

**UFRRJ**  
**INSTITUTO DE VETERINÁRIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**DISSERTAÇÃO**

**Estudo de Segurança Clínico-Laboratorial da Sinvastatina em Cães**

**DAYANE CAICÓ COLLARES ARAUJO**

**2018**



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE VETERINÁRIA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA  
PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS**

**ESTUDO DE SEGURANÇA CLÍNICO-LABORATORIAL DA  
SINVASTATINA EM CÃES**

**DAYANE CAICÓ COLLARES ARAUJO**

*Sob a Orientação do Professor*

**Julio Israel Fernandes**

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Veterinária, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de concentração em Ciências Clínicas.

Seropédica, RJ  
Fevereiro de 2018

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

A663e Araujo, Dayane Caicó Collares, 1990-  
Estudo de Segurança Clínico-Laboratorial da  
Sinvastatina em Cães / Dayane Caicó Collares Araujo. -  
2018.  
65 f. : il.

Orientador: Julio Israel Fernandes.  
Tese(Doutorado). -- Universidade Federal Rural do Rio  
de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Medicina  
Veterinária, 2018.

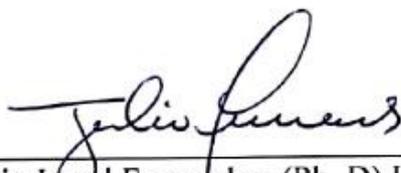
1. Clínica médica. 2. Estudo de segurança. 3.  
Endocrinologia. 4. Dislipidemias. I. Fernandes, Julio  
Israel, 1979-, orient. II Universidade Federal Rural  
do Rio de Janeiro. Programa de Pós-Graduação em  
Medicina Veterinária III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE VETERINÁRIA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA  
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)

**DAYANE CAICÓ COLLARES ARAUJO**

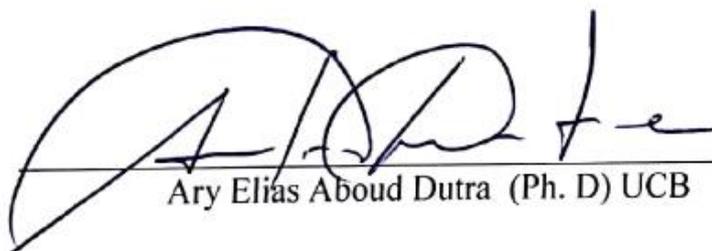
Projeto de Dissertação submetido como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Medicina Veterinária, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, na área de Concentração em Ciências Clínicas.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 21/02/2018



---

Julio Israel Fernandes (Ph. D) UFRRJ  
(orientador)



---

Ary Elias Aboud Dutra (Ph. D) UCB



---

Jonimar Pereira Paiva (Ph. D) UFRRJ

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Cleide Diniz e Marcos Collares por estarem ao meu lado e incentivarem os estudos desde muito cedo. À minha irmã Amanda Caicó, exemplo de dedicação e inteligência.

Ao meu orientador, Julio Fernandes, por todo apoio e paciência nesses anos de orientação, da graduação até aqui. Obrigada pela confiança de sempre.

À toda equipe do Laboratório de Quimioterapia Experimental e Parasitologia Veterinária e principalmente ao professor Fabio Scott, que com trabalho árduo e dedicação possibilitam que todos os animais estejam em condições clínicas para execução dos projetos de pesquisa, sempre priorizando o bem-estar animal.

À médica veterinária Priscila Cardim, sem a qual esse trabalho sequer existiria. Obrigada pela ajuda incansável na execução desse projeto, por todo ensinamento e parceria.

À amiga Evelyny Eleutério pela amizade e contribuição na execução de parte desse projeto.

Às medicas veterinárias Taciana Lopes e Isabela Pessôa pela ajuda nas coletas e demais exames do projeto, mesmo sendo uma tarefa cansativa, sempre com sorriso no rosto.

Aos amigos da pós-graduação e da vida Daniel Hainfellner, Natália Lores, Marília Alves e Flávia Clare. Obrigada por compartilharem as alegrias e dificuldade desse período. Estaremos juntos na próxima etapa acadêmica.

Aos companheiros de sempre, presentes da UFRRJ, por acreditarem em mim sempre, por todo apoio e amizade em todos esses dez anos: Cínthia Pagliares, Julia de Almeida, Arthur Azevedo e Marisol Gómez.

## RESUMO

ARAÚJO, Dayane Caicó Collares. **Estudo de Segurança Clínico-laboratorial da Sinvastatina em cães**, 2018. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária). Instituto de Veterinária. Departamento de Medicina e Cirurgia Veterinária. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2018.

A dislipidemia ou hiperlipidemia é uma condição clínica emergente nos cães da atualidade. Evidências científicas sugerem que pode preceder doenças de importância clínica como pancreatite, resistência insulínica, e doença hepatobiliar. A sinvastatina é um importante hipolipemiante que age, principalmente, na redução do colesterol LDL, inibindo reversivelmente a enzima HMG-CoA. O objetivo do trabalho foi avaliar os possíveis efeitos adversos em cães submetidos ao tratamento com sinvastatina. Para tal, foram utilizados 27 animais da espécie canina, da raça Beagle, de ambos os sexos, clinicamente saudáveis e com idades entre 1-7 anos do Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária da UFRRJ (LQEPV-UFRRJ), vinculado ao Departamento de Parasitologia Animal. A segurança foi avaliada por meio de avaliações clínicas gerais, avaliações laboratoriais (hemograma, uréia, creatinina, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, creatinoquinase, proteínas totais, albumina, colesterol e triglicerídeos) e ultrassonografia abdominal. As ocorrências clínicas mais frequentes foram vômitos (11 animais) e alteração na consistência das fezes (20 animais). A ultrassonografia evidenciou alterações sugestivas de gastrite, lama biliar e hepatoesplenomegalia. Quanto aos parâmetros laboratoriais obteve-se diferença estatística significativa nas taxas de aspartato aminotransferase, triglicerídeos, plaquetas e albumina; ocorrendo aumento da primeira e diminuição das demais. As alterações não foram relacionadas ao tratamento com sinvastatina, concluindo-se que a sinvastatina é medicação segura para o uso em cães.

