (AP-1), ativadores de transdução de sinal e transcrição (STATs) e o fator nuclear kappa B (NFkB)[78,79], (Figura 1). Vários trabalhos demonstram que os efeitos proliferativos da Ang II são mediados pela ativação de receptores AT_1 e que a ativação de receptores AT_2 pela Ang II contribui para a inibição do crescimento celular e estimulação de apoptose, sendo um mecanismo contra-regulatório da ativação de AT_1.

Disfunção endotelial e proliferação vascular na hipertensão arterial

A proliferação e migração direcionada de células vasculares e a habilidade do sistema vascular em modificar sua geometria de acordo com as condições do microambiente (remodelamento vascular) são fatores-chave no desenvolvimento de doenças cardiovasculares como arteriosclerose, restenose após angioplastia transluminal das coronárias e hipertensão arterial.

A hipertensão arterial está associada a alterações não só na função mas também nas propriedades mecânicas e estruturais de grandes e pequenas artérias. Essas alterações podem ser observadas nas células endoteliais, células musculares lisas, matriz extracelular, até mesmo na camada adventícia e contribuem para as complicações observadas na hipertensão arterial crônica. Em artérias de grande calibre geralmente observa-se hipertrofia com aumento da rigidez de componentes do meio extracelular, enquanto que em artérias de resistência as células de músculo liso se rearranjam diminuindo o lúmen arteriolar, mas sem alterações de volume celular (remodelamento eutrófico). Em casos mais severos de hipertensão (hipertensão maligna) pode ser observado remodelamento associado a aumento de volume celular (remodelamento hipertrófico). O remodelamento vascular geralmente é acompanhado por aumento de matriz extracelular, particularmente por aumento da deposição de colágeno.

A camada endotelial atua como uma interface sinalizadora para as forças hemodinâmicas na regulação do remodelamento estrutural crônico. O estresse mecânico ativa várias vias de sinalização das quais participam canais iônicos, interação de integrinas entre células e matriz extracelular, ativação de várias tirosina quinases, produção de vários fatores de crescimento e fatores vasoativos, incluindo Ang II, ET-1 e NO. O aumento de fluxo através de pequenas artérias aumenta a produção de tecido conectivo e promove hipertrofia da camada média, através da proliferação de células endoteliais e musculares lisas. O endotélio de microvasos apresenta aumento da produção de radicais superóxido, provavelmente pela ação da xantina-oxidase, e estes podem, por sua vez, induzir/estimular a interação leucócitos-endotélio e a expressão de moléculas de adesão. A infiltração de leucócitos pelo endotélio inicia uma cascata de eventos inflamatórios envolvendo citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e metaloproteinases de matriz, como será discutido posteriormente.

Em modelos animais, antagonistas ET-1 diminuem significativamente o grau de lesão da camada neoíntima em artérias carótidas submetidas a angioplastia, o que representa um potencial terapêutico para essas drogas na prevenção do espessamento da camada íntima associado com lesões vasculares. Por sua vez, antagonistas AT_1 ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), como enalapril, aumentam a fragmentação do DNA internucleossomal (indicação de apoptose), diminuem a massa aórtica, o número de células de músculo liso e a síntese de DNA em animais hipertensos. No caso dos antagonistas AT_1, esses efeitos são bloqueados com a administração de PD123319, antagonista AT_2.

Devemos ressaltar que, enquanto os ensaios em animais experimentais oferecem informações valiosas a respeito dos mecanismos vasculares locais desses peptídeos vasoativos e de seus antagonistas, vários ensaios clínicos são necessários para testar a habilidade dessas drogas em interferir com tais mecanismos. Primeiramente, porque os efeitos dessas drogas podem variar em diferentes espécies animais; segundo porque em ensaios experimentais geralmente essas drogas são utilizadas previamente ou durante a instalação do processo de lesão vascular, o que não é o caso nos ensaios clínicos, por exemplo, após restenose por angioplastia ou no tratamento da hipertensão arterial.

Endotélio e o controle da expressão de moléculas de adesão

A aderência e a subseqüente migração de leucócitos circulantes para a camada íntima é mecanismo precoce e importante para o início e a progressão da aterogênese. Está bem estabelecido que a hipertensão é fator de risco para a doença aterosclerótica, entretanto o mecanismo preciso é ainda pouco claro. Sugere-se que o denominador comum de todos os fatores

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

de risco para aterosclerose, entre eles a hipertensão, é a estimulação da quimiotaxia e a adesão leucocitária às células endoteliais[80,81].

A adesão de leucócitos é coordenada por interações complexas entre glicoproteínas presentes na superfície dos leucócitos e seus correspondentes receptores nas células endoteliais. Muitas moléculas de adesão foram descobertas e elas podem ser subdivididas em três grupos: a família das selectinas: E- (ELAM-1), P- (GMP-140) e a L-selectina (LECCAM); o grupo das integrinas: LFA-1 e MAC-1 (CD11a/CD18 e CD11b/CD18); e a superfamília das imunoglobulinas (ICAM-1 e VCAM) (ver tabela 1). A interação inicial entre leucócito e endotélio é de baixa afinidade e se manifesta como comportamento de rolar dos leucócitos. As selectinas são a família de moléculas que mediam esse comportamento. A L-selectina está normalmente expressa em muitos leucócitos circulantes enquanto seu ligante somente está presente no endotélio ativado. L-selectina deve ser destacada da superfície do leucócito ativado para que se possa passar para a etapa seguinte que é a de aderir firmemente (ficar estacionário) ao endotélio (etapa importante para o processo de transmigração endotelial; figura 2). Na etapa de aderência são expressas na superfície do leucócito as β2 integrinas (CD11a, CD11b, CD11c que se ligam ao CD18) que interagem com as moléculas da superfamília das imunoglobulinas (ICAM-1 e VCAM-1)[83,84].

Quando o endotélio é ativado em resposta a doenças inflamatórias, agudas ou crônicas, por citocinas e no desenvolvimento das lesões ateroscleróticas, a expressão dessas moléculas aumenta marcadamente. Isoformas solúveis dessas moléculas estão presentes na circulação e tem sido demonstrado que estão aumentadas em várias doenças, entre elas a hipertensão. O aparecimento dessas moléculas no plasma pode ser resultado da ruptura de sua ligação à superfície endotelial. Como a expressão dessas moléculas está sujeita a controle rigoroso, pois migração exagerada pode ser danosa, o nível aumentado das formas solúveis pode refletir inflamação/ativação endotelial e aumento da expressão na superfície celular[85,86].

Controle da expressão de moléculas de adesão na hipertensão arterial

Demonstrou-se recentemente que na progressão do dano vascular na hipertensão essencial, renovascular e na hipertensão maligna há aumento dos níveis circulantes de P- selectina, e em menor extensão E-selectina, enquanto os níveis de VCAM-1 somente estão aumentados no dano vascular severo e agudo incluindo a hipertensão maligna[87]. Certos autores têm proposto que tanto as selectinas quanto as ICAMs podem ser indicadores de dano vascular na hipertensão[88,89].

Um dos possíveis mecanismos que tem sido proposto para explicar o aumento da adesividade do endotélio na hipertensão é a força de cisalhamento. Entretanto, outros fatores podem também contribuir, como a Ang II e a ET-1, que aumentam a expressão de moléculas de adesão na hipertensão. Por outro lado, o NO liberado das células endoteliais pode diminuir a expressão de moléculas de adesão, provavelmente inibindo a atividade do IkB (inibidor do NFkB), que é potente ativador de VCAM-1, MCP-1 e MCSF. O estresse oxidativo pode, por fosforilação do IkB, liberar o NFkB e assim aumentar a expressão dessas moléculas. Portanto, tem-se o controle da expressão de moléculas de adesão pelo sistema NO/ROS. Desequilíbrio desse sistema, por diminuição da NOS ou aumento de ROS, pode contribuir para o aumento da expressão de moléculas de adesão como ocorre na hipertensão[90].

Endotélio e o controle da permeabilidade a macromoléculas

A manutenção da função de barreira do endotélio vascular é crítica para a homeostasia e essa função pode ser comprometida por mediadores inflamatórios, citocinas ou oxidantes[91-94]. Além disso, aumento da permeabilidade a fluidos e a macromoléculas ocorre também pelo aumento da pressão intravascular encontrado na hipertensão arterial. Ao lado da expressão e secreção de fatores de crescimento e envolvimento na migração aumentada de células na parede vascular, esse é outro mecanismo pelo qual alteração da função endotelial contribui para a proliferação do músculo liso e formação da matriz extracelular.

Alteração da permeabilidade da camada endotelial na hipertensão, diabetes e/ou hiperlipidemia causa aumento do fluxo de substâncias da circulação para a parede vascular; entre essas se destaca a LDL que tem papel importante na aterogênese, da qual a hipertensão é um dos principais fatores de risco. Nas fases iniciais da hipertensão tem se demonstrado também aumento do transporte de albumina; isso parece ser devido à diminuição da função endotelial que provoca o aumento de permeabilidade, provavelmente por alteração do citoesqueleto endotelial. Sugeriu-se ainda existir correlação entre microalbuminuria e disfunção endotelial na hipertensão essencial. Entretanto, isso parece pouco provável pois a perda glomerular de albumina é devida a alterações da expressão da matriz de lâmina basal.

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

É possível que a disfunção endotelial na hipertensão essencial contribua indiretamente para a microalbuminúria por alterar a expressão de matriz no endotélio alterado[85]. Além disso, o NO pode, via GMPc, diminuir a permeabilidade vascular por diminuir os níveis de Ca^{2+} necessários para que ocorra a saída de material intravascular para o interstício. Alterações endoteliais que comprometem o sistema do NO podem provocar ou contribuir para o aumento de permeabilidade a macromoléculas na hipertensão[95].

Endotélio e o controle da agregação plaquetária

Em condições normais, o endotélio forma uma superfície não trombogênica que impede a aderência de plaquetas e de outras células sanguíneas, bem como a ativação da cascata da coagulação. Essa propriedade de tromborresistência não é ainda completamente compreendida. Atualmente uma série de fatores coagulantes, fibrinolíticos e antiplaquetários são responsabilizados por essa propriedade. O endotélio está em estreito e constante contato com agentes gerados na corrente circulatória que podem colocar em risco a integridade dos vasos sanguíneos e a homeostasia dos constituintes sanguíneos. Está se tornando cada vez mais claro e aceito o conceito de que o endotélio representa mecanismo de defesa potente contra esses agentes e para isso expressa uma série de moléculas, constituindo-se essa em uma das suas principais funções como vasoprotetor e tromborresistente. Algumas dessas moléculas são expressas constitutivamente, enquanto outras são produzidas em resposta a estímulos. Algumas são expressas na superfície endotelial e outras são liberadas.

Entre as moléculas importantes fisiologicamente para suprimir a ativação plaquetária e a interação plaqueta-parede vascular encontram-se a ecto-ADPase, que é expressa na superfície endotelial, a prostaciclina (PGI_2) e o NO, que são secretados e agem de forma parácrina. O endotélio normal é capaz de manter nível basal constante de PGI_2, enquanto a produção basal de NO ainda não está clara. Os estímulos que mantém a síntese de PGI_2 e NO constitutivamente são muitos, incluindo trombina, histamina, força de cisalhamento e mediadores lipídicos. A atividade ADPásica da superfície endotelial conferida pela ecto-ADPase é importante na degradação de ADP proveniente da agregação plaquetária, o que indica que essa enzima pode ter papel fisiológico importante limitando a extensão da agregação plaquetária.

Entre as moléculas envolvidas no controle da coagulação incluem-se a trombomodulina, moléculas semelhantes à heparina, fator de von Willebrand, proteína S e inibidor do fator tecidual, todas elas sintetizadas pelo endotélio e presentes na superfície endotelial. Além disso, o endotélio é o principal sítio de síntese e secreção do ativador do plasminogênio tecidual (tPA) após estímulos como trombina, força de cisalhamento entre outros, e que promove a fibrinólise. Para controlar a atividade do tPA o endotélio produz ainda o inibidor da atividade tPA (ver tabela 2 e para maiores detalhes[93].

Tabela 2 – Moléculas de adesão leucócito-endotélio

Molécula de adesão (no endotélio)	Família	Receptor leococitário	Família	Célula
E-selectina (ELAM-1)	Selectina	Sid-Le^X Glicoproteína	Oligossacarídios	Neutrófilos Célula T Monócitos
P-selectina (GMP-140)	Selectina	Sidil-Le^X Glicoproteína	Oligossacarídios	Neutrófilos Monócitos
ICAM-1	Imunoglobulina	LFA-1/MAC-1	β_2 intregrina	Todos os leucócitos
VCAM-1	Imunoglobulina	VLA-4	β_1 intregrina	Linfócitos Monócitos Basófilos Eosinófilos
LAM-1 ligante(s) (GliCam-1; CD 34)	Glicoproteínas semelhantes a mucina	L-selectina (LAM-1)	Selectina	Neutrófilos Linfócitos Monócitos

Moléculas de adesão leucocitária.

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

Disfunção endotelial e controle da agregação plaquetária na hipertensão arterial

Danos ou disfunção endotelial tem papel fundamental nas desordens trombóticas. Perda das propriedades protetoras associada à expressão de moléculas procoagulantes ou protrombóticas na matriz subendotelial e/ou ao endotélio mal funcionante desloca o equilíbrio hemostático para trombose[96-98].

As manifestações clínicas e patológicas de desordens vasculares trombóticas após dano vascular diferem com o vaso sanguíneo afetado, tipo de dano, fluxo sanguíneo e força de cisalhamento. Nas desordens arteriais trombóticas, as artérias de tamanho médio são agredidas cronicamente por lípides da dieta, tabagismo, hipertensão, diabetes melito e agentes virais e imunológicos. Há evidências crescentes mostrando que na fase inicial a célula endotelial responde a agressões acelerando a produção de substâncias protetoras. Entretanto, se a agressão é crônica ou severa, há dano endotelial e suas propriedades protetoras são prejudicadas. Além disso, a disfunção endotelial pode induzir a atividade procoagulante. Interações entre lipoproteínas, plaquetas e monócitos e as células da parede vascular e as proteínas levam a alterações complexas que provocam aterosclerose, hiperplasia da íntima e trombose aguda.