*Palavras-chave: dislipidemia; estatinas; cães; beagles.*

## ABSTRACT

ARAUJO, Dayane Caicó Collares. **Simvastatin Clinical-Laboratory Safety Study in Dogs**, 2018. Dissertation (Master's Degree in Veterinary Medicine). Institute of Veterinary Medicine. Department of Medicine and Veterinary Surgery. Federal University of Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2018.

Dyslipidemia or hyperlipidemia is an emerging clinical condition in today's dogs. Scientific evidence suggests that it can precede diseases of clinical importance such as pancreatitis, insulin resistance, and hepatobiliary disease. Simvastatin is an important lipid-lowering agent that primarily acts to lower LDL cholesterol, reversibly inhibiting the HMG-CoA enzyme. The objective of this study was to evaluate the possible adverse effects in dogs submitted to simvastatin treatment. For this purpose, 27 beagle dogs of both sexes, clinically healthy and aged 1-7 years, were used in the Experimental Chemistry Laboratory of Veterinary Parasitology of UFRRJ (LQEPV-UFRRJ), attached to the Department of Animal Parasitology. Safety was assessed by means of general clinical evaluations, laboratory tests (hemogram, urea, creatinine, alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, creatine kinase, total proteins, albumin, cholesterol and triglycerides) and abdominal ultrasonography. The most frequent clinical occurrences were vomiting (11 animals) and changes in stool consistency (20 animals). Ultrasonography evidenced alterations suggestive of gastritis, biliary mud and hepatosplenomegaly. Regarding the laboratory parameters, a statistically significant difference was observed in the rates of aspartate aminotransferase, triglycerides, platelets and albumin; occurring increase of the first and decrease of the others. The changes were not related to treatment with simvastatin, concluding that simvastatin is safe medication for use in dogs.

Keywords: dyslipidemia; statins; dogs; beagles

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Divisão dos animais nos diferentes grupos experimentais de cães submetidos ao tratamento com sinvastatina.....	15
Tabela 2. Achados clínicos de vômito observados durante 30 dias de tratamento com a sinvastatina.....	17
Tabela 3. Achados clínicos de alterações intestinais observados durante 30 dias de tratamento com a sinvastatina.....	18
Tabela 4. Médias das contagens de hemácias (cél/μL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	24
Tabela 5. Médias das contagens de hemoglobina (g/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	25
Tabela 6. Médias das contagens de hematócrito (%) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	26
Tabela 7. Médias das contagens de VCM (fL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	27
Tabela 8. Médias das contagens de CHCM (g/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	27
Tabela 9. Médias das contagens de plaquetas (cél/μL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	29
Tabela 10. Médias das contagens de leucócitos (cél/μL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	30
Tabela 11. Médias das contagens de neutrófilos segmentados (cél/μL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	31
Tabela 12. Médias das contagens de linfócitos (cél/μL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	32
Tabela 13. Médias das contagens de monócitos (cél/μL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	33
Tabela 14. Médias das contagens de eosinófilos (cél/μL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	34
Tabela 15. Médias dos valores de creatinina (mg/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	35
Tabela 16. Médias dos valores de ureia (mg/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	36
Tabela 17. Médias dos valores de proteína total (g/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	36
Tabela 18. Médias dos valores de albumina (g/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	38
Tabela 19. Médias dos valores de fosfatase alcalina (UI/L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	39

Tabela 20. Médias dos valores de Alamina aminotransferase (ALT) (UI/L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina .....	40
Tabela 21. Médias dos valores de AST (UI/L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	40
Tabela 22. Médias dos valores de creatinoquinase (CK) (UI/L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	42
Tabela 23. Médias dos valores de colesterol (mg/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	43
Tabela 24. Médias dos valores de triglicérideo (mg/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	44

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema simplificado que ilustra os conceitos básicos do metabolismo das lipoproteínas em cães.....	3
Figura 2. Lipemia. As amostras de soro com concentrações normais de triglicerídeos são claras (tubo esquerdo). À medida que a concentração sérica de triglicerídeos aumenta, o soro torna-se turvo (tubo do meio) e, finalmente, lactescente (tubo da direita).....	5
Figura 3. Coleta de sangue por meio de punção de veia jugular em um Beagle do experimento.....	14
Figura 4. Instalações do Laboratório de Quimioterapia Experimental e Parasitologia Veterinária. Canis individuais de alvenaria onde ficaram todos os cães durante o experimento.....	16
Figura 5. Imagem ultrassonográfica de rim esquerdo de animal do grupo controle. O número 2 indica presença de pequeno cisto na região cortical do órgão.....	19
Figura 6. Imagem ultrassonográfica de fígado. A seta indica presença de lama em vesícula biliar.....	19
Figura 7. Imagem ultrassonográfica de estômago. Observa-se leve dilatação e presença de conteúdo líquido.....	20
Figura 8. Achados ultrassonográficos de alterações renais observados em três avaliações.....	20
Figura 9. Achados ultrassonográficos de esplenomegalia observados em três avaliações.....	21
Figura 10. Achados ultrassonográficos de hepatomegalia observados em três avaliações.....	21
Figura 11. Achados ultrassonográficos de lama biliar observados em três avaliações.....	22
Figura 12. Achados ultrassonográficos de alterações gastrointestinais observados em três avaliações.....	23
Figura 13. Valores máximos e mínimos das hemácias (cél/ $\mu$ L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	24
Figura 14. Valores máximos e mínimos da hemoglobina (g/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	25
Figura 15. Valores máximos e mínimos de hematócrito (%) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	26
Figura 16. Valores máximos e mínimos de VCM (f/L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	27
Figura 17. Valores máximos e mínimos de CHCM (g/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	28
Figura 18. Valores máximos e mínimos de plaquetas (cél/L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	29