Concluindo, as células endoteliais produzem uma série de moléculas capazes de inibir a reatividade das plaquetas e a coagulação sanguínea, de modular a fibrinólise e de estimular a tromborresistência. Ativação crônica e severa das células endoteliais pode resultar em diminuição da produção dessas moléculas protetoras com conseqüente expressão de moléculas protrombóticas e proinflamatórias.[93,96,97]

Abstract

Arterial hypertension: endothelium and multiples functions

The healthy endothelium normally displays anticoagulant, vasodilatory and anti-inflammatory activities that play a central role in homeostasis. Dysfunction of the endothelium is a common feature of various cardiovascular diseases such as arterial hypertension. A normal endothelium protects against the development of vascular lesions by maintaining vasodilation and inhibiting platelet aggregation, leukocyte adhesion and proliferation of vascular smooth muscle cells. This can be achieved by the release of EDRFs (**E**ndotelium-**D**erived **R**elaxing **F**actors) such as nitric oxide, prostaciclin and endothelium-derived hyperpolarizing factor. The endothelium also produces contractile factors, the so called EDCFs, the main compounds being prostaglandin H_2, thormboxane A_2, the endothelins and superoxide anions. Endothelium dysfunction in hypertension can 1) lead to decreased generation of NO/increase of reactive oxygen species, thereby diminishing vasodilation and increasing vascular tone, 2) contribute to an increase in cell permeability leading to intimal edema, 3) increase the expression of adhesion molecules and as a consequence the adherence of leukocytes to the vessel wall, 4) accelerate intravascular blood coagulation, 5) increase the proliferation of smooth muscle cells. From the above-mentioned mechanisms it is evident that the endothelium plays a central role in hypertension. Alterations in cell permeability, adhesion of leukocytes, proliferation of smooth muscle cells, coagulation and an imbalance in the EDRFs/EDCFs release seem to be important in this disease.

Keywords: Arterial hypertensiom; Endothelium; Endothelial functions.

Rev Bras Hipertens 1: 76-88, 2001

Referências

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 299: 373-6, 1980.
2. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 84: 9265-9, 1987.
3. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327: 524-6, 1987.
4. Furchgott RF. Studies on relaxation of rabbit aorta by sodium nitrite. The basis for the proposal that acid-activatable inhibitory factor from bovine retractor penis factor is inorganic nitrite and endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide. In: Vanhoutte PM (ed.). *Vasodilation.* New Yor, Raven, 401-4, 1988.

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

5. Myers PR, Guerra JR, Harrisson DG. Release of NO and EDRF from cultured endothelial cells. *Am J Physiol* 256: H1030-H1037, 1989.

6. Cowan CL, Cohen RA. Two mechanisms mediate relaxation by bradykinin of pig coronary artery: NO-dependent and independent responses. *Am J Physiol* 261: H830-H835, 1991.

7. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmaco Rev* 43: 109-42, 1991.

8. Huang PL, Huang Z, Mashino H, Block KD, Moskowitz MA, Bevan JA, Fishman MC. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature* 377: 239-42, 1995.

9. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 333: 664-6, 1988.

10. Mayer B, Andrew P. Nitric oxide synthase: catalytic function and progress towards selective inhibition. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 358: 127-33, 1998.

11. Fleming I, Busse R Signal transduction of eNOS activation. *Cardiovasc Res* 43: 532-41, 1999.

12. Rapoport RM, Murad F. Agonist-induced endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMP. *Circ Res* 52: 352-7, 1983.

13. Lincoln TM, Komalavilas P, Cornwell TL. Pleiotropic regulation of vascular smooth muscle tone by cyclic GMP-dependent protein kinase. *Hypertension* 23: 1141-7, 1994.

14. Bolotina BM, Najibi S, Palacino JJ, Pagano PG, Cohen RA. Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle. *Nature* 368: 850-3, 1994.

15. Nagao T, Vanhoutte PM. Characterization of endothelium-dependent relaxations resistant to nitro-L-arginine in the porcine coronary artery. *Br J Pharmacol* 107: 1102-7, 1992.

16. Garland CJ, McPherson GA. Evidence that nitric oxide does not mediate the hyperpolarization and relaxation to acetylcholine in the rat small mesentery artery. *Br J Pharmacol* 105: 429-35, 1992.

17. Félétou M, Vanhoutte PM. Endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 23: 1082-90, 1996.

18. Mombouli JM, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarizing factor(s): updating the unknown. *Trends Pharmacol Sci* 18: 252-6, 1997.

19. Taylor SG, Southerton JS, Weston AH, Baker JRJ. Endothelium-dependent effects of acetylcholine in rat aorta: a comparison with sodium nitroprusside and cromakalin. *Br J Pharmacol* 94: 853-63, 1988.

20. Mombouli JV, Illiano S, Nagao T, Vanhoutte PM. The potetiation of bradykinin-induced relaxations by perindoprilat in canine coronary arteries involves both nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Circ Res* 71: 137-44, 1992.

21. Garcia-Pascual A, Labadia A, Jimenez E, Costa G. Endothelium-dependent relaxation to acetylcholine in bovine oviductal arteries: mediation by nitric oxide and changes in apamin-sensitive K^+ conductance. *Br J Pharmacol* 115: 1221-30, 1995.

22. Urakami-Harasawa L, Shimokava H, Nakashima M, Egashira K, Takeshita A. Importance of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human arteries. *J Clin Invest* 100: 2793-9, 1997.

23. Vanhoutte PM. *Endothelium-derived hyperpolarizing factor.* The Netherlands, Harwood Academic Publishers, 1-305, 1999.

24. Popp R, Bauersachs, Sauer E, Hecker M, Fleming I, Busse R. The cytochrome P450 monooxygenase pathway and nitric oxide-independent relaxations. In: Vanhoutte PM (ed.). *Endothelium-derived hyperpolarizing factor.* The Netherlands, Harwood Academic Publishers, 65-71, 1999.

25. Randall MD, Alexander SPH, Bennett T, Boyd EA, Fry JR, Gardiner SM, Kemp PA, Mcculloch AI, Kendall DA. An endogenous cannabinoid as an endothelium-derived vasorelaxant. *Biochem Biophys Res Commun* 229: 114-20, 1996.

26. Randall MD, Kendall DA. Involvement of a cannabinoid in endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated coronary vasorelaxation. *Eur J Pharmacol* 335: 205-9, 1997.

27. Randall MD, Mcculloch AI, Kendall DA. Comparative pharmacology of endothelium-derived hyperpolarizing factor and anandamide in rat isolated mesentery. *Eur J Pharmacol* 333: 191-7, 1997.

28. Di Marzo V, Fontana A, Cadas H, Schinelli S, Cimino G, Schwartz JC, Piomelli D. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. *Nature* 372: 686-91, 1994.

29. Matoba T, Shimokawa H, Nakashima M, Hirakawa Y, Mukai Y, Hirano K, Kanaide H, Takeshita A Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in mice. *J Clin Invest* 106: 1521-30, 2000.

30. Vanhoutte PM, Félétou M. Existence of multiple endothelium-derived hyperpolarizing factor(s)?. In: Vanhoutte PM (ed.). *Endothelium-derived hyperpolarizing factor.* The Netherlands, Harwood Academic Publishers, 303-5, 1999.

31. Moncada S, Vane JR. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A_2 and prostacyclin. *Pharmacol Rev* 30: 293-331, 1979.

32. Mombouli J-M, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol* 31: 61-74, 1999.

33. McIntyre M, Bohr DF, Dominiczak AF. Endothelial function in hypertension. The role of superoxide anion. *Hypertension* 34: 539-45, 1999.

34. Beckman JS, Chen J, Ischiropoulos H, Crow JP. Oxicidative chemistry of peroxynitrite. In: Packer L (ed.). *Methods of enzymology*. San Diego, Academic Press Inc, 229-40, 1994.

35. Rubany GM, Vanhoutte PM Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 250: H822-H827, 1986.

36. Auch-Schwelk W, Katusic ZS, Vanhoutte PM. Contractions to oxygen-derived free radical are augmented in aorta of the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 13: 859-64, 1989.

37. Cosentino F, Sill JC, Katusic ZS. Role of superoxide anions in the mediation of endothelium-dependent contractions. *Hypertension* 23: 229-35, 1994.

38. Kojda G, Harrison D. Interations between NO and reactive oxygen species:

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc Res* 43: 562-71, 1999.

39. Rubanyi GM, Polokoff MA. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev* 46: 328-415, 1994.

40. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332: 411-5, 1988.

41. Fortes ZB, DE Nucci G, Garcia-Leme J. Effects of endothelin-1 on arterioles and venules in vivo. *J Cardiovasc Pharmacol* 13: 200-1, 1989.

42. Kurihara Y, Kurihara H, Suzuki H, Kodama T, Maemura K, Nagai R, Oda H, Kuwaki T, Cao WH, Kamada N. Elevated blood pressure and craniofacial abnormalities in mice deficient in endothelin-1. *Nature* 368: 703-10, 1994.

43. Krieger EM, Santos RAS. Angiotensinas. Aspectos fisiológicos. *Hipertensão* 1(1): 7-10, 1998.

44. Wood AJJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *Drug Therapy* 334: 1649-54, 1996.

45. Carvalho, MHC, Scivoletto R, Fortes ZB, Nigro D, Cordellini S. Reactivity of aorta and mesenteric microvessels to drugs in spontaneously hypertensive rats: role of the endothelium. *J Hypertens* 5: 377-82, 1987.

46. Vanhoutte PM, Boulanger CM. Endothelium-dependent responses in hypertension. *Hypertens Res* 18: 87-9, 1995.

47. Fortes ZB, Nigro D, Scivoletto R, Carvalho MHC. Indirect evidence for an endothelium-derived contracting factor released in arterioles of deoxycorticosterone acetate salt hypertensive rats. *J Hypertens* 8: 1043-8, 1990.

48. Fortes ZB, Costa SG, Nigro D, Scivoletto R, Oliveira MA, Carvalho MHC. Effect of indomethacin on the microvessel reactivity of two-kidney one-clip hypertensive rats. *Arch Int Pharmac* 316: 75-89, 1992.

49. Ge T, Hugues H, Junquero DC, Wu KK, Vanhoutte PM, Boulanger CM. Endothelium-dependent contractions are associated with both augmented expression of prostaglandin H synthase-1 and hypersensitivity to prostaglandin H_2 in the SHR aorta. *Circ Res* 76: 1003-10, 1995.

50. Côrtes SF, Andriantsitohaina R, Stoclet JC. Alterations of cyclo-oxygenase products and NO in responses to angiotensin II of resistance arteries from the spontaneously hypertensive rat. *Br J Pharmacol* 119: 1635-41, 1996.

51. Lüscher TF, Raij L, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent responses in normotensives and hypertensives Dahl-rats. *Hypertension* 9: 157-63, 1987.

52. Hayakawa H, Raij L. Nitric oxide synthase activity and renal injury in genetic hypertension. *Hypertension* 31: 266-70, 1998.

53. Hayakawa H, Raij L. The link among nitric oxide synthase activity, endothelial function and aortic and ventricular hypertrophy in hypertension. *Hypertension* 29: 235-41, 1997.

54. Qiu HY, Henrion D, Benessiano J, Heymes C, Tournier B, Lévy BI. Decreased flow-induced dilation and increased production of cGMP in spontaneouly hypertensive rats. *Hypertension* 32: 1098-103, 1998.

55. Dantas APV, Franco MCP, Fortes ZB, Scivoletto R, Nigro D, Carvalho MHC. Estrogen, but not progesterone or luteinizing hormone, modulates the generation of vasoconstrictor prostanoids in microvessels of spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 18(4): S212, 2000.

56. Bauersachs J, Bouloumié A, Mülsch A. Vasodilator dysfunction in aged spontaneously hypertensive rats: changes in NO synthase III and soluble guanylyl cyclase expression, and, in superoxide anion production. *Cardiovasc Res* 37: 772-9, 1998.

57. Kojda G, Kottenberg K, Hacker A, Noack E. Alterations of the vascular and the myocardial soluble guanylate cyclase/cGMP-system induced by long-term hypertension in rats. *Pharm Acta Helv* 73: 27-35, 1998.

58. Jacke K, Witte K, Huser L, Behrends S Lemmer B. Contribution of the renin-angiotensin system to subsensitivity of soluble guanylyl cyclase in TGR(mREN2)27 rats. *Eur J Pharmacol* 403: 27-35, 2000.

59. Fujii K, Tominaga M, Ohmori S, Kobayashi K, Koga T, Takata Y, Fujishima M. Decreased endothelium-dependent hyperpolarization to acetylcholine in smooth muscle of mesenteric artery of spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* 70: 660-9, 1992.

60. Tschudi MR, Mesaros S, Lüscher TF, Malinski T. Direct in situ measurement of nitric oxide in mesenteric resistence arteries. Increased decomposition by superoxide in hypertension. *Hypertension* 27: 32-5, 1996.

61. Jameson M, Dai FX, Lücsher TF, Skopec J, Diederich A, Diederich D. Endothelium-derived contracting factors in resistance arteries of young spontaneously hypertensive rats before development of overt hypertension. *Hypertension* 21: 280-8, 1993.

62. Grunfeld S, Hamilton CA, Mesaros S. Role of superoxide in depressed nitric oxide production by the endothelium of genetically hypertensive rats. *Hypertension* 26: 854-7, 1995.

63. Lüscher TF. Tetrahydrobiopterin alters superoxide and nitric oxide release in prehypertensive rats. *J Clin Invest* 101: 1530-7, 1998.

64. Garg UC, Hassid A. Inhibition of rat mesangial cell mitogenesis by nitric oxide generating vasodilators. *Am J Physiol* 257(1 pt 2): F60-6, 1989.

65. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 83(5): 1774-7, 1989.

66. Guo K, Andres V, Walsh K. Nitric oxide-induced downregulation od Cdk2 activity and cyclin A gene transcription in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 257(1 pt 2): 2066-72, 1998.

67. Ishida A, Sasaguri T, Kosaka C, Nojima H, Ogata J. Induction of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21(Sdi1/Cip1/Waf1)) by nitric oxide generating vasodilator in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 272(15): 10050-7, 1997.

68. Moncada S, Higgis A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 329(27): 2002-12, 1993.

69. Deng LY, Thibault G, Schiffrin EL. Effect of hypertension induced by nitric

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

oxide synthase inhibition on structure and function of resistance arteries in the rat. *Clin Exp Hypertens* 15(3): 527-37, 1993.

70. El Mabrouk M, Singh A, Touyz RM, Schiffrin EL. Antiproliferative effect of L-NAME on rat smooth muscle cells. *Life Sc* 67: 1613-23, 2000.

71. Rizvi MA, Myers PR. Nitric oxide modulates basal and endothelin-1-induced coronary artery vascular smooth muscle cell proliferation and collagen levels. *J Mol Cell Cardiol* 29(7): 1779-89, 1997.

72. Pollman MJ, Yamada T, Horiuchi M, Gibbons GH. Vasoactive substances regulate vascular smooth muscle cell apoptosis. Countervailing influences of nitric oxide and angiotensin II. *Circ Res* 79(4): 748-56, 1996.

73. Hafizi S, Allen SP Goodwin AT, Chester AH, Yacoub MH. Endothelin-1 stimulates proliferation of human coronary smooth muscle cells via the ETA receptor and is co-mitogenic with growth factors. *Atherosclerosis* 146(2): 351-9, 1999.

74. Schieffer B, Drexler H, Ling BN, Marrero MB. G-protein-coupled receptors control vascular smooth muscle cell proliferation via pp60c-src and p21ras. *Am J Physiol* 272 (6 Pt 1): C2019-30, 1997.

75. Schiffrin EL, Touyz RM. Vascular biology of endothelins. *J Cardiovasc Pharmacol* 32 (Suppl 3): S2-13, 1998.

76. Douglas AS, Ohlstein EH. Signal transduction mechanisms mediating the vascular actions of endothelin. *J Vasc Res* 34: 152-64, 1997.

77. Freeman EJ. The angiotensin II-induced growth of vascular smooth muscle cells involves a phospholipase D-mediated signalling mechanism. *Arch Biochem Biophy* 374(2): 363-70, 2000.

78. Brasier AR, Jamaluddin M, Han Y, Patterson C, Runge MS.Angiotensin II induces gene transcription through cell-type-dependent effects on the nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) transcription factor. *Mol Cell Biochem* 212(1-2): 155-69, 2000.

79. Haendeler J, Berk BC. Angiotensin II-mediated siganl transduction. Importsant role of tyrosine kinases. *Reg Pept* 95(1-3): 1-7, 2000.

80. De Caterina R, Basta G Dell'Omo G et al. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 as a biohumoral correlate of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 2646-54, 1997.

81. Sullivan GW, Sarembock IJ, Linden J. The role of inflammation in vascular diseases. *J Leuc Biol* 67: 591-602, 2000.

82. Libby P, Aikama M, Kinlay S, Selwin A, Gawz P. Lipid lowering improves endothelium functions. *Int J Cardiol* 74: S3-70, 2000.

83. Henricks PAJ, Nijkamp FP. Pharmacological modulation of cell adhesion molecules. *Eur J Pharmacol* 344: 1-13, 1998.

84. Panés J, Perry M, Granger DN. Leukocyte-endothelial cell adhesion: avenues for therapeutic intervention. *Brit J Pharmacol* 126: 537-50, 1999.

85. Haller H. Hypertension, the endothelium and the pathogenesis of chronic vascular disease. *Kid Blood Press Res* 19: 166-71, 1996.

86. Verhaar MC, Beutler JJ, Gaillard CA et al. Progressive vascular damage in hypertension is associated with increased levels of circulating r-selectin. *J Hypertens* 16: 45-50, 1998.

87. DeSouza CA, Dengel DR, Macko RF et al. Elevated levels of circulating cell adhesion molecules in uncomplicated essential hypertension. *Am J Hypertens* 10: 1335-41, 1997.

88. Gearing AJH, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunology Today* 14: 506-12, 1993.

89. Komatsu S, Panes J, Russel JM, et al. effects of chronic arterial hypertension on constitutive and induced adhesion molecule-1 expression in vivo. *Hypertension*, 29: 683-89, 1997.

90. McQuaid M, Keenan AK. Endothelial barrier dysfunction and oxidative stress: roles for nitric oxide? *Exp Phys* 82: 369-76, 1997.

91. Neal CR, Michel CC. Opening in frog microvascular endothelium induced by high intravascular pressures. *J Phys* 492: 39-52, 1996.

92. Wu KK, Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Ann Rev Med* 47: 315-31, 1996.

93. Chien S, Fan F, Lee MM, Handley, DA. Effects of arterial pressure on endothelial transport of macromolecules. *Biorheology* 21: 631-41, 1984.

94. Kurose I, Kubes P, Wolf R et al. Inhibition of nitric oxide production. Mechanism of vascular albumin leakage. *Circ Res* 73: 164-71, 1993.

95. Lip GYH, Beevers DG. Abnormalities of rheology and coagulation in hypertension. *J Hum Hypertens* 8: 693-701, 1994.

96. Lee AJ. The role of rheology and hemostatic factor in hypertension. *J Hum Hypertens* 11: 767-76, 1997.

97. Lip GYH. Target organ damage and the prothrombotic state in hypertension. *Hypertension* 36: 975-77, 2000.

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E FISIOLOGIA ANIMAL
PROGRAMA DE PÓS - GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL TROPICAL

ULTRASSONOGRAFIA DOPPLER PARA PARÂMETROS FLUXOMÉTRICOS DA ARTÉRIA UTERINA MÉDIA DE CADELAS EM ESTÁGIOS FISIOLÓGICOS E PATOLÓGICO (PIOMETRA).

MARIA ALBELINE SILVA DE LACERDA

Recife
2015

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

MARIA ALBELINE SILVA DE LACERDA

ULTRASSONOGRAFIA DOPPLER PARA PARÂMETROS FLUXOMÉTRICOS DA ARTÉRIA UTERINA MÉDIA DE CADELAS EM ESTÁGIOS FISIOLÓGICOS E PATOLÓGICO (PIOMETRA)

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Ciência Animal Tropical, da UFRPE, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal Tropical.

Orientadora: Profª Drª Aurea Wischral

Recife

2015

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

ULTRASSONOGRAFIA DOPPLER PARA PARÂMETROS FLUXOMÉTRICOS DA ARTÉRIA UTERINA MÉDIA DE CADELAS EM ESTÁGIOS FISIOLÓGICOS E PATOLÓGICO (PIOMETRA)

"Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal Tropical, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal Tropical, outorgado pela Universidade Federal Rural de Pernambuco, à disposição na Biblioteca Central desta universidade. A transcrição ou utilização de trechos deste trabalho é permitida, desde que respeitadas às normas de ética científica"

_____

Maria Albeline Silva de Lacerda

Data de aprovação: 26/02/2015

_____

Profª DrªAurea Wischral
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Orientadora

_____

Prof. Dr. Fabiano Séllos Costa
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Avaliador

_____

Profª. Drª. Jacinta Eufrásia Brito Leite
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Avaliadora

_____

Profª. Drª. Marleyne José Afonso Accioly Lins Amorim
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Avaliadora

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

"Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota".

(Madre Teresa de Calcuta).

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

Dedicatória

A Dona Irene, minha saudosa e muito amada amiga.

Maravilhosa mulher abnegada, dedicada, amorosa e acima de tudo mãe.

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, pois sem ele nada é possível.
Meus filhos e marido. Lacerda Grande Homem que mudou seus conceitos para me ajudar a crescer.
A meus pais. Pessoas simples, mas que fizeram da simplicidade a maior lição para seus filhos. Para Dona Irene meu tesouro, que vai ficar para sempre no meu coração.
A minha orientadora Professora Aurea Wischral. Tive a grande sorte em tê-la como orientadora, pela pessoa maravilhosa que ela é e pelo muito que contribuiu para a minha evolução acadêmica.
Ao professor Pierre pela construção das análises estatísticas deste experimento;
A professora Jacinta. Por sempre acreditar em mim;
A todos do Centro de Vigilância Ambiental do Recife, onde foi realizado grande parte do experimento;
Ao Seu Chico e Maria do Carmo, donos do canil Hilary in Cia;
Aos meus amigos Débora Navarro; Júlio Cesar; Telga; Thamires; Adalberto; Salomé;
Aos companheiros de pós graduação Suzana, Sandrinha, Diogo, André Mariano, Victor, Maria do Carmo, Jamilly.
À técnica e amiga Joana D'arc, pela ajuda preciosa com o processamento das lâminas.

A UFRPE instituição á qual pertenço pelo acolhimento e o apoio estrutural na realização desse trabalho.
À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES – pelo apoio financeiro, viabilizando a realização deste estudo.

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Figuras	viii
Lista de Tabelas	ix
Lista de Abreviaturas e Siglas	x
Resumo	xi
Abstract	xii
1. Introdução	13
2. Revisão de Literatura	14
2.1 Anatomia da vascularização uterine	14
2.2 Fisiologia da reprodução	14
2.3 Fases do ciclo reprodutivo	15
2.3.1 Proestro	15
2.3.2 Estro	15
2.3.3 Diestro	15
2.3.4 Anestro	16
2.4 Fisiopatologia da piometra	16
2.5 Ultrassonografia modo B	16
2.5.1 Efeito Doppler	17
2.5.2 Ultrassonografia Doppler Uterina	19
2.5.3 Anatomia ultrassonográfica das artérias uterinas	19
2.5.4 Doppler triplex	20
3. Objetivos	21
3.1 Geral	21
3.2 Específicos	21
4. Referências	22
5. Experimento	28
6. Conclusões	41
Apêndice A	42
Apêndice B	43
Anexo	45

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

LISTA DE FIGURAS

Pág.

FIGURA 1 Imagens de ultrassonografia Doppler espectral de artéria uterina média de cadelas. A- Animal em diestro normal. B- Animal com piometra, onde se observa um menor IP e IR e maior frequência cardíaca 39

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

LISTA DE TABELAS

		Pág.
TABELA 1	Média e desvio padrão das medidas fluxométricas da artéria uterina média em cadelas de acordo com a fase do ciclo estral	39
TABELA 2	Média e desvio padrão das medidas fluxométricas da artéria uterina média em cadelas com e sem piometra	40

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

bpm – batimentos por minuto

CEUA - Comissão de Ética para Uso de Animais

cm/s – centímetro /segundo

CVA- Centro de Vigilância Ambiental

HEC – Hiperplasia Endometrial Cística

HR – Frequência Cardíaca

IP – Índice de Pulsatilidade

IR – Índice de Resistividade

LH - Hormônio Luteinizante

Modo-B – Modo Brilho

UFRPE – Universidade Federal Rural de Pernambuco

PS - Velocidade de Pico Sistólico

ED – Velocidade Diastólica Final

S/D – Relação Sístole/ Diástole

TAMAX – velocidade máxima média do ciclo

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

RESUMO

LACERDA M.A.S. **Ultrassonografia Doppler para Obtenção de Parâmetros Fluxométricos da Artéria Uterina Média de Cadelas em Estágios Fisiológicos e Patológico (Piometra)** 2015 46f (dissertação de mestrado) Universidade Federal Rural de Pernambuco - Recife - Pernambuco 2015.

A hemodinâmica das artérias uterinas e o adequado suprimento sanguíneo são importantes para a fisiologia úterina. Assim, objetivou-se estabelecer relações da condição fisiológica (em diferentes fases do ciclo estral) e patológica (piometra) com os parâmetros hemodinâmicos obtidos pela ultrassonografia Doppler colorido e pulsado, em artérias uterinas médias de cadelas. Foram utilizadas 56 cadelas, divididas em fases do ciclo estral: proestro (n=7), estro (n=5), diestro (n=19) e anestro (n=13); e piometra (n=12). Para o exame ultrassonográfico foi utilizado equipamento portátil (M5, Mindray), com sonda convexa (4–8 MHz), para medir automaticamente os índices de pulsatilidade (IP), resistividade (IR), relação sístole/diástole (S/D), velocidades final diastólica (ED), do pico sistólico (PS) e Velocidade Máxima Média do Ciclo (TAMAX), além da frequência cardíaca (HR). O útero foi identificado na avaliação modo-B e, em seguida acionado o modo Doppler, com ângulo de insonação ≤60º. Os resultados fluxométricos não mostraram diferenças entre as fases do ciclo estral. Porém, quando comparados animais em diestro saudável com os apresentando piometra, maiores médias (P<0,05) de IP (8,54±5,92) e IR (1,00±0,11) ocorreram nos saudáveis comparados aos com piometra (IP = 4,49±2,51 e IR = 0,89±0,13). Também foi observada maior média de TAMAX nos com piometra (6,09±15,09 cm/s) comparada aos saudáveis (2,72±1,94 cm/s). Com relação ao PS, foi observada uma tendência (P=0,07) de maior média nos com piometra (29,8±15,35 cm/s) comparados aos saudáveis na fase de diestro (23,08±8,61 cm/s). Os outros parâmetros não mostraram diferença entre os grupos. Conclui-se que as fases do ciclo estral não interferem nos parâmetros hemodinâmicos estudados. Por outro lado, a artéria uterina média apresenta aumento da velocidade de fluxo sanguíneo e diminuição da resistência vascular associada à piometra.

Palavras chave: Hemodinâmica, Canino, Reprodução, Parâmetros Fluxométricos, patologia.

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

ABSTRACT

LACERDA M.A.S. **Doppler ultrasound for uterine flowmetry standardization in bitches during physiological stages and pyometra**. 2015 46f (dissertação de mestrado) Universidade Federal Rural de Pernambuco - Recife - Pernambuco 2015.

The hemodynamic of uterine arteries and the adequate blood supply are important to the uterine physiology. The aim of this study was to determine patterns of flowmetry of uterine arteries using Doppler ultrasonography, in physiologic conditions (estrous cycle) and pathologic (pyometra). The animals (n=56) were distributed in heterogenic samples of each phase of estrous cycle (proestrous – n=7, estrous – n=5, dietrous – n= 19 and anestrous – n=13) or pyometra (n=12). All studied animals were submitted to ultrasound mode B exam, and media uterine artery was identified using Doppler tools. The pulsativity (IP), resistivity (IR) and systole/diastole (S/D) indexes and diastolic end (ED), systolic pick (PS), TAMAX, and heart rhythm (HR) were automatically determined by the ultrasound machine. The results showed that there is no significant difference between analyzed parameters and estrous cycle phases. However, comparing healthy animals in diestrus with pyometra, higher averages ($P < 0.05$) of IP (8.54 ± 5.92) and IR (1.00 ± 0.11) was observed in the healthy compared to those with pyometra (PI = 4.49 ± 2.51 and 0.89 ± IR = 0.13). It was also observed higher mean TAMAX in pyometra (6.09 ± 15.09 cm/s) compared to healthy animals (2.72 ± 1.94 cm/s). With respect to the PS, a tendency ($P = 0.07$) of higher mean value was observed in pyometra (29.8 ± 15.35 cm/s) compared to healthy animals in diestrus phase (23.08 ± 8.61 cm/s). The other parameters showed no difference between groups. It was concluded that the phases of the estrous cycle do not interfere with hemodynamic parameters. Furthermore, the uterine artery blood flow has increased speed and decreased vascular resistance associated with pyometra.