Figura 19. Valores máximos e mínimos de leucócitos (cél/ $\mu$ L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	30
Figura 20. Valores máximos e mínimos de neutrófilos segmentados (cél/ $\mu$ L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	31
Figura 21. Valores máximos e mínimos de linfócitos (cél/ $\mu$ L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	32
Figura 22. Valores máximos e mínimos de monócitos (cél/ $\mu$ L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	33
Figura 23. Valores máximos e mínimos de eosinófilos (cél/ $\mu$ L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	34
Figura 24. Valores máximos e mínimos de creatinina (mg/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	35
Figura 25. Valores máximos e mínimos de uréia (mg/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	36
Figura 26. Valores máximos e mínimos de proteína total (g/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	37
Figura 27. Valores máximos e mínimos de albumina (g/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	38
Figura 28. Valores máximos e mínimos de fosfatase alcalina (UI/L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	39
Figura 29. Valores máximos e mínimos de ALT (UI/L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	40
Figura 30. Valores máximos e mínimos de AST (UI/L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	41
Figura 31. Valores máximos e mínimos de creatinoquinase (CK) (UI/L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	42
Figura 32. Valores máximos e mínimos de colesterol (mg/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	43
Figura 33. Valores máximos e mínimos de triglicerídeos (mg/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.....	44

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	1
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	2
2.1 Compostos lipídicos .....	2
2.2 Metabolismo lipídico.....	2
2.2.1 Via exógena .....	3
2.2.2 Via endógena .....	4
2.3 Hiperlipidemia .....	4
2.4 Implicações clínicas das hiperlipidemias .....	7
2.5 Tratamento das Dislipidemias .....	8
2.5.1 Manejo dietético.....	8
2.5.2 Manejo medicamentoso.....	9
2.6 Uso da Sinvastatinas no Tratamento das Hiperlipidemias .....	10
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	13
3.1 Autorização da CEUA.....	13
3.2 Localização do Experimento .....	13
3.3 Avaliação Pré-Experimental.....	13
3.4 Delineamento Experimental .....	14
3.5 Análise Estatística .....	15
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	16
4.1 Avaliação clínica.....	16
4.2 Exames ultrassonográficos .....	18
4.3 Exames laboratoriais .....	23
4.3.1 Hemograma - eritograma.....	23
4.3.2 Hemograma – leucograma.....	29
4.3.3. Bioquímica.....	34
5 CONCLUSÃO .....	45
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	46
ANEXO A .....	50
ANEXO B .....	51
ANEXO C .....	52

## 1 INTRODUÇÃO

A dislipidemia é um distúrbio no metabolismo de lipídios resultante da síntese aumentada ou degradação reduzida de lipoproteínas responsáveis pelo transporte de colesterol e triglicerídeos séricos. As dislipidemias podem ser primárias, quando associadas a um defeito genético no metabolismo das lipoproteínas como ocorre em algumas raças de cães, ou secundárias a distúrbios endócrinos ou metabólicos, como hiperadrenocorticismo, diabetes, hipotireoidismo, obesidade ou ainda pós-prandiais, que possuem ocorrência transitória.

A hiperlipidemia em si pode não provocar sinais clínicos relevantes, porém tem sido relatado associação com outras doenças que são clinicamente importantes e potencialmente mórbidas como pancreatite, doença hepatobiliar, resistência insulínica, aterosclerose e doença ocular. O aumento da ocorrência de endocrinopatias em cães relacionadas a obesidade está diretamente relacionado a mudança dos hábitos alimentares, não muito saudáveis, devido à proximidade desses animais de companhia com o seu tutor

Entre as dislipidemias pode-se destacar a hipercolesterolemia ou elevação do colesterol total, responsável por aumentar a probabilidade de doença cardiovascular, uma das maiores causas de morte em humanos no mundo. Esses pacientes precisam ser submetidos a tratamento farmacológico adequado e, geralmente, utilizando as estatinas ou combinação de fármacos.

O uso das estatinas em humanos já é bem documentado e sua eficácia comprovada. Essas medicações, a exemplo da sinvastatina, inibem a 3-hidroxi-3metilglutaril coenzima A (HMG -CoA) redutase, interrompendo a conversão de HMG-CoA em mevalonato, etapa limitante da biossíntese do colesterol (VARGAS & LIMBERGER, 2016). O sucesso no tratamento com o uso dessas medicações resulta em uma menor morbidade e mortalidade da população que apresenta esses distúrbios.

Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar os possíveis efeitos adversos em cães submetidos ao tratamento com sinvastatina, reportando os principais achados clínicos, laboratoriais e de imagem nessa espécie com diferentes dosagens da sinvastatina.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Compostos lipídicos**

Os lipídeos são compostos orgânicos que, mesmo diferentes quimicamente entre si, apresentam como característica em comum a insolubilidade em água (RIFAI et al., 1999; NELSON et al., 2000). Esses compostos possuem diversas funções, entre elas: composição de membranas celulares, estoque e produção de energia, co-fatores de enzimas e mensageiros intracelulares (RIFAI et al., 1999; NELSON et al., 2000). Dos vários grupos de lipídeos os mais importantes clinicamente são: ácidos graxos, esteróis (principalmente colesterol) e acilgliceróis (principalmente triglicerídeos) (XENOULIS & STEINER, 2010).

Por sua característica hidrofóbica os lipídeos são transportados por macromoléculas proteicas chamadas de apolipoproteínas, que fazem parte das lipoproteínas, e desempenham um importante papel no transporte e metabolismo dos lipídeos (GINSBERG, 1998). As diversas classes de lipoproteínas foram classificadas de acordo com sua densidade e características físicas, sendo as principais: quilomicrons (responsável pelo transporte de lipídeos absorvidos pela mucosa intestinal), lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL) (responsáveis pelo transporte de lipídeos endócrinos) (BAUER, 1996; GINSBERG, 1998).

Quilomicrons e VLDL carregam em maior quantidade triglicerídeos, que são a principal fonte energética (mais comum e eficiente) para o fígado e tecidos periféricos, principalmente músculos (GINSBERG, 1998; XENOULIS & STEINER, 2010). O principal esteroide em tecidos animais é o colesterol, cuja principal fonte é exógena (dieta) (XENOULIS & STEINER, 2010). Sua função está relacionada com a composição de membranas e precursores dos esteroides em adrenais, gônadas e ácidos biliares e é o lipídeo em maior quantidade nas lipoproteínas LDL e HDL (GINSBERG, 1998).