Key words: Hemodynamic, Canine, Reproduction, Flowmetry Parameters, Pathology.

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

1 INTRODUÇÃO

As cadelas são caracterizadas como monoéstricas estacionais, com ovulação espontânea e atividade sexual controlada por hormônios protéicos e esteróides. O ciclo estral é dividido em quatro fases: o proestro que tem como característica alto nível de estrógeno (fêmea apresenta atração pelo macho) e folículos em crescimento; o estro, fase na qual a fêmea aceita o macho e há aumento dos níveis séricos de progesterona, havendo ovulações entre 24 e 72 horas após o pico de hormônio luteinizante; o diestro onde há predominância da progesterona e presença do corpo lúteo; e o anestro, período de completa inatividade sexual, que é observado durante o período que antecede a puberdade das fêmeas, na gestação e durante o pós-parto (BICUDO et al., 2010). Disfunções ocasionais durante o diestro, mediada pela progesterona e fatores predisponentes como nuliparidade e pseudociese podem culminar em piometra (FOSSUM et al., 2005).

Dentre as alterações proliferativas não neoplásicas do útero, o complexo hiperplasia endometrial cística (HEC) - piometra é a mais comum (SANTOS et al., 2011), sendo caracterizado como um distúrbio uterino de caráter agudo e emergencial, podendo resultar no óbito do animal (JOHNSON, 2006). Ocorre frequentemente em fêmeas com idade reprodutiva, principalmente as idosas e nulíparas. Em gatas e cadelas, a faixa etária de maior acometimento é entre 6 e 11 anos. O diagnóstico dessa patologia é frequentemente dado através do exame ultrassonográfico, de forma que o exame de ultrassom tem sido cada vez mais reconhecido pelos médicos veterinários como um método complementar eficaz de avaliação clínica (TEIXEIRA e WISCHRAL, 2008).

O uso da ultrassonografia Doppler é amplamente difundido na medicina humana, sendo muito importante na clínica ginecológica e obstétrica. A espécie canina, entre outras, tem sido utilizada como modelo animal experimental (ALVAREZ-CLAU e LISTE, 2005). Desta forma, a ultrassonografia modo B e as técnicas de Doppler já foram realizadas para caracterizar a maioria dos vasos abdominais no cão. Embora a caracterização ultrassonográfica do trato reprodutivo na cadela já tenha sido amplamente relatada, pouca atenção tem sido dada ao estudo fluxométrico do útero (SCHULMAN et al., 1986; ALVAREZ-CLAU e LISTE, 2005).

Considerando a carência de informações a respeito da hemodinâmica das artérias uterinas e a importância do suprimento sanguíneo para o funcionamento adequado do órgão, é necessário estabelecer relações entre a condição fisiológica (em diferentes fases do ciclo estral) e patológica (piometra) com os parâmetros hemodinâmicos obtidos pela ultrassonografia Doppler em artérias uterinas médias de cadelas.

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ANATOMIA DA VASCULARIZAÇÃO UTERINA

O útero das cadelas é irrigado pelas artérias ovarianas e uterinas, sendo estas as principais. A artéria uterina sai da artéria vaginal, que é um dos principais ramos da artéria ilíaca interna, tendo o seu tamanho dependente do estado reprodutivo e fase estral da fêmea. A artéria entra no ligamento largo, ao nível da cervix, bifurca e avança cranialmente, próximo ao corpo do útero. Pouco depois os cornos uterinos divergem, e as artérias uterinas separam-se de 1 a 4 cm de cada lado dos cornos uterinos, no ligamento largo. Então, elas se ramificam na parede do útero e no mesométrio. Mais cranialmente, a artéria uterina faz anastomose com a artéria ovariana (EVANS, 1999).

2.2 FISIOLOGIA DA REPRODUÇÃO

O ciclo estral, nas fêmeas domésticas, caracteriza-se por modificações cíclicas que ocorrem após a puberdade e são reguladas por mecanismos endócrinos e neuroendócrinos, principalmente aqueles relacionados aos hormônios ovarianos (HAFEZ; HAFEZ, 2004). Proestro, estro, diestro e anestro são fases do ciclo estral da cadela, caracterizadas por alterações periódicas no aparelho reprodutor das fêmeas. Essas fases são facilmente diferenciadas através da citologia vaginal (BICUDO et al., 2010).

A citologia vaginal esfoliativa é um dos principais métodos para o diagnóstico das fases do ciclo estral que, por ser bastante confiável, é utilizado em estudos e monitoramentos reprodutivos das fêmeas (VANNUCCHI et al., 1997; BENETTI et al., 2004). Histologicamente, o epitélio vaginal pode se apresentar de forma estratificada ou pavimentosa, de acordo com as alterações hormonais, especialmente pela ação do estrógeno (MIALOT, 1984). As diferentes células encontradas no epitélio designam distintos estágios da vida celular. Elas podem ser classificadas como: basais e parabasais, intermediárias pequenas e grandes, superficiais e as anucleadas (FELDMAN e NELSON, 2004).

Na fase estrogênica observa-se um aumento do fluxo sanguíneo arterial pela ação vasodilatadora das prostaciclinas (BATLOUNI, 2001).

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

2.3 FASES DO CICLO REPRODUTIVO

2.3.1 PROESTRO

Clinicamente, o proestro caracteriza-se por ter duração de 3 a 21 dias, média de 9 dias, podendo estar ou não associado a uma descarga vaginal hemorrágica. Durante este período, devido ao aumento da concentração de estrógeno, a fêmea apresenta hipertrofia e edema na vulva, a cérvice dilatada, o endométrio com espessamento e as glândulas endomentriais tem sua atividade aumentada. Ocorre também o crescimento dos ductos e túbulos das glândulas mamárias. O comportamento da fêmea no proestro é de atração pelo macho, porém sem permitir a cópula (COLVILLE, 2010).

No início do proestro a adenohipófise libera uma série de ondas de hormônio luteinizante (LH), gonadotrofina que estimula a maturação, luteinização e ovulação dos folículos ovarianos (ALLEN, 1995; COLVILLE, 2010). Em seguida, o LH retorna à concentração basal, e no final do período eleva-se em amplitude e frequência, até que atinja um pico em média 48 horas antes da ovulação (ETTINGER, 1992). Esta onda pré-ovulatória de LH tem uma duração de 24 a 72 horas e é mais longa que a observada na maioria das outras espécies (STABENFELDT e SHILLE, 1977).

2.3.2 ESTRO

O estro apresenta uma duração variável de 3 a 21 dias, média de 9 dias, quando as fêmeas são receptivas ao macho, permitindo o coito. As cadelas começam a exibir os sinais do estro quando a concentração de estrógeno circulante começa a declinar e a progesterona sérica aumenta (OLSON; NETT, 1986; CONCANNON et al., 1989; COLVILLE, 2010).

2.3.3 DIESTRO

O diestro é marcado pelo fim do cio (quando a cadela não aceita o macho), apresentando uma duração de 2 a 3 meses (média de 75 dias) (JOCHLE; ANDERSEN, 1977; OLSON e NETT 1986; CHRISTIANSEN, 1988). O edema vulvar diminui progressivamente até desaparecer e apenas uma quantidade limitada de corrimento vaginal poderá estar presente. Duas a três semanas após o início do diestro, a progesterona é predominante, mantém-se por uma a duas semanas, e declina gradualmente até atingir valores basais no final desta fase (ETTINGER, 1992). O útero reage ao aumento da concentração de progesterona preservando a estrutura glandular e com uma vascularização adequada para a gestação.

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

2.3.4 ANESTRO

O anestro caracteriza-se, em termos de comportamento, pela inatividade sexual, podendo durar até 6 meses. Nesta fase, o útero encontra-se em processo de involução após os efeitos de uma gestação ou pseudogestação. A completa involução do útero ocorre aos 120 dias no ciclo sem gestação e aos 140 dias no ciclo com gestação, podendo explicar o longo período de intervalo interestral em cadelas normais. Clinicamente não é possível diferenciar um animal em diestro, não gestante e um em anestro (FELDMAN; NELSON, 2004).

2.4 FISIOPATOLOGIA DA PIOMETRA

A piometra está relacionada ao acúmulo de secreção purulenta/sanguinolenta, no interior do útero, e ocorre geralmente de 4 semanas a 4 meses após o estro. Classifica-se clinicamente em aberta ou fechada dependendo de como a cérvix se encontra. A piometra fechada é considerada caso de urgência veterinária, com risco iminente de morte à paciente (SMITH 2006; PRETZER, 2008; TAYLOR, 2004).

É uma patologia diretamente ligada à idade, quantidade de ciclos estrais e alterações ovarianas. A piometra em cadelas pode estar associada à síndrome da resposta inflamatória (SRIS) e ocasionar graves efeitos clínicos no animal acometido, sendo os principais: perfusão tecidual insuficiente, arritmias cardíacas, queda da pressão arterial, falência múltipla de órgãos e morte (FRANSSON; RAGLE, 2003; HAGMAN et al., 2006). A intensidade desses efeitos está relacionada com a suscetibilidade de cada animal.

Para um diagnóstico preciso da piometra, utiliza-se a ultrassonografia modo B que permite, uma determinação do tamanho uterino, espessura da parede do útero e a presença de conteúdo (FELDMAN; NELSON, 2004). Para um diagnóstico diferencial das alterações relacionadas à Hiperplasia Endometrial Cística (endometrite, mucometra e piometra) faz-se um conjunto de exames: avaliação clínica, macroscópica e microscópica (histológica) do útero, além da avaliação ultrassonográfica bidimensional (VEIGA, 2012).

2.5 ULTRASSONOGRAFIA MODO – B

Na ultrassonografia Modo – B, variações de intensidade e de brilho são usadas para indicar os sinais refletidos de diferentes amplitudes gerando uma imagem bidimensional (2D). assim as porções mais brilhantes da imagem resultante indicam as estruturas que refletem mais energia sonora recebida de volta ao transdutor. O ultrassom em tempo real produz a impressão

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

de movimento gerando uma série de imagens 2D individuais com velocidade de 15-60 quadros por segundo, permitindo analisar, tanto a anatomia quanto o movimento, em pelo menos 256 tonalidades de cinza (RUMACK et al., 2012)

No entanto, este exame sozinho não possibilita o conhecimento de aspectos hemodinâmicos mais específicos e precisos que são de grande relevância para o monitoramento reprodutivo (NAUTRUP, 1998; Di SALVO et al, 2006). Para uma avaliação detalhada das características vasculares e hemodinâmicas faz-se necessário o emprego da ultrassonografia Doppler para complementação diagnóstica.

2. 5.1 EFEITO DOPPLER

O Doppler é a ferramenta ultrassonográfica que permite a observação das ondas sonoras emitidas ou refletidas por um objeto que está em movimento com relação ao observador. Este efeito teve seu nome atribuído em homenagem a Johann Christian Andreas Doppler que o descreveu teoricamente pela primeira vez em 1842. Mais tarde, em 1845, o método foi comprovado pelo cientista alemão Christoph B. Ballot, numa experiência com ondas sonoras (SLADKEVICIUS et al., 1994; STENCHEVER et al., 2002.; SANTOS et al., 2012). No Doppler, o comprimento de onda observado é maior ou menor conforme sua fonte se afaste ou se aproxime do observador, assim, se o comprimento de onda variar, a sua frequência varia também (SLADKEVICIUS et al., 1994; STENCHEVER et al., 2002; SANTOS et al., 2012).

A ferramenta Doppler divide-se em: contínuo, pulsado ou espectral, colorido, Power Doppler e o Doppler tecidual. O Doppler contínuo tem aplicação, principalmente, para avaliar o fluxo do sangue nos vasos periféricos, o transdutor possui dois cristais piezoelétricos, um transmite e outro recebe os sinais de forma contínua. Esta técnica permite avaliar todos os movimentos no eixo longitudinal, avaliar o espectro Doppler de análise qualitativa, representar as frequências Doppler e conhecer o perfil de velocidades de determinado fluxo. Nas análises quantitativas podem-se medir as frequências sistólica e diastólica necessárias para calcular parâmetros circulatórios (BRAY et al., 1998; CARVALHO et al., 2008; SANTOS et al., 2012).

O Doppler colorido usa uma escala de cores para representar as diferentes velocidades do fluxo dentro dos vasos. A possibilidade de mapeamento que resulta do uso dessa técnica faz com que ela se torne superior em relação as que utilizam diferentes tonalidades de cinza (CARTER et al., 1994; KARLAN; PLATT 1994; SLADKECICIUS et al., 1994). Esta técnica é utilizada para obter informações sobre a velocidade de um determinado fluxo, além de avaliar a direção e a magnitude do mesmo, também permite avaliar simultaneamente e em tempo real, o sentido de

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

deslocamento e a velocidade do fluxo (SANTOS et al., 2012; CARVALHO et al., 2008). Em situações em que o eixo do ângulo de insonação, entre o vaso sanguíneo e o feixe ultrassônico, estiver perpendicular, um em relação ao outro, não haverá sinal Doppler detectável considerando-se como ausência de sinal (SZATMÁRI et al., 2001; YANIK, 2002). Nestes casos, o vaso deverá ser observado em outra posição para se obter um ângulo mais agudo (CARVALHO et al., 2008).

Usualmente, as "extremidades" cromáticas são representadas pelas cores vermelho (ondas que se aproximam do transdutor) e azul (ondas que se afastam), as tonalidades diferentes são interpretadas como sendo velocidades intermediárias, num sentido ou outro. Já as turbulências são representadas em cores misturadas (CARTER et al., 1994).

O Doppler pulsado funciona com apenas um cristal, que emite pulsos. Os ecos são recebidos e os sons refletidos, permitindo o isolamento de volume de amostragem específicos. Trata-se do sistema chamado de Doppler Duplex. Ele facilita a análise do fluxo vascular, pois a seleção do vaso é feita automaticamente e representada em tons de cinza, não importando a profundidade do vaso. É um método engenhoso porque exclui, praticamente, ecos emitidos por outras estruturas (SANTOS et al., 2012).