O colesterol é sintetizado na maioria dos tecidos e a regulação de sua síntese é realizada pela enzima 3-hidroxi-3metilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA) (GINSBERG, 1998), enzima alvo de uma série de compostos farmacológicos que visam inibir sua atividade para reduzir o colesterol sérico em pacientes com hipercolesterolemia (BAUER, 1996).

### **2.2 Metabolismo lipídico**

O metabolismo lipídico, resumido na Figura 1, pode ser dividido em duas vias básicas: a via exógena, associada aos lipídios obtidos da dieta, e a via endógena, que está associada aos lipídeos produzidos pelo organismo (BAUER, 2004).

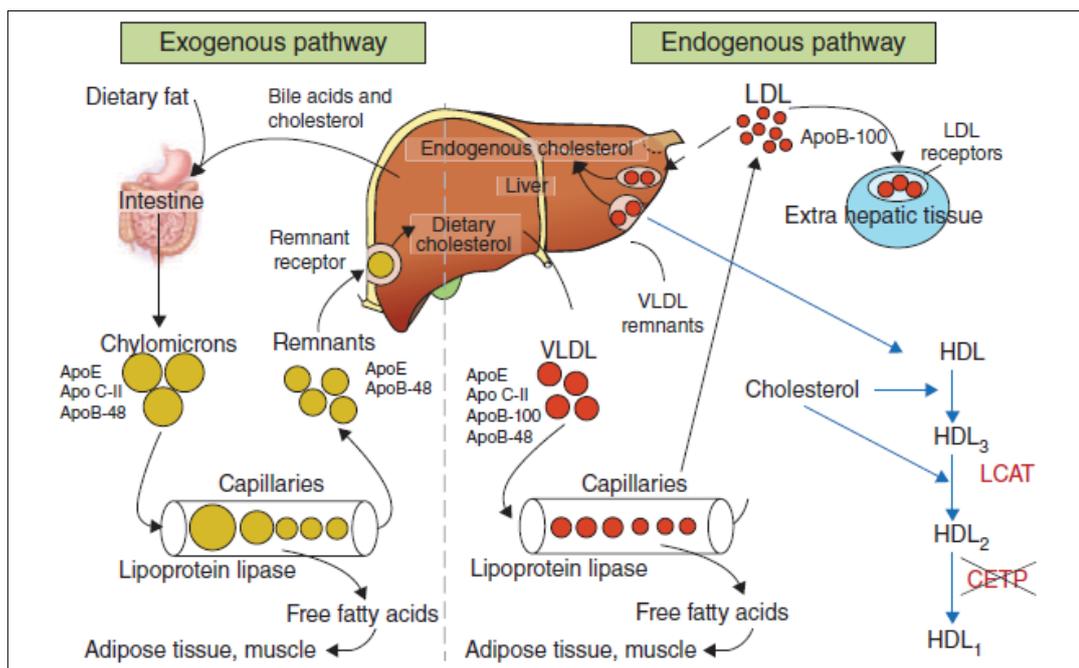


Figura 1. Esquema simplificado que ilustra os conceitos básicos do metabolismo das lipoproteínas em cães. Fonte: (XENOULIS & STEINER, 2015).

### 2.2.1 Via exógena

Os lipídeos adquiridos na dieta, principalmente triglicerídeos, são absorvidos no intestino delgado e clivados em ácidos graxos, monoglicerídeos e diglicerídeos graças a ação da lipase pancreática (BAUER, 2004; HALL & GUYTON, 2017). A seguir, esses glicerídeos são reesterificados em triglicerídeos juntamente com colesterol, fosfolipídeos e apolipoproteína B para formar os quilomíons (BAUER, 2004; XENOULIS & STEINER, 2010; HALL & GUYTON, 2017). A apolipoproteína B, contida na superfície externa dos quilomíons, permite o transporte de triglicerídeos pela linfa impedindo sua aderência na parede dos vasos linfáticos (HALL & GUYTON, 2017).

Ao cair na circulação sanguínea os quilomíons adquirem as apolipoproteínas C e E, a partir do HDL circulante, que são importantes na ativação da lipoproteína lipase (enzima existente em grandes quantidades no fígado e adipócitos) responsável pela hidrólise dos triglicerídeos em ácidos graxos livres e gliceróis (XENOULIS & STEINER, 2010). Os ácidos graxos livres penetram nas células musculares onde servirão como fonte de energia e nos adipócitos são reesterificados em triglicerídeos para armazenamento (RIFAI et al., 1999; BAUER, 2004).

Os quilomíons remanescentes na circulação são reconhecidos pelos hepatócitos por receptores de apolipoproteína E, sendo removidos por meio de endocitose e as moléculas de colesterol contidas em sua estrutura podem ser utilizadas por lipoproteínas (VLDL) e na formação de ácidos biliares (BAUER, 2004; HALL & GUYTON, 2017).

Para que a gordura armazenada nos tecidos adiposos seja utilizada como fonte energética em outros locais do organismo ela é transportada sob forma de ácido graxo livre (após hidrólise ativada pela lipase celular sensível a hormônio) combinado com as moléculas de albumina das proteínas plasmáticas (HALL & GUYTON, 2017).

### **2.2.2 Via endógena**

Outras classes de lipoproteínas estão envolvidas no transporte de lipídeos endógenos (sintetizados no organismo), são elas: VLDL, LDL e HDL (BAUER, 2004). Triglicerídeo endógeno é sintetizado principalmente pelo fígado e combinado com colesterol, ésteres de colesterol, fosfolipídeos e apolipoproteína B para formar a VLDL (principal lipoproteína responsável pelo transporte de triglicerídeos no estado pós absorção) (BAUER, 2004; XENOULIS & STEINER, 2010). A infiltração com a lipoproteína lipase (LPL) inicia o catabolismo de VLDL e a perda de triglicerídeos por essa lipoproteína resulta na transferência de colesterol, fosfolipídeos e apolipoproteínas em HDL (GINSBERG, 1998).

O metabolismo da VLDL é semelhante aos quilomicrons. Na circulação a VLDL adquire as apolipoproteínas C e E do HDL, que ativam a LPL localizada nos capilares, que hidrolisa os triglicerídeos em ácidos graxos livres e glicerol (BAUER, 2004; XENOULIS & STEINER, 2010). O VLDL remanescente é removido da circulação pelo fígado ou podem sofrer transformação adicional (reduzindo seu tamanho) e formar LDL que contem principalmente ésteres de colesterol e apolipoproteína B100 (XENOULIS & STEINER, 2010). Assim, o colesterol pode ser utilizado para a produção de hormônios esteroides, síntese de membranas celulares e metabolismo hepático por meio da ligação da LDL com receptores específicos de apolipoproteínas B e E distribuídos nos tecidos (GINSBERG, 1998).

No fígado, os triglicerídeos também são hidrolisados em HDL, que são responsáveis pelo fornecimento de apolipoproteínas C e E a várias outras lipoproteínas na circulação. A absorção de colesterol pelo fígado é importante no adequado metabolismo da HDL (BAUER, 2004), sendo transferido dos tecidos periféricos para as pequenas moléculas de HDL. Dessa forma, o colesterol HDL é esterificado pela ação da enzima LCAT formando os ésteres de colesterol que se movem para os núcleos da HDL, permitindo que mais colesterol livre seja absorvido para a sua superfície (GINSBERG, 1998).

A baixa incidência de distúrbios arteroscleróticos em cães, quando comparados com humanos, é explicada pela ausência da enzima CETP (Proteína de Transferência de Colesterol Esterificado) (presente em humanos). Sendo assim, em cães, após a transformação de HDL2 em HDL1, os ésteres de colesterol são transferidos dos tecidos para o fígado e então eliminados ou reutilizados, e não combinados a LDL ou VLDL (como em humanos) (JOHNSON, 2005).

### **2.3 Hiperlipidemia**

O termo hiperlipidemia pode ser definido como aumento das concentrações no plasma de triglicerídeos (hipertrigliceridemia) e colesterol (hipercolesterolemia), acompanhado de hiperlipoproteinemia, uma vez que os lipídeos são transportados por lipoproteínas (BRUSS, 2008). Entretanto, esse termo só deve ser utilizado quando a mensuração das lipoproteínas tenha sido realizada (BAUER, 1996; JOHNSON, 2005).

O consenso brasileiro sobre dislipidemias descreve a apresentação laboratorial das dislipidemias, com finalidade diagnóstica, em quatro situações: 1) valores aumentados de colesterol total ou hipercolesterolemia isolada; 2) valores aumentados dos triglicérides ou hipertrigliceridemia isolada; 3) valores aumentados do colesterol total e do triglicerídeo ou hiperlipidemia mista; 4) valores diminuídos do HDL-C isoladamente ou em associação à alterações do LDL-C e/ou dos triglicerídeos (FALUDI, 2017).

Inicialmente a suspeita de hiperlipidemia pode partir da observação do plasma turvo ou de aspecto leitoso (Figura 2), sugerindo que um distúrbio lipídico pode estar presente levando a lipemia (JOHNSON, 2005). A lipemia esta sempre relacionada com a hipertrigliceridemia, assim sendo, nem sempre a hiperlipidemia induz lipemia plasmática já que hipercolesterolemia

não provoca esse efeito (JOHNSON, 2005). Do ponto de vista laboratorial, a lipemia pode atrapalhar testes que utilizam meios como refratometria e espectrofotometria como, por exemplo, proteína plasmática e hemoglobina, aumentando falsamente seus resultados (BAUER, 1996). Em geral, a turbidez do soro acontece quando a concentração de triglicerídeos encontra-se entre 200 e 300mg/dL e o soro lactescente ocorre quando essa concentração está acima de 1000mg/dL, sendo esses dados apenas uma estimativa (XENOULIS & STEINER, 2010).

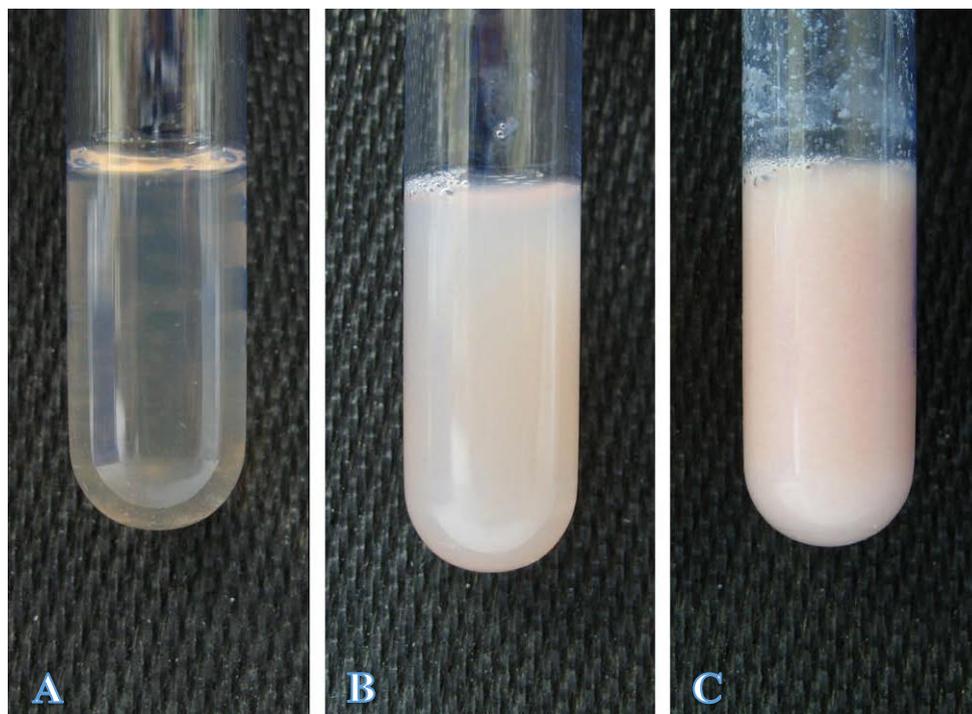


Figura 2. Lipemia. As amostras de soro com concentrações normais de triglicerídeos são claras (A). À medida que a concentração sérica de triglicerídeos aumenta, o soro torna-se turvo (B) e, finalmente, lactescente (C). (XENOULIS & STEINER, 2010).