No Doppler pulsado, os cursores eletrônicos são colocados na imagem da luz da artéria uterina, com ângulo de insonação menor que 60˚. A representação gráfica do fluxo da artéria é visualizada na forma de ondas consecutivas de igual velocidade e amplitude. Para a análise, pelo menos três ondas devem ser medidas em cada lado da artéria uterina. O índice de resistência (RI) e pulsatilidade (PI) são obtidos automaticamente pelos cálculos executados pelo programa da máquina de ultrassom (SZATMÁRI et al., 2001). São incluídos nesses índices, a razão sistole/diástole (S/D), que compara o fluxo na sístole e na diástole, medidas de pico de velocidade sistólica (PS), velocidade diastólica final (ED), além da velocidade média do ciclo (TAMAX) (RUMACK et al., 2012).

Índice de resistividade:

$$IR = \frac{\text{Pico de Velocidade Sistólica (PS)} - \text{Velocidade Diastólica Final (ED)}}{\text{Pico de Velocidade Sistólica (PS)}}$$

Índice de pulsatilidade:

$$IP = \frac{\text{Pico de Velocidade Sistólica (PS)} - \text{Velocidade Diastólica Final (ED)}}{\text{Velocidade Média do Ciclo (TAMAX)}}$$

S/D = PS/ED

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

2.5.2 ULTRASSONOGRAFIA DOPPLER UTERINA

O uso da ultrassonografia Doppler na artéria uterina é amplamente difundido na medicina humana, sendo muito importante na rotina clínica e obstétrica para estudar a hemodinâmica e, a partir das características do fluxo, auxiliar na diferenciação entre processos normais e patogênicos. (SCHULMAN et al., 1986; TAYLOR; QUEDENS-CASE, 1995; BOLLWEIN et al., 2004; VIECELLI et al., 2008). Bem como para avaliar a hemodinâmica durante o diestro, comparando fêmeas gestantes e não gestantes (POLISCA et al., 2013). Essa técnica vem sendo mais recentemente empregada para caracterizar a circulação das artérias uterinas de várias espécies, dentre elas, caprina (WALTER et al., 2001), felina (SILVA et al., 2004; MIGLINO et al., 2012; PEREIRA et al., 2012), e canina (FREITAS et al., 2002; ALVAREZ-CLAU e LISTE 2005; SILVA et al., 2012; VEIGA, 2012; BARBOSA et al., 2013; FREEMAN et al., 2013). A espécie canina, entre outras, é utilizada como modelo animal experimental, de forma que a maioria dos vasos abdominais já foram caracterizados, no entanto pouca atenção tem sido dada ao suprimento sanguíneo do útero (ALVAREZ-CLAU e LISTE, 2005)

Além do acompanhamento gestacional e monitoramento da viabilidade fetal (TEIXEIRA et al., 2009), a ultrassonografia Doppler tem sido empregada para caracterizar a circulação das artérias ovarianas e uterinas em cadelas cíclicas (KÖSTER et al., 2001; FREITAS et al., 2002; ALVAREZ-CLAU; LISTE, 2005; ENGLAD et al., 2012; SILVA et al., 2012; VEIGA, 2012).

A sensibilidade do sinal de Doppler colorido padrão tem sido rotineiramente utilizado para identificar o fluxo sanguíneo da artéria uterina humana, devido à sua velocidade e sua baixa amplitude (STOWATER et al., 1989).

2.5.3 ANATOMIA ULTRASSONOGRÁFICA DA ARTÉRIA UTERINA

Na ultrassonografia modo B, o útero é melhor identificado em plano transversal, usando a bexiga urinária como janela acústica. Na imagem, o útero aparece como estrutura ecogênica, arredondada, situada anteriormente a bexiga urinária. Depois que o corpo uterino for encontrado em um plano transversal, deverá ser feito um giro de 90° no transdutor, de forma a obter um plano longitudinal (STOWATER et al., 1989; ALVAREZ-CLAU; LISTER, 2005).

As laterais direita e esquerda do corpo uterino devem ser completamente escaneadas, nos planos transversal e longitudinal, buscando as artérias uterinas. No entanto, só o modo B de imagem não é capaz de identificar as artérias separadamente do amplo ligamento ao longo do

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

útero, sendo necessário usar o Doppler colorido para ajudar a definir a localização das artérias uterinas (STOWATER et al., 1989; ALVAREZ-CLAU; LISTER, 2005).

Assim, os sinais coloridos são visualizados tanto em seções transversais (aspecto arredondado com diâmetro inferior a 2 mm) quanto longitudinais (padrão de cor linear) ao redor do corpo do útero. As veias uterinas também podem ser notadas como vasos não pulsantes localizados lateralmente às artérias correspondentes (STOWATER et al., 1989). Em cadelas, as artérias uterinas são difíceis de avaliar, devido a artefatos de conteúdo do cólon e movimentos abdominal e respiratório normais. A correta identificação do fluxo da artéria uterina é considerada alcançada, quando o padrão gráfico Doppler mostrar pelo menos três picos sistólicos consecutivos de mesma velocidade e amplitude (ALVAREZ-CLAU; LISTER, 2005). Deve-se ter um cuidado especial para diferenciar artéria uterina da artéria pudenda interna ou artéria ilíaca interna. Estas artérias são mais profundas e dorsais, afastando-se do corpo uterino, registram um maior pico de velocidade e são maiores em diâmetro (ALVAREZ-CLAU; LISTER, 2005). Para minimizar a variação, um único operador deve fazer os registros das três ondas consecutivas e uniformes.

2.5.4 DOPPLER TRIPLEX

O exame por Doppler Triplex associa o Modo – B, o Doppler colorido e pulsado, permitindo obter medidas relacionadas ao padrão fluxométrico das artérias. As medidas da velocidade de pico sistólico, velocidade de fluxo diastólico final e o gradiente de pressão são calculadas automaticamente pelo aparelho de ultrassonografia (BLANCO et al., 2011).

A técnica Doppler permite uma melhor localização anatômica e caracterização da artéria uterina em cadelas. Entre os poucos estudos nesta espécie, Alvarez-Clau e Liste (2005) demonstraram diferença no padrão vascular uterino nas diferentes fases do ciclo estral. Barbosa et al. (2013) constataram que as artérias uterinas apresentam IR aumentado dois dias antes da ovulação. Fêmeas caninas mais velhas apresentam redução no fluxo sanguíneo da artéria uterina, comparada as mais jovens (FREEMAN et al., 2013).

Foi observado por England et al. (2012) que o IR de artérias uterinas em cadelas com HEC foi maior que em cadelas normais; enquanto o IP diminuiu, porém em menor proporção.

Pereira et al. (2012) estudaram a vascularização uterina em gatas e acharam diferença entre os cornos uterinos com maior e menor número de embriões implantados.

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar o fluxo sanguíneo uterino em cadelas através da ultrassonografia Doppler em diferentes condições fisiológica e patológica.

3.2 Específicos

- ✓ Avaliar a hemodinâmica da artéria uterina média através dos índices de resistividade, índice de pulsatilidade, velocidade de pico sistólico, velocidade diastólica final, velocidade média do ciclo, relação sistólica/diastólica e frequência arterial.

- ✓ Caracterizar as diferenças na hemodinâmica da artéria uterina média entre condições uterinas fisiológicas (ciclo estral) e patológica (piometra).

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

4 REFERÊNCIAS

ALLEN, W.E. **Fertilidade e obstetrícia no cão**. São Paulo: Varela, 1995. Cap. 3, 197 p.

ALVAREZ-CLAU, A.; LISTE, F. Ultrasonographic characterization of the uterine artery in the nonestrus bitch. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 31, n. 12, p. 1583–1587, 2005.

BARBOSA, C.C.; SOUZA, M.B.; FREITAS, L.A.; SILVA, T.F.P.; DOMINGUES, S.F.S.; SILVA, L.D.M. Assessment of uterine involution in bitches using B-mode and Doppler ultrasonography. Animal Reproduction Science, v.139, n.1-4, p.121-126, 2013.

BATLOUNI, M. Endotélio e hipertensão arterial. **Revista Brasileira Hipertensão,** v. 8, p. 328-38, 2001.

BENETTI, A.H.; TONIOLLO, G.H.; OLIVEIRA, J.A. Concentrações séricas de progesterona, 17 ß-estradiol e cortisol durante o final do proestro, estro e diestro gestacional em cadelas. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.34, n.2, p. 471-478, 2004.

BICUDO, A.L.C.; MAMPRIM, M.J.; LOPES, M.D.; VULCANO, L.C.; DERUSSI, A.A.P. Avaliação ultra-sonográfica convencional e dopplerfluxométrica durante a fase folicular do ciclo estral de cadelas. **Veterinaria e Zootecia**, v. 17, p. 507-518, 2010.

BLANCO, P.G.; TÓRTORA, M., RODRÍGUEZ, R.; ARIAS, D.; GOBELLO, C. Ultrasonographic assessment of maternal cardiac function and peripheral circulation during normal gestation in dogs. **Veterinary Journal,** v. 190, n. 1, p. 154-159, 2011.

BOLLWEIN, H.; WEBER, F.; WOSCHEE, I.E.; STOLLA, R. Transrectal Doppler sonography of uterine and umbilical blood flow during pregnancy in mares. **Theriogenology, v.** 61, n. 2-3, p. 499-509, 2004.

BRAY, J.P.; LIPSCOMBE, V.J.; WHITE, R.A.S. Ultrassonographic examination of the pharynx and larynx of the normal dog. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v.39, n. 6, p.566-571, 1998.

CARTER, J.; SALTZMAN, A.; HARTENBACH, E.; FOWLER, J.; CARSON, L.; TWIGGS, L.B. Flow characteristics in benign and malignant gynecologic tumors using transvaginal color flow Doppler. **Obstetrics and Gynecology**, v. 83, p.125-130, 1994.

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

CARVALHO, C. F.; CHAMMASU, M.C.; CERRIU G.G. Princípios físicos do Doppler em ultrassonografia. **Ciência Rural,** Santa Maria, v.38, n.3, p.872-879, 2008.

CHRISTIANSEN, J. Canine ovarian neoplasm. **Research Veterinary Science**, v. 2, p.133-142, 1988.

CONCANNON, P.W.; McCANN, J.P.; TEMPLE, M. Biology and endocrinology of ovulation, pregnancy and parturition in the dog. **Journal of Reproduction and Fertility,** Suppl 39, p. 3-25 1989.

COLVILLE, T.P. O Sistema Reprodutivo. In: COLVILLE, T.P.; BASSERT, J.M. **Anatomia e Fisiologia Clínica para Medicina Veterinária**. 2 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 387 – 404.

DI SALVO, P.; BOCCI, F.; POLISCA, A. Doppler evaluation of maternal and fetal vessels during normal gestation in the bitch. **Research in Veterinary Science**, v. 81, p. 382–388, 2006.

ENGLAND, G.C.W., MOXON R.S.L., FREEMAN, S.L. Delayed uterine fluid clearance and reduced uterine perfusion in biches with endometrial hyperplasia and clinical management with postmating antibiotic. **Theriogenology**, v. 78, p. 1611-1617, 2012.

ETTINGER, S.J. **Tratado de medicina interna veterinária: moléstias do cão e do gato**. 3 ed. São Paulo: Manole, 1992. 2557 p.

EVANS, H.E. MILLER'S anatomy of the dog. In: EVANS, H.E. (ed.). **The urogenital system**. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1999. 540 p.

FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. **Canine e feline endocrinology and reproduction**. 2.ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004. 785 p.

FRANSSON, B.A.; RAGLE, C.A. Canine pyometra: an update on pathogenesis and treatment. **Compendium:** Washington. v. 25, n. 8, p. 602-6012, 2003.

FREEMAN, S.L.; RUSSO M.; ENGLAND, G.C.W. Uterine artery blood flow characteristics assessed during oestrus and the early luteal phase of pregnant and non-pregnant bitches. The **Veterinary Journal,** v.197, p.205-210, 2013.

FREITAS, P.M.C.; SANTOS, A.L.Q.; FERREIRA, F.A.; MOTA, F.C.D. Comportamento das artérias extramurais do útero de cães sem raça definida (Canis familiaris-Linnaeus, 1758). **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.39, p.81-86, 2002.

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

FOSSUM, T.W.; HULSE, D.A.; JOHNSON, A.L.; SEIM III, H.B.; WILLARD, M.D.; CARROLL, G.L. In: ____. **Cirurgia de Pequenos Animais**. 2ed, São Paulo: Roca; 2005. p. 611-672.

GETTY, A. M. **Caracterização por Doppler colorido do padrão vascular em foliculo dominante pré- e pós-aspiração e efeito do benzoato de estradiol nos folículos residuais subsequentes.** Dissertação de Mestrado. Universidade Federal Fluminense, 2012.

HAFEZ, E.S.E.; HAFEZ, B. **Reprodução animal**. 7.ed. São Paulo : Manole, 2004. 530 p.

HAGMAN, R.; KINDAHL, H.; LAGERSTEDT, S. Pyometra in bitches induces elevated plasma endotoxin and prostaglandin F2 metabolite levels. **Acta Veterinaria Scandinavia,** v. 47, p.55-68, 2006.

JOCHLE, W.; ANDERSEN, A.E. The estrous in the dog: A review. **Theriogenology,** v.7, p.113-140, 1977.

JOHNSON, C.A. Distúrbios do sistema reprodutivo. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais.** 3ed. São Paulo: Roca, 2006. p. 811-911.

KARLAN, B.Y.; PLATT, L.D. The current status of ultrasound and color Doppler imaging in screening for ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, v. 55, p. S28-33, 1994.

KÖSTER, K.; NAUTRUP, C.P.; GÜNZEL-APEL, A.R. A Doppler ultrassonographic study of cyclic changes of ovarian perfusion in the Beagle bitch. **Reproduction**, v.122, p.453-461, 2001.

MIALOT, J.P. Patologia da reprodução dos carnívoros domésticos. **A Hora Veterinária**, v.4, p.17-27, 1984.

MIGLINO, M.A.; SILVA, R.M.; MACHADO, M.R.F. Artérias destinadas ao útero e tuba uterina em gatas (Felis catus). **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 38, n. 2, p. 55-61, 2001.

NAUTRUP, G.P. Doppler ultrasonography of canine maternal and fetal arteries during normal gestation. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 112, n. 2, p. 301– 314, 1998.

OLSON, P.N.; NETT, T.M. Reproductive endocrinology and physiology of the bitch. In: MORROW, D. A. (Ed.) **Currenty Therapy in Theriogenology.** 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1986. p. 453-457.

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

PEREIRA, B.S.; FREIRE, L.M.P; PINTO, J.N.; DOMINGUES, S.F.S.; SILVA, L.D.M. Triplex Doppler evaluation of uterine arteries in cyclic and pregnant domestic cats. **Animal Reproduction Science**, v. 130, p. 99-104, 2012.

POLISCA, A.; ORLANDI, R.; TROISI, A.; BRECCHIA, G.; ZERANI, M.; BOITI, C.; ZELLI, R. Clinical efficacy of the GnRH agonist (Deslorelin) in dogs affected by Benign Prostatic Hyperplasia and evaluation of prostatic blood flow by Doppler ultrasound. **Reproduction in Domestic Animals,** v. 48, n. 4, p. 673-680, 2013.

PRETZER, S.D. Clinical presentation of canine, pyometra and mucometra: A review. **Theriogenology**, v.70, p. 359-362, 2008.

RUMACK, C.; WILSON, S.; CHARBONEAU, J.; LEVINE, D. **Tratado de ultrassonografia diagnóstica**. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

SANTOS, R.L.; NASCIMENTO, E.F.; EDWARDS, J.F. **Sistema Reprodutor Feminino**. In: SANTOS, R.L.; ALESSI, A. C. Patologia Veterinária. 1 ed. Roca 2011. P798-854.

SANTOS, H.C.O.; AMARAL, W.N.; TACON, K.C.B. A história da ultrassonografia no Brasil e no mundo. EFDeportes.com. **Revista Digital.** Buenos Aires, Ano 17, v. 167, 2012.

SCHULMAN, H.; FLEISCHER, A.; FARMAKIDES, G.; BRACERO, L.; ROCHELSON, B.; GRUNFELD, L. Development of uterine artery compliance in pregnancy as detected by Doppler ultrasound. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 155, p. 1031-1036, 1986.

SILVA, L.D.M.; SOUZA, M.B.; BARBOSA, C.C.; PEREIRA, B.S.; MONTEIRO, C.L.B.; FREITAS, L.A. Ultrassonografia bidimensional e Doppler para avaliação do trato reprodutor de pequenos animais. **Ciência Animal,** v. 22, n. 1, p. 339-353, 2012.

SILVA, R.M.; MIGLINO, M.A. SANTOS, T.C.; GONÇALVES, G.F.E.; CUSTÓDIO, A.T. Vascularização arterial dos cornos uterinos em gatas gestantes sem raça definida (Felix catus, Linnaeus, 1758). **Brasilian Jornal of Veterinary Research and Animal Science,** v. 41, p. 47-57, 2004.

SLADKEVICIUS, P.; VALENTIN, L.; MARSÁL, K. Endometrial thickness and Doppler velocimetry of the uterine arteries as discriminators of endometrial status in women with postmenopausal bleeding: a comparative study. **American Journal of Obstetrics and** Gynecology, v. 171, p. 722-728, 1994.

SMITH, F.O. Canine piometra. **Theriogenology**, v. 66, p. 610-612, 2006.

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

STABENFELDT, G.H.; SHILLE, V.M. Reproduction in the dog and cat. In: COLE, H.H.; CUPPS, P.T. (Ed.). **Reproduction in domestic animals**. 3.ed. Nova Iorque: Academic Press, 1977. p. 499-527.

STENCHEVER , M.A.; DROEGEMUELLER , W.; HERBST , A.L.; MISHELL, D. **Comprehensive Gynecology** (4th ed). USA:Mosby, 2002. 1344p.

STOWATER, J.L.; MEMON, M.A.; HARTZBAND, L.E.; TIDWELL, A.S. Ultrasonographic features of the dog uterus and fetus. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 39 (Suppl.), p. 329 –330, 1989.

SZATMÁRI, V.; SÓTONYI, P.; VÖRÖS, K. Normal duplex Doppler waveforms of major abdominal blood vessels in dogs: a review. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v.42, p.93-107, 2001.

TAYLOR, K.J.W.; QUEDENS-CASE, C.L. Doppler applications in gynecology. In: TAYLON, K.J.W.; BURNS, P.N.; WELLS, P.N.T. (Ed) **Clinical applications of doppler ultrasound,** 2nd ed. New York; Raven Press, 1995. p. 221-249.

TAYLOR, S.M. Poliúria e Polidipsia.In: Ettinger, S.J.; Feldman, E.C. T**ratado de Medicina Interna Veterinária**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v.1, p.88-92, 2004.

TEIXEIRA, M.J.D.; WISCHRAL, A. Avaliação do desenvolvimento fetal e acompanhamento da gestação e parto pela ultrassonografia em cadelas. **Revista Brasileira de Reprodução Animal,** Belo Horizonte, v.32, n.1, p.16-20, jan./mar. 2008.

TEIXEIRA, M.J.D.; SOUZA, D.M.B.; MELO, K.C.M.; WISCHRAL, A. Estimativa da data do parto em cadelas Rottweiler através da biometria fetal realizada por ultrassonografia. Ciência Animal Brasileira, v. 10, n. 3, p. 853-861. 2009.

VANNUCCHI, C.I.; SATZINGER, S.; SANTOS, S.C. Técnica de citologia vaginal como método diagnóstico da fase do ciclo estral em cadelas. **Clinica Veterinária**, v.2, n.9, p.14-19, 1997.

VEIGA, G.A.L. **Caracterização das alterações do útero em cadelas com hiperplasia endometrial cística-piometra.** 2012. 97p, (Tese de Doutorado em Ciências)- Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

VIECELLI, C.F.; MARTINS, W.P.; GALLARRETA, F.M.P.; BARRA, D.A.; FERREIRA, A.C.; MAUAD FILHO, F. Ultra-sonografia Doppler em ginecologia. **Femina**, v. 36, n. 8, p. 497 – 503, 2008.

WALTER, C.A.; MIGLINO, M.A.; SANTOS, T.C.; BONATELLI, M.; AMBRÓSIO, C. E. Vascularização arterial e estrutura das tubas uterinas em caprinos sem raça definida. Brazilian **Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 38, n. 2, p. 55-61, 2001.

YANIK, L. The basics of Doppler ultrasonography. **Veterinary Medicine**, v.3, p.388-400, 2002.

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

5 EXPERIMENTO

Formatado conforme as normas da revista Acta Scientiae Veterinariae.

Ultrassonografia doppler para padronização da fluxometria uterina de cadelas em estágios fisiológicos e com piometra.

Doppler ultrasonography for standardization of uterine flowmetry bitches in physiological stages and with pyometra.

Maria Albelina Silva de Lacerda[1], Débora Monteiro Navarro[1], Pierre Castro Soares[1] & Aurea Wischral[1]

[1] Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Departamento de Medicina Veterinária, Rua Dom Manoel de Medeiros, s/n. Dois Irmãos, Recife PE. Brasil. CORRESPONDENCE: M.A.S. Lacerda - albeline@oi.com.br (55 81) 99731670. Rua Adélia Cabus, 871, Candeias, CEP 54440-240, Jaboatão dos Guararapes – Pernambuco, Brasil.

Artigo baseado em projeto de Dissertação do primeiro autor em cumprimento parcial dos requisitos para o título de Mestre. Apoio CAPES para bolsa de estudos.

ABSTRACT

Background: The B-mode ultrasound besides Doppler tools is useful to monitor pregnancy and reproductive pathologies, and these techniques are able to characterize vascularization in different phases of estrous cycle. Considering the lack of information on the hemodynamics of uterine arteries and the importance of blood supply to the proper functioning of the uterus, it was aimed to establish relationships of physiological condition (at different stages of the estrous cycle) and pathological (pyometra) with hemodynamic parameters obtained by color and pulsed Doppler ultrasound, in media uterine arteries of dogs.

Material, Methods & Results: There were 56 bitches used, divided into phases of the estrous cycle (proestrus - n = 7, estrus - n = 5, diestrus - n = 19 and anestrus - n = 13) and pyometra (n = 12). The phases of the estrous cycle were evaluated by vaginal smear stained with Panotic. The pyometra was diagnosed by ultrasound B-mode. For the ultrasonography was used portable equipment (M5 - Mindray - Diagnostic Ultrasound System), with multifrequency convex probe 4-8 MHz, which were automatically measured the pulsatility index (PI), resistivity (IR), the systole / diastole (S / D), end-diastolic velocity (ED), systolic peak (PS) and Speed Cycle

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

average (TAMAX), and heart rate (HR). The evaluations were performed by a single operator. The animals were fasted for at least 12 hours and previously submitted to trichotomy of the ventral abdominal region. The uterus was identified in two-dimensional ultrasonography and characterized by form, contour, echogenicity and echo texture. Then, the Doppler tool was activated to evaluate the hemodynamic of uterine artery, located to the cranial and lateral position to the uterus body. For color and spectral Doppler exam, the insonation angle not exceeding 60° was adjusted and kept constant for all assessments, to allow proper flow mapping these vessels. For this evaluation, a small imaging area was defined, with an appropriate depth for maximizing the number of frames per minute and the pulse repetition frequency varying from 6 to 8 Hz. The results do not show statistical difference between the studied parameters and the phases of the estrous cycle. On the other hand, when compared healthy diestrus animals with presenting pyometra animals, there was a greater mean ($P < 0.05$) of IP (8.54 ± 5.92) and IR (1.00 ± 0.11) in healthy animals than in animals with pyometra (IP = 4.49 ± 2.51 and 0.89 ± IR = 0.13). It was also observed higher mean of TAMAX in animals with pyometra (6.09 ± 15.09 cm / s) compared to healthy animals (2.72 ± 1.94 cm / s). With respect to the PS, was observed a tendency ($P = 0.07$) to higher average in pyometra animals (29.8 ± 15.35 cm / s) compared to healthy in diestrus phase (23.08 ± 8.61 cm / s). The others parameters did not present differences between groups.

Discussion: Although pyometra have been routinely identified by ultrasound B mode, knowledge of flowmetric parameters of uterine artery in inflammatory conditions such as pyometra, will contribute to a better understanding of the evolution of the uterine inflammatory process, as well as the clinical management of the veterinarian during the diagnosis and treatment of patients. We conclude that the phases of the estrous cycle do not significantly interfere in the IP index, IR and TAMAX, and other hemodynamic parameters. Furthermore, the uterine artery blood flow had an increased speed and decreased vascular resistance associated with pyometra.

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

Key words: Hemodynamic, Canine, Reproduction physiopathology.

Descritores: Hemodinâmica, canino, fisiopatologia da reprodução

INTRODUÇÃO

O uso da ultrassonografia Doppler é amplamente difundido na clínica ginecológica e obstétrica, porém ainda são poucos os estudos sobre a vascularização uterina em cães [1,14], abordando piometra e fases do ciclo estral [6,7,15,18] e o período periovulatório [2].

As cadelas são consideradas monoéstricas estacionais com ciclo estral dividido em quatro fases com marcantes diferenças na irrigação arterial e venosa do útero e ovários [4]: o pró-estro, que tem como característica alto nível de estrógeno e folículos em crescimento; o estro, com aumento dos níveis séricos de progesterona e ovulações após o pico do hormônio luteinizante; o diestro, onde há predominância da progesterona; e o anestro, período de completa inatividade sexual [3, 5]. Disfunções na fase de diestro, mediadas pela progesterona e fatores predisponentes, podem culminar em piometra [5,8].

Piometra é a alteração proliferativa não neoplásica do útero mais comum [13], caracterizada como um distúrbio agudo e emergencial, que pode levar ao óbito [10]. Ocorre em fêmeas com idade reprodutiva, principalmente as idosas e nulíparas. A faixa etária mais comum é entre 6 e 11 anos. O diagnóstico é frequentemente dado por ultrassonografia, exame reconhecido como método complementar eficaz de avaliação clínica [17].

Considerando a importância do suprimento sanguíneo para o funcionamento adequado do órgão, objetivou-se estabelecer relações da condição fisiológica (em diferentes fases do ciclo estral) e patológica (piometra) com os parâmetros hemodinâmicos obtidos pela ultrassonografia Doppler em artérias uterinas médias de cadelas.

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram selecionadas aleatoriamente um total de 56 animais, 44 cadelas saudáveis (7 em proestro, 5 em estro, 19 em diestro e 13 em anestro) e 12 cadelas com piometra. Os animais não tinham histórico reprodutivo prévio e não houve seleção por raça, idade ou peso.

Os exames ultrassonográficos foram realizados em animais atendidos na rotina do Centro de Vigilância Ambiental (CVA), da Prefeitura do Recife, ou do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE) ou ainda pertencentes a canil particular. Os exames foram realizados com as cadelas posicionadas em decúbito dorsal, com ajuda de colchão anatômico próprio para o procedimento, para garantir que os animais permanecem o mais imóvel possível, facilitando o exame.

Todas as fêmeas foram submetidas ao exame de citologia vaginal, para identificação da fase do ciclo estral em que se encontravam. Foram utilizadas escovas ginecológicas para coleta do material e realização dos esfregaços em lâminas, que foram fixadas em álcool e coradas por Panótico[1]. O critério usado para a leitura das lâminas, foi a contagem dos diferentes tipos celulares em microscopia de luz, com aumento de 100-200x.