As hiperlipidemias podem ser classificadas como: pós-prandiais, quando ocorrem após a ingestão de uma refeição contendo triglicerídeos; hiperlipidemias primárias, causadas por defeitos congênitos no metabolismo de lipoproteínas, sendo incomum em cães e gatos; e hiperlipidemias secundárias quando são adquiridas e envolvem células danificadas ou atividade hormonal anormal, comum em mamíferos domésticos (JOHNSON, 2005).

A hiperlipidemia fisiológica ou pós prandial é comum em cães após a ingestão de gorduras e é caracterizada pelo aumento da concentração de quilomicrons (THOMASON, FLATLAND, & CALVERT, 2007). Uma vez que essa lipoproteína apresenta uma maior concentração de triglicerídeos, as taxas de colesterol nesses casos tendem a se manter normais ou com aumento discreto (<500mg/dL) (THOMASON, FLATLAND, & CALVERT, 2007). A hiperlipidemia pos prandial é transitória e normalmente se resolve dentro de 7 a 12 horas após a refeição, dependendo do tipo de gordura ingerida (XENOULIS & STEINER, 2010).

A hiperlipidemia secundária é a forma mais comum em cães e normalmente está associada a distúrbios endócrinos como hipotireoidismo, diabetes mellitus e hiperadrenocorticismo ou outras condições como obesidade, pancreatite aguda, colestase e nefropatia com perda proteica (XENOULIS & STEINER, 2015). Além disso, a hiperlipidemia secundária pode estar associada ao uso de medicamentos como agentes anti-hipertensivos

(diuréticos,  $\beta$  bloqueadores), esteróides e agentes imunossupressores (ciclosporina). Em geral, essas drogas interferem no metabolismo de lipídeos e lipoproteínas (aumento da LDL, triglicerídeos e diminuição da HDL circulante) por mecanismos, muitas vezes, não bem elucidados (DONAHOO, KOSMISKI & ECKEL, 1998). Outras causas de hiperlipidemia secundária já foram relatadas em cães como linfoma, infecção por *Leishmania infantum* e doença cardíaca congestiva devido cardiopatia dilatada (XENOULIS & STEINER, 2010).

A mobilização endógena de lipídeos é resultado do aumento da atividade intracelular da enzima lipase hormônio sensível. Essa atividade está aumentada nos casos de condição nutricional prejudicada (síndrome nefrótica), aumento da concentração de ACTH e corticosteróides (hiperadrenocorticismo, administração exógena de corticosteróides), aumento de hormônios tireoidianos (hipertireoidismo) e aumento da atividade do glucagon (diabetes mellitus, pancreatite) (THOMASON, FLATLAND, & CALVERT, 2007).

A hiperlipidemia em casos de diabetes mellitus, pancreatite e hipotireoidismo deve-se a diminuição da atividade da lipoproteína lipase, responsável por remover o VLDL e quilomicrons da circulação, e normalmente a atividade dessa enzima é aumentada pela heparina, insulina e hormônios tireoideanos (THOMASON, FLATLAND & CALVERT, 2007). De uma forma geral, nesses casos ocorre aumento da produção de VLDL e/ou depuração inefetiva no VLDL (BAUER, 2004; JOHNSON, 2005; XENOULIS & STEINER, 2015).

A ocorrência de aumentos séricos de colesterol e triglicerídeos ocorrem em 88% e 78% dos cães, respectivamente, devido redução na taxa de degradação e na síntese de lipídios (XENOULIS & STEINER, 2010). Neste caso ocorre acúmulo de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Há diminuição da excreção biliar de colesterol e por consequência da atividade da lipoproteína lipase, o que retarda a depuração de triglicerídeos tanto de VLDL quanto de quilomicrons, enquanto que a diminuição da atividade de lipase hepática, retarda a depuração de restos de quilomicrons em colesterol (TRHALL et al. 2012). Já em cães com Diabetes Mellitus, caracterizado por deficiência relativa ou absoluta de insulina, a hiperlipidemia é mais comumente associada à hipertrigliceridemia, porém a hipercolesterolemia também pode estar presente (JOHNSON, 2005; NELSON & ELLIOT, 2010).

Cães com hiperadrenocorticismo apresentam hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia uma vez que o aumento de glicocorticóides endógenos estimula a lipólise, porém a hiperlipidemia não é um achado específico, pois os valores de colesterol e triglicerídeos também se elevam em casos de hipotireoidismo e diabetes mellitus (MOONEY & PETERSON, 2015). Já nos casos de colestase hepática ocorre hipercolesterolemia já que a excreção da bile é um dos maiores responsáveis por remover o excesso de colesterol no corpo (THOMASON, FLATLAND, & CALVERT, 2007).

As hiperlipidemias primárias em cães parecem ser incomuns e compreendem a hiperlipidemia primária em Schnauzer miniatura e hipercolesterolemia idiopática (CLAUDIO & OGOSHI, 1999). A hiperlipidemia em cães da raça Schnauzer foi um dos primeiros tipos de dislipidemia raciais descritas a qual foi associada a uma possível deficiência familiar na atividade da LPL, que resulta em um prejuízo na depuração da VLDL e quilomicrons (FORD, 1993). Porém, o mecanismo pelo qual isso ocorre ainda é desconhecido e o fato de estar associado a uma raça específica pode ter relação com uma alteração possivelmente genética (FORD, 1993; CLAUDIO & OGOSHI, 1999).

Estudo realizado nos Estados Unidos identificou aumento na concentração sérica de triglicerídeos acima dos valores de referência em 32,8% de 192 Schnauzer miniatura

saudáveis submetidos a jejum prévio de 12 horas (XENOULIS et al., 2007). A hipercolesterolemia moderada a grave nessa raça, pode estar presente e foi associada a diminuição e/ou aumento da depuração de VLDL e quilomicrons, uma vez que essas moléculas também contém pequena quantidade de colesterol em sua constituição (XENOULIS et al., 2007).

A hipercolesterolemia primária sem hipertrigliceridemia foi descrita em uma família de Collies no Reino Unido associada principalmente a alterações no metabolismo do colesterol, entretanto as causas ainda não foram determinadas e o fator hereditário é uma hipótese (JEUSETTE et al., 2004). Essa condição difere da hiperlipidemia familiar observada em Schnauzer miniatura e Beagles. Nessas raças a hipertrigliceridemia está presente e os sinais clínicos observados foram dor abdominal e convulsões (WADA et al., 1977; FORD, 1993), enquanto que no Collie a suspeita surgiu a partir de sinais de retinopatia lipídica (distrofia do epitélio pigmentar da retina) (JEUSETTE et al., 2004).

#### **2.4 Implicações clínicas das hiperlipidemias**

As manifestações clínicas de cães com dislipidemias podem incluir disfunções no trato gastrointestinal, no sistema nervoso e ocular e os principais sinais observados são vômitos, diarreia, dor e distensão abdominal, anorexia, lipemia de retina e humor aquoso lipêmico (JOHNSON, 2005). As lesões oculares decorrentes de hiperlipidemia familiar em cães da raça Collie for descrita por Jeusette e colaboradores (2004) e a gravidade das lesões oculares não parece ser diretamente proporcional a magnitude das taxas de colesterol no sangue.

A hipertrigliceridemia severa é um fator já bem conhecido como predisposição a pancreatite em humanos (GAN et al., 2006; LINDBERG, 2009). A elevada prevalência de pancreatite nas raças Schnauzers Miniatura foi atribuída a hiperlipidemia primária familiar comum nessa raça (WILLIAMS, 1996). Dois estudos clínicos forneceram evidências mais fortes de que hipertrigliceridemia, especialmente grave (maior ou igual a 875 mg/dL), é um fator de risco para pancreatite em Schnauzer Miniatura (XENOULIS & STEINER, 2010). O mecanismo da pancreatite nesses casos não está completamente elucidado mas acredita-se que os triglicerídeos séricos são hidrolisados pela ação da lipase pancreática, levando a uma produção excessiva de ácidos graxos livres, que são tóxicos para o pâncreas (XENOULIS & STEINER, 2015).

Distúrbios hepáticos também são citados como alterações relacionadas a hiperlipidemia em cães como a hepatopatia vacuolar, caracterizada pelo acúmulo hepatocelular de triglicerídeos e glicogênio (muitas vezes citada como lipidose ou esteatose), e a mucocelose de vesícula biliar, associada principalmente em cães de raças predispostas a hiperlipidemia primária (AGUIRRE et al., 2007; XENOULIS & STEINER, 2015).

Apesar da maioria dos animais apresentarem-se assintomáticos e com pouca ou nenhuma alteração em enzimas hepáticas, em estudo realizado por Xenoulis e colaboradores (2008) a hipertrigliceridemia primária em Schnauzer miniatura foi associada com atividades aumentadas de enzimas hepáticas no soro em condições clínicas saudáveis. Nesse estudo, 60 e 45% dos Schnauzers miniatura com concentrações séricas de triglicerídeos de 395,5mg/dL ou mais aumentou a atividade sérica de AST e ALT, respectivamente.

Em humanos, o aumento de colesterol dos tipos HDL e VLDL predispõem a aterosclerose, doença vascular crônica decorrente do depósito e oxidação de lipoproteínas na parede das artérias podendo levar a infartos, acidentes vasculares e doença arterial periférica

(FALUDI et al., 2017). Embora os cães pareçam ser resistentes à formação de aterosclerose devido a sua composição de lipoproteínas e metabolismo lipídico (PASQUINI, LUCHETTI & CARDINI, 2008), há certa ocorrência de relatos tanto experimentais quanto clínicos, no desenvolvimento da aterosclerose em cães dislipidêmicos.

Em estudo retrospectivo de casuística de necropsias realizadas no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Nacional da Colômbia, entre os anos de 1990 e 2010 caracterizou-se histopatologicamente o diagnóstico de arterosclerose em cães com fatores predisponentes (obesidade, sedentarismo, raça e doenças endócrinas concomitantes como hipotireoidismo e diabetes (ADARME & RAIRÁN, 2016). Os autores observaram macroscopicamente severo espessamento da veia pulmonar e distensão da veia cava e em 44,2% dos casos os animais apresentaram algum tipo de lesão vascular em um ou mais órgãos, principalmente fígado, coração, baço e pulmão.

Outra complicação potencial em cães com hipertrigliceridemia é a resistência insulínica. Em humanos a hipertrigliceridemia severa é relacionada a resistência insulínica e ao desenvolvimento do diabetes mellitus (SCHULZ, 2006). Em um estudo que associou a hipertrigliceridemia em schnauzer miniatura saudáveis com resistência insulínica, quase 30% dos animais com hipertrigliceridemia primária apresentaram evidência de resistência à insulina determinada pela concentração sérica de insulina. Isso pode ter uma implicação no controle glicêmico em cães com hipertrigliceridemia e diabetes mellitus concomitante (XENOULIS, 2011a).

## **2.5 Tratamento das Dislipidemias**

O primeiro passo no tratamento de hiperlipidemia é determinar se a desordem lipídica é primária ou secundária (JOHNSON, 2005; XENOULIS & STEINER, 2010). Dessa forma, deve-se investigar doenças concomitantes que resultem em hiperlipidemia secundária. Neste caso, se a desordem primária for adequadamente tratada a hiperlipidemia resolve-se. Após quatro a seis semanas da correção da doença primária a resolução da hiperlipidemia deve ser confirmada por testes laboratoriais (THOMASON, FLATLAND & CALVERT, 2007).