Para a avaliação ultrassonográfica abdominal e pélvica, foi utilizado aparelho portátil[2] com sonda convexa multifrequencial de 4 – 8 MHz. As avaliações foram realizadas, por um único operador, , com os animais em jejum de pelo menos 12 horas e previamente submetidas a tricotomia na região abdominal ventral. O útero foi identificado na avaliação ultrassonográfica bidimensional e caracterizado quanto à forma, contornos, ecogenicidade e ecotextura, sem dificuldade. Em seguida, foi acionada a ferramenta Doppler para avaliar a hemodinâmica da artéria uterina média, na localização lateral e cranial ao corpo do útero. Para a execução do Doppler colorido e espectral foram ajustados e mantidos constantes, para todas as avaliações, o ângulo de insonação não ultrapassando 60º, para permitir o mapeamento adequado do fluxo destes vasos. Para esta avaliação, foi definida uma área de imagem pequena, com profundidade adequada para maximizar o número de quadros por minutos e a frequência de repetição de

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

pulsos, variando de 6 a 8 Hz (Figura 1). As artérias uterinas médias foram avaliadas ao corte longitudinal utilizando a bexiga como janela acústica e a amostra foi mensurada nesse plano, sempre na mesma localização em todos os animais. Uma vez identificada a artéria, pelo mapeamento das cores do fluxo, os cursores eletrônicos (gates) foram posicionados nas superfícies internas, na região central do vaso, e foi acionado o Doppler pulsado para a obtenção de, no mínimo, três ciclos cardíacos similares e consecutivos para a análise espectral e a mensuração automática pelo aparelho ultrassonográfico. Cada ciclo cardíaco foi representado por uma onda bifásica com um fluxo ascendente e descendente que representou o fluxo de ejeção durante a sístole cardíaca (PS), e uma parte descendente final da onda no traçado que representou a diástole (ED). Também foram verificados o tempo médio da velocidade máxima de um ciclo cardíaco (TAMAX) e os índices hemodinâmicos, que foram caracterizados pela relação sistole/diástole (S/D), resistividade (IR) e pulsatividade (IP). Os parâmetros de velocidade do fluxo sanguíneo (PS, ED e TAMAX), os índices hemodinâmicos (IR, IP e S/D) e frequência arterial (HR) foram calculados automaticamente pelo equipamento utilizado.

Os resultados foram expressos por médias e desvios-padrão. Os dados foram avaliados quanto à sua normalidade pelo teste de Kolmogorov e Smirnov, e, não tendo atendido as premissas de normalidade, foram transformados em logarítmo ou raiz quadrada e processados por análise de variância usando teste t de Student, quando a análise dfoi significativa, ou por análise não paramétrica, por meio de teste de Mann-Whitney, com nível de 5 % de probabilidade para a significância dos dados. Realizou-se, também, análise de regressão, em função das fases do ciclo estral. O programa utilizado para o processamento dos dados foi o SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) na versão 21.

RESULTADOS

Como a escolha dos animais foi aleatória, houve uma variação na frequência de cadelas em cada fase do ciclo, predominando a fase de diestro, seguido pelas fases anestro, proestro e

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

estro. Considerando o total das fases ativas do ciclo, 63,7% das cadelas estavam em atividade, contra 27,3% em anestro.

O exame ultrassonográfico com Doppler é mais difícil de ser relizado, pois é necessário contar com a total imobilidade dos animais do estudo, são exames muito demorados e muitas vezes sem sucesso. A sensibilidade do aparelho faz com que até os movimentos respiratórios prejudiquem a aquisição das medidas fluxométricas, tornando o exame inconclusivo. Apesar desta dificuldade foi possível obter resultados adequados para os objetivos deste estudo.

Os resultados obtidos de acordo com as fases do ciclo estral em relação as seguintes variáveis IP, IR, PS, TAMAX, S/D, HR, peso e idade, podem ser vistos na Tabela 1. Desta tabela destaca-se que: a média do índice de pulsatilidade (IP) variou de 6,56 (estro) a 12,3 (proestro); a média do índice de resistência (IR) variou de 0,92 (Proestro) a 1,02 (estro); a média da velocidade do pico sistólico (PS) foi menos elevada na fase de proestro (12,68 cm/s), seguida da fase anestro (19,95 cm/s) e foi mais elevada entre as que estavam na fase diestro (25,72 cm/s); a velocidade diastólica final (ED) teve média que variou de 0,51 cm/s (anestro) a 2,64 cm/s (estro); a velocidade máxima média do ciclo (TAMAX) apresentou média que variou de 2,52 cm/s (proestro) a 6,73 cm/s (estro), já a média da relação Sístole/Diástole (S/D) variou de 2,62 (proestro) a 9,70 (anestro). Apesar destas variações, não foram observadas diferenças significativas ($p > 0,05$) entre as fases para nenhuma das variáveis analisadas.

Contudo o peso não ser uma medida fluxométrica, foi a única variável que apresentou diferença significativa entre os grupos ($p < 0,05$), variando de 5,56 kg (estro) a 13,24 kg (diestro). Na análise de regressão foi observado que o peso apresentou uma fraca ($r^2 = 0,12$), porém significativa ($p < 0,05$).

Foram encontradas 23,2 % das cadelas com piometra, considerado um índice alto. Como a fase do diestro é a em que as cadelas apresentam a piometra, os animais nesta fase foram comparados aos animais com a patologia (Tabela 2). Os resultados obtidos revelaram que os IP e IR foram menores nos animais com piometra e a TAMAX apresentou menor valor nos animais

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

em diestro saudável (P < 0,05). Também foi observada uma tendência (P = 0,067) de maior média de PS em animais com piometra (29,8 ±15,35) comparados aos saudáveis na fase diestro (23,08 ± 8,61).

DISCUSSÃO

A cadela é uma espécie monoéstrica estacional, com aproximadamente dois ciclos no ano e um longo período de anestro (± 4 meses) [3]. Desta forma, esperava-se encontrar um maior número de animais em anestro, o que não aconteceu. Acredita-se que a maioria dos animais estudados encontravam-se em diestro por serem animais atendidos no CVA, onde iria ser realizada a OSH, sendo necessário que os animais não estivessem em fase de estro, pré-requisito para a realização de tal procedimento nessa instituição.. De qualquer forma, observou-se uma maior concentração de animais ciclando no período do ano em que o trabalho foi realizado, concordando com Bicudo et al. [3] quanto à periodicidade do ciclo das cadelas.

Apesar da avaliação dos IP e IR, não apresentarem resultados com diferença estatística, houve uma variação entre as fases do ciclo estral. Os animais em proestro apresentaram IP numericamente superior aos em fase de estro (12,30 e 6,56), respectivamente, o mesmo acontecendo com o IR (1,026 e 0,92, respectivamente), concordando com os resultados de England et al. [7] e Freeman et al. [6] que verificaram que a fase de estro apresenta menor IP e IR quando comparada com o proestro e Céspedes et al. [4] que concluíram que durante as fases do ciclo estral das cadelas há uma diferença marcante na irrigação arterial e venosa do útero e ovários. Já nas fases de anestro e diestro das cadelas deste estudo, estes índices apresentaram valores semelhantes.

Os animais estudados apresentaram relação significativa do peso com as fases do ciclo estral, apresentando menor peso na fase do estro. Este trabalho foi realizado sem seleção por raça e, considerando que a espécie canina possui uma grande diversidade de raças, isto também significa dizer que os portes/pesos são bastantes variáveis. Porém, como o foco do trabalho foi

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

avaliar os parâmetros fluxométricos, a variável peso pode não ser um dado importante, uma vez que os animais estudados eram de raças variadas, com porte pequeno, médio e grande, mas com índice de escore corporal similares.

A piometra está relacionada ao acúmulo de secreção purulenta/sanguinolenta no interior do útero, classificada clinicamente em aberta ou fechada dependendo de como a cérvix se encontra. Nos casos em que a cervix encontra-se fechada, o caso é considerado como urgência veterinária, com risco iminente de morte do paciente [12,16]. A piometra aberta é caracterizada por secreção vaginal purulenta/sanguinolenta, que não é observada na piometra fechada. Por estes conceitos, os animais deste experimento, do grupo diestro com piometra, foram classificados como portadores de piometra fechada e foram imediatamente submetidos a procedimento cirúrgico. Este é o tratamento de escolha para a piometra, pois a resolução da sepse só ocorrerá após a remoção do útero enfermo [11] .

Os animais com piometra apresentavam média de idade (39,4 meses) inferior a 48 meses de idade, que é considerada como a faixa etária em que a piometra ocorre com maior frequência [9]. Acredita-se que esta incidência, em idade inferior, esteja relacionada ao uso de contraceptivos à base de progestágeno, relatado pelos proprietários, a qual aumenta as chances do animal apresentar alteração no trato reprodutivo, como infecção do útero e tumores de mama em idade precoce [16, 19].

O IP e o IR foram mais elevados em animais sadios, e apresentaram diferença estatística quando comparados a animais em diestro com piometra. Concordando com Veiga (2012) que relatou que a piometra é uma doença da fase do diestro, e que o IP é inferior em casos de processos inflamatórios. Quanto aos valores de ED e PS serem maiores quantitativamente no grupo com piometra, comparado aos outros animais, pode ser justificado pelo fato da piometra ser um processo inflamatório e portanto provocar o aumento do fluxo sanguíneo para o útero, com diminuição da resistência capilar, o que pode contribuir para o deslocamento e adesão dos neutrófilos ao endotélio capilar, faciltando a diapedese de neutrófilos para o tecido uterino [18] .

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

A frequência cardíaca (HR) não apresentou diferença estatística entre as fases do ciclo estral, bem como quando foram comparados os animais com piometra e sem piometra (P > 0,05). Porém, foi observada uma diferença numérica com HR médio menor nos animais com piometra (118,68 bpm), enquanto cadelas sem piometra apresentaram média de 104,47 bpm. A literatura consultada refere que a frequência arterial aumenta nos animais acometidos com piometra [4].

Os valores encontrados para TAMAX (P < 0,05) e PS (P = 0,06) foram maiores para animais na condição de piometra comparados aos animais saudáveis, indicando maior velocidade de fluxo arterial nos casos com piometra. Estes achados estão de acordo com os resultados de Veiga [18], que encontrou valores aumentados nos animais com piometra, para estas duas medidas, considerando que a menor resistência vascular, associada à maior velocidade do fluxo sanguíneo, está relacionada à neovascularização endometrial decorrente do processo inflamatório e resulta em maior perfusão tecidual.

Embora a piometra venha sendo rotineiramente identificada pela ultrassonografia modo B, o conhecimento dos parâmetros fluxométricos da artéria uterina média em condições inflamatórias como a piometra, irá contribuir para o melhor entendimento da evolução do processo inflamatório uterino, bem como para a conduta clínica do médico veterinário durante o diagnóstico e tratamento das pacientes.

CONCLUSÃO

As fases do ciclo estral não interferem significativamente nos índices IP e IR, bem como nos outros parâmetros hemodinâmicos estudados. Por outro lado, a artéria uterina média apresenta aumento da velocidade de fluxo sanguíneo e diminuição da resistência vascular associada a piometra.

MANUFACTURERS

[1] Renylab, Barbacena – MG, Brasil

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

[2] MINDRAY, modelo M5, Shenzhen, República Popular da China

Ethical Approval. Este experimento foi aprovado pela Comissão de ética no Uso de Animais (CEUA) da UFRPE, apresentando licença de número 017/2014. Os tutores dos animais que participaram do experimento assinaram o "Termo de Consentimento Livre e Esclarecido" atestando ciência dos termos do estudo e autorizando a participação.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

1. **Alvarez-Clau A & Liste F. 2005.** Ultrasonographic characterization of the uterine artery in the nonestrus bitch. *Ultrasound Medical Biology*, 31(12):1583–1587.
2. **Barbosa C.C., Souza M.B., Freitas L.A., Silva T.F.P., Domingues S.F.S. & Silva L.D.M. 2013.** Assessment of uterine involution in bitches using B-mode and Doppler ultrasonography. *Animal Reproduction Science*, 139(1-4):121-126.
3. **Bicudo A.L.C., Mamprim M.J., Lopes M.D., Vulcano L.C. & Derussi A.A.P. 2010.** Conventional ultrasound examination and Doppler fluxometry of ovarian of bitch, during the follicular phase of the oestral cycle. *Veterinaria e Zootecnia,* 17:507-518
4. **Céspedes R., Pradere J., Bermúdez V., Diáz T., Peroso E. & Riera M.** 2006. Irrigación arterial y venosa del útero y los ovarios de la perra *(canis familiaris*) y su relación con la actividad ovárica. *Revista Científica, FCV-LUZ,* 26(4):353 – 363.
5. **Colville T.P. 2010.** O Sistema Reprodutivo. In: Colville, T.P.; Bassert, J.M. *Anatomia e Fisiologia Clínica para Medicina Veterinária.* 2 ed. Rio de Janeiro: Elsevier. pp. 387 – 404.
6. **England G.C., Moxon R. & Freeman S.L. 2012.** Delayed uterine fluid clearance and reduced uterine perfusion in biches with endometrial hyperplasia and clinical management with postmating antibiotic. *Theriogenology,* 78:1611-1617.
7. **Freeman S.L., Russo M. & England G.C.W. 2013.** Uterine artery blood flow characteristics assessed during oestrus and the early luteal phase of pregnant and non-pregnant bitches. *Veterinary Journal,* 197:205-210.
8. **Fossum T.W., Hulse D.A., Johnson A.L., Seim I., Willard M.D. & Carroll G.L. 2005.** In: ____. *Cirurgia de Pequenos Animais.* 2ed, São Paulo: Roca, pp. 611-672.

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

9. **Fukuda S. 2001.** Incidence of pyometra in colony-raised beagle dog. *Experimental Animals*, v.50, p.325-329.
10. Jo**hnson C.A. 2006.** Distúrbios do sistema reprodutivo. In: Nelson RW, Couto CG. *Medicina interna de pequenos animais*. 3 ed. São Paulo:Roca. pp. 811-911.
11. **Hedlund C.S. 2005.** Cirurgias dos sistemas reprodutivo e genital. In: Fossum TW. *Cirurgia de pequenos animais*. 2ª. ed. São Paulo: Roca. pp.631-648.
12. **Pretzer S.D. 2008.** Clinical presentation of canine, pyometra end mucometra: A review. *Theriogenology*, 70:359-362.
13. **Santos R.L., Nascimento E.F. & Edwards J.F. 2011.** Sistema Reprodutor Feminino. In: Santos R.L. & Alessi A.C. Patologia Veterinária. 1ª. ed., São Paulo:Roca. pp.798-854.
14. **Schulman H., Fleischer A. & Farmakides G. 1986.** Development of uterine artery compliance in pregnancy as detected by Doppler ultrasound. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 155:1031-1036.
15. **Silva L.D.M., Souza M.B., Barbosa C.C., Pereira B.S., Monteiro C.L.B. & Freitas L.A. 2012.** Ultrassonografia bidimensional e Doppler para avaliação do trato reprodutor de pequenos animais. *Ciência Animal,* 22(1):339-353.
16. **Smith F.O. 2006.** Canine pyometra. *Theriogenology,* 66:610-612.
17. **Teixeira M.J.D. & Wischral A. 2008.** Avaliação do desenvolvimento fetal e acompanhamento da gestação e parto pela ultrassonografia em cadelas. *Revista Brasileira de Reprodrodição AnimL*, 32(1):16-20.
18. **Veiga, G.A.L. 2012.** Caracterização das alterações do útero em cadelas com hiperplasia endometrial cística-piometra. 97p. São Paulo - SP, Tese (Doutorado em Ciências) Programa de Pósgtaduação em Ciências - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.
19. **Whitehead M.L. 2008.** Risk of pyometra in bitches treated for mismating with low doses of oestradiol benzoate. *Veterinary Record*, 162: 746-749.

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

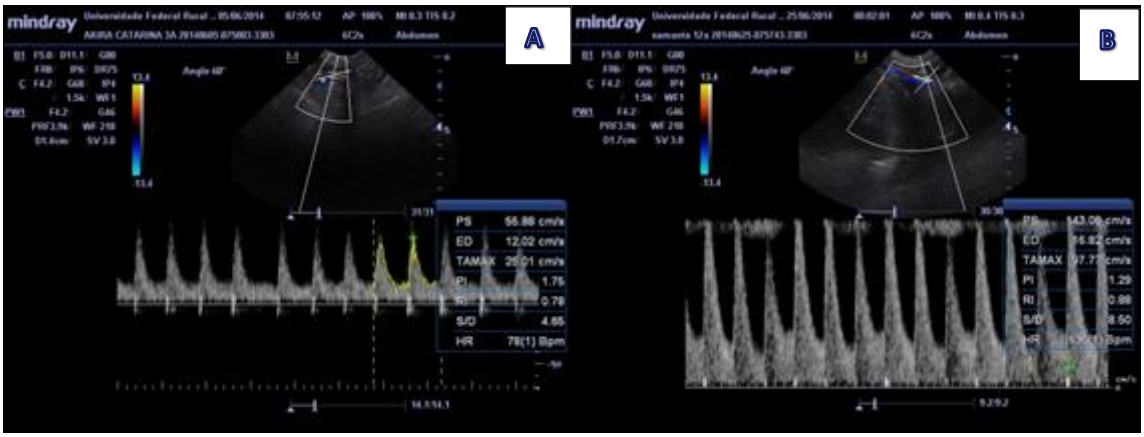


Figura 1 –Imagens de ultrassonografia Doppler espectral de artéria uterina média de cadelas. A- Animal em diestro normal. B- Animal com piometra, onde se observa um menor IP e IR e maior frequência cardíaca.

Tabela 1: Média e desvio padrão das medidas fluxométricas da artéria uterina média em cadelas de acordo com a fase do ciclo estral.

Medidas	Anestro	Proestro	Estro	Diestro
IP	7,91±3,98	12,30±17,98	6,56±4,66	8,54±5,92
IR	0,99±0,03	0,92±0,33	1,03±0,17	1,00±0,11
PS (cm/s)	19,95±14,7	12,67±8,25	25,11±16,90	23,08±8,67
ED (cm/s)	0,50±1,83	1,07±2,35	2,64±3,99	0,82±1,91
TAMAX (cm/s)	3,91±4,326	2,52±2,36	6,73±7,33	2,79±1,94
S/D	9,70±3,89	2,62±1,95	4,58±1,82	7,25±4,14
HR (bpm)	96,17±26,66	75,43±24,78	132±82,45	118,68±84,68
PESO (Kg)	10,50±5,44ab	9,76±4,04ab	5,56±5,00a	13,24±5,86b
IDADE (m)	35,083±26,09	54,14±53,45	31,20±23,77	41,35±43,10

IP = índice de pulsatilidade; IR= índice de resistividade; PS = Velocidade de Pico Sistólico; ED= Velocidade Diastólica Final; TAMAX= Velocidade Média Máxima do Ciclo; S/D= Relação Sístole/Diástole; HR= Frequência cardíaca.

ab= letras diferentes na mesma linha representam diferença significativa ($p \leq 0,05$). Teste t de Student.

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

Tabela 2: Média e desvio padrão das medidas fluxométricas da artéria uterina média em cadelas com e sem piometra

Medidas	Sem Piometra (diestro)	com Piometra	P
IP	8,54 ± 5,92a	4,49 ± 2,51b	0,016
IR	1,00 ± 0,11a	0,89 ± 0,13b	0.029
PS (cm/s)	23,08 ± 8,61	29,80 ± 15,34	0,067
ED (cm/s)	0,82 ± 1,91	4,12 ± 5,56	0,095
TAMAX (cm/s)	2,72 ± 1,94b	6,09 ± 15,09a	0,021
S/D	7,25 ± 4,14	4,21 ± 1,49	0,253
HR (bpm)	118,68 ± 84,68	104,47 ± 64,06	0,600

PI = Índice de Pulsatilidade; IR= Índice de Resistividade; PS = Velocidade de Pico Sistólico; ED= Velocidade Diastólica Final; TAMAX= Velocidade Média Máxima do Ciclo; S/D= Relação Sístole/Diástole; HR= Frequência cardíaca

ab= letras diferentes na mesma linha representam diferença significativa (p ≤ 0,05). Mann-Whitney e teste t de Student.

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

6 CONCLUSÃO

Houve grande progresso tecnológico que possibilitou avanços importantes na área de diagnóstico por imagem, principalmente a ultrassonografia e a ferramenta Doppler que é considerada uma técnica autêntica de diagnóstico por oferecer informações anatômicas e funcionais da vascularização em tempo real e de forma não invasiva.

Apesar deste trabalho ter demonstrado que as fases do ciclo estral não interferem significativamente nos parâmetros hemodinâmicos estudados, o fato de haver tendência de diferença em alguns parâmetros indica que o estudo poderia ser repetido com uma amostra maior e mais padronizada quanto a raça/porte dos animais.

Por outro lado, a artéria uterina média apresentou aumento da velocidade de fluxo sanguíneo e diminuição da resistência vascular associada a piometra. Embora a piometra venha sendo rotineiramente identificada pela ultrassonografia modo B, o conhecimento dos parâmetros fluxométricos da artéria uterina média em condições inflamatórias como a piometra, irá contribuir para o melhor entendimento da evolução do processo inflamatório uterino, bem como para a conduta clínica do médico veterinário durante o diagnóstico e tratamento das pacientes.

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

APÊNDICE A

Ficha de Identificação

Data: _____

Número de ID: _____

Nome do Tutor: _____

Telefone: _____

Endereço: _____

Nome do Paciente: _____

Raça:_____

Idade: _____

Peso: _____

Fase do Ciclo Estral:_____

Patologias: ( ) NÃO ( ) SIM

Quais: _____

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

APÊNDICE B

Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento (TCLE)

Eu Aurea Wischral responsável pela pesquisa **Ultrassonografia Doppler para Padronização da Fluxometria Uterina de Cadelas em Estágios Fisiológicos e Patológicos**, estamos fazendo um convite para você participar como voluntário deste nosso estudo. Esta pesquisa pretende Avaliar o fluxo sanguíneo uterino em cadelas através do ultrassom doppler em diferentes condições: fisiológicas e patológicas,. Avaliar a hemodinâmica da Artéria Uterina Média através dos índices de resistência, índice de pulsatilidade, velocidade de pico sistólica, velocidade de pico diastólica e fluxo revertido diastólico.

Caracterizar as diferenças na hemodinâmica da artéria uterina média entre condições uterinas fisiológicas (gestante e não gestante), patológica (piometra aberta, piometra fechada e pseudogestação).. Acreditamos que ela seja importante porque (A ultrassonografia é o meio de diagnóstico por imagem com grande crescimento dentro da veterinária. A sua utilização como ferramenta de auxílio na análise diagnóstica vem crescendo nos últimos anos, por ser uma técnica precisa, prática e não invasiva. A realização de pesquisas nessa área é de grande importância para o desenvolvimento de padrões de normalidade e indicadores de patologias uterinas.). Para sua realização será feito o seguinte: (tricotomia da região abdominal, contenção do animal para passagem do transdutor na região abdominal até encontrar a artéria uterina média e realizar a fuxometria. Sua participação constará de (participação do voluntário).
É possível que aconteçam os seguintes desconfortos ou riscos (seu animal pode se estressar por ter que ficar muito tempo deitado com a barriga para cima para a realização do exame que será indolor e sem riscos a vida do seu animal. Os benefícios que esperamos com o estudo são (Ele pode permitir o diagnóstico diferencial entre Hiperplasia Endometrial Cística, mucometra, endometrites e piometra, sempre que os sintomas clínicos e os achados ultrassonográficos são inconclusivos, evitando tratamento desnecessário. Avaliar a hemodinâmica da Artéria Uterina Média através dos índices de resistência, índice de pulsatilidade, velocidade de pico sistólica, velocidade de pico diastólica e fluxo revertido diastólico benefícios esperados).

É importante esclarecer que, caso você decida não participar, existem estes outros tipos de tratamento (ou diagnóstico) indicados para o seu caso (ultrassonografia abdominal tradicional, raio x e dosagem hormonal) Durante todo o período da pesquisa você tem o direito de tirar qualquer dúvida ou pedir qualquer outro esclarecimento, bastando para isso entrar em contato, com algum dos pesquisadores ou com o Conselho de Ética em Pesquisa (Garantia de esclarecimentos). Em caso de algum problema relacionado com a pesquisa você terá direito à assistência gratuita que será prestada (acompanhamento e assistência). Você tem garantido o seu direito de não aceitar participar ou de retirar sua permissão, a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo ou retaliação, pela sua decisão (voluntariedade). As informações desta pesquisa serão confidencias, e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação (confidencialidade). Será também utilizada imagens (uso de imagem), O material biológico coletado será utilizado (uso de material biológico). Os

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

gastos necessários para a sua participação na pesquisa serão assumidos pelos pesquisadores (ressarcimento de despesas). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial.

Autorização: Eu, _____ (nome completo do voluntário), após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e ter tido a oportunidade de conversar com o pesquisador responsável, para esclarecer todas as minhas dúvidas, acredito estar suficientemente informado, ficando claro para mim que minha participação é voluntária e que posso retirar este consentimento a qualquer momento sem penalidades ou perda de qualquer benefício. Estou ciente também dos objetivos da pesquisa, dos procedimentos aos quais serei submetido, dos possíveis danos ou riscos deles provenientes e da garantia de confidencialidade e esclarecimentos sempre que desejar. Diante do exposto expresso minha concordância de espontânea vontade em participar deste estudo. Assinatura do voluntário ou de seu representante legal

Assinatura de uma testemunha _____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e

Esclarecido deste voluntário (ou de seu representante legal) para a participação

neste estudo.

_____

Assinatura do responsável pela obtenção do TCLE

Dados dos pesquisadores:

Nome, Endereço, Telefone, endereço eletrônico

Dados do CEP responsável pela autorização da pesquisa.

Endereço, Telefone, endereço eletrônico

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

ANEXO 1

I- **FORMULÁRIO UNIFICADO PARA SOLICITAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO PARA USO DE ANIMAIS EM EXPERIMENTAÇÃO E/OU ENSINO**

LICENÇA Nº. 017/2014

PROTOCOLO PARA USO DE ANIMAIS

USO EXCLUSIVO DA COMISSÃO
PROTOCOLO Nº 23082.020797/201
RECEBIDO EM: 04/11/2013 E01

No campo "fármaco", deve-se informar o(s) nome(s) do(s) princípio(s) ativo(s) com suas respectivas Denominação Comum Brasileira (DCB) ou Denominação Comum Internacional (DCI).

Lista das DCBs disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/dcb/lista_dcb_2007.pdf .

1. FINALIDADE

Ensino	
Pesquisa	x
Treinamento	

Início: .15/01/2014..

Término: 15/04/14....

2. TÍTULO DO PROJETO/AULA PRÁTICA/TREINAMENTO

Ultrassonografia Doppler para Padronização da Fluxometria Uterina de Cadelas em Estágios Fisiológicos e Patológicos

Área do conhecimento: Reprodução animal

Lista das áreas do conhecimento disponível em:

http://www.cnpq.br/areasconhe mento/index.htm .

3. RESPONSÁVEL

Nome completo	Aurea Wischral
Instituição	Universidade Federal Rural de Pernambuco
Unidade	Recife

CEUA - UFRPE
Aprovado em 27/01/2014
Validade 27/01/2016

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

MUNICÍPIO DE
PATO BRANCO
Secretaria de Meio Ambiente

Pato Branco, 24 de agosto de 2022.

Ofício nº 96/2022

Ref. Resposta ao Requerimento nº 601/2022

Ilustríssimo Senhor Presidente,

Em resposta ao requerimento nº 601/2022, que requer à Secretaria Municipal de Meio Ambiente que informe as providências que estão sendo adotadas para as cachorras errantes que se encontram no cio proliferando pelas ruas do Município de Pato Branco, informamos que: como já exposto pelo ofício nº 46/2022, resposta ao requerimento 257/2022, a ovariohisterectomia em cadelas durante o estro não é recomendada pelo maior risco hemorrágico durante o procedimento. Ainda, pelo bem estar animal ser fundamental para o atendimento de Políticas Públicas nesta secretaria, a realização desse procedimento ocorre após o término do estro. Seguem anexas literatura sobre o tema.

Sendo o que se apresenta para o momento, nos colocamos a disposição para mais informações, se necessário.

Atenciosamente,

Vitor Debastiani Valler
Secretário de Meio Ambiente

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

MUNICÍPIO DE
PATO BRANCO
Secretaria de Meio Ambiente

Ilustríssimo Senhor Presidente

Claudemir Zanco

Presidente da Câmara de Vereadores

Pato Branco - PR

Assinado por 1 pessoa: VITOR DEBASTIANI VALER
Para verificar a validade das assinaturas, acesse https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45 e informe o código F61E-8FBE-6103-2D45

VERIFICAÇÃO DAS ASSINATURAS

Código para verificação: F61E-8FBE-6103-2D45

Este documento foi assinado digitalmente pelos seguintes signatários nas datas indicadas:

VITOR DEBASTIANI VALER (CPF 099.XXX.XXX-00) em 24/08/2022 19:08:19 (GMT-03:00)
Papel: Parte
Emitido por: Sub-Autoridade Certificadora 1Doc (Assinatura 1Doc)

Para verificar a validade das assinaturas, acesse a Central de Verificação por meio do link:

https://patobranco.1doc.com.br/verificacao/F61E-8FBE-6103-2D45