Caso não haja melhora do quadro deve-se considerar diagnóstico de doença primária equivocado, tratamento ineficaz ou hiperlipidemia primária (XENOULIS & STEINER, 2010). A recomendação é que se considere hiperlipidemia primária caso outras enfermidades dislipidemiânicas tenham sido descartadas e a hipertrigliceridemia exceda 500mg/dL deve ser tratada com prioridade para evitar complicações (XENOULIS & STEINER, 2015). A hipertrigliceridemia tende a ter complicações mais graves que a hipercolesterolemia primária, ainda assim, o colesterol sérico deve ser mantido abaixo de 500mg/dL.

### **2.5.1 Manejo dietético**

A hiperlipidemia primária deve ser inicialmente controlada por meio da modificação dietética (THOMASON, FLATLAND & CALVERT, 2007). O manejo alimentar deve incluir baixo teor de gordura, na faixa de 20g de gordura por 100kcal, (ELLIOT, 2005). Ainda que essa abordagem seja feita mais frequentemente em cães com hiperlipidemia primária, animais com hiperlipidemia secundária também se beneficiam com a mudança alimentar uma vez que os quilomicrons ricos em gordura são produzidos a partir da gordura dietética (ZICKER et al., 2000).

O fornecimento de uma dieta com baixo teor de gordura implica em uma atenção maior a ingestão calórica absoluta. O consumo energético total não deve ser elevado para que não haja produção excessiva de VLDL, a não ser em cães obesos (XENOULIS et al., 2011b). Em estudo realizado com Schnauzer miniatura com dieta comercial com baixo teor de gordura (Royal

Canin Gastrointestinal Low Fat®) por oito semanas observou-se redução significativa nas concentrações séricas de triglicerídeos e colesterol (XENOULIS et al., 2011b). A concentração de colesterol voltou ao normal em todos os cães e a concentração de triglicerídeos normalizou em 30% dos animais.

Além da quantidade de gordura a qualidade da mesma deve ser levada em consideração. Muito se estuda a respeito do efeito hipolipemiante e antiaterogênico do ácido graxo ômega 3, abundante em peixes. Em estudo realizado em cães saudáveis, a suplementação de óleo de peixe levou a uma significativa redução nas concentrações séricas de triglicerídeos sem nenhum efeito colateral significativo (LEBLANC et al., 2005).

Os benefícios da suplementação de ômega 3 incluem a redução dos níveis séricos de triglicerídeos, VLDL, redução do colesterol LDL e aumento do HDL, decorrentes da diminuição da concentração de apolipoproteína CIII que inibe a atividade da LPL, favorecendo a depuração de triglicerídeo sanguíneo (ADKINS & KELLEY, 2010; ARAUJO et al., 2012). A suplementação é indicada em cães com hipertrigliceridemia que não responderam adequadamente apenas a dieta com baixo teor de gordura nas doses de 220 a 330mg/kg (LEBLANC et al., 2005). Após a terapia dietética deve-se reavaliar a concentração de lipídeos de quatro a oito semanas. Caso a concentração de triglicerídeos alcance uma taxa <500mg/dl deve-se continuar a dieta de baixo teor de gordura pelo resto da vida do animal e essas concentrações devem ser reavaliadas a cada seis a 12 meses (XENOULIS & STEINER, 2015).

### **2.5.2 Manejo medicamentoso**

Alguns animais com hiperlipidemia primária não responderão satisfatoriamente a dieta com baixo ou baixíssimo teor de gordura, especialmente se a causa estiver relacionada a formação endógena de lipídeos (FORD, 1993). O tratamento com agente hipolipemiantes em humanos incluem quitosana, ácidos graxos ômega 3, niacina, derivados do ácido fibríco (fibrato) e estatinas, porém evidências quanto a eficácia e segurança desses compostos na medicina veterinária ainda são escassos (THOMASON, FLATLAND & CALVERT, 2007).

A quitosana é um derivado desacetilado da quitina, um polímero natural derivado da glicosamina das paredes celulares de alguns fungos e do exoesqueleto de crustáceos que possui efeitos benéficos sobre lipídeos séricos como colesterol total e LDL (MOSALLANEJAD et al., 2016). Estudo experimental recente, evidenciou que ratos suplementados com quitosana e seus derivados tiveram melhora na capacidade de regularização de seu peso corporal, diminuição do percentual de gordura corporal, do soro, fígado e lipídeos fecais e regularização nas atividades das enzimas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), evidenciando um efeito hepatoprotetor além de hipolipemiante (PAN et al., 2016).

A niacina é uma forma de vitamina B3 utilizada no tratamento de hiperlipidemia em humanos por muitos anos e que, na dose terapêutica, reduz o colesterol LDL e as concentrações de triglicerídeos no sangue em 15% e 35%, respectivamente (KASHYAP et al., 2002). O mecanismo de ação da niacina ainda não está totalmente claro, no entanto ela pode diminuir a lipólise no tecido adiposo e, portanto, o fluxo de ácidos graxos livres para o fígado que juntamente com a inibição direta da síntese de triglicerídeos hepática, diminui a secreção de VLDL e, conseqüentemente, redução de LDL (WATTS & KARPE, 2011).

Em cães a niacina vem sendo utilizada em animais com hipertrigliceridemia primária reduzindo as concentrações de triglicerídeos séricos por muitos meses, entretanto ainda são poucos os estudos a respeito dos efeitos colaterais e a real eficácia dessa medicação (BAUER, 1995). Essa medicação é administrada em cães na dose de 50 a 200mg/dia e recomenda-se iniciar com doses baixas e aumentando gradualmente a cada quatro semanas (baseando-se nas

concentrações séricas de colesterol e triglicerídeos), uma vez que os efeitos tanto terapêuticos quanto colaterais da niacina são dose dependentes (XENOULIS & STEINER, 2015). O uso da niacina deve ser cauteloso em pacientes diabéticos pois pode elevar os níveis de glicose sanguínea em altas doses e, em tratamentos de longos períodos, deve-se monitorar as enzimas hepáticas (WATTS & KARPE, 2011).

Os fibratos são agonistas fracos da PPAR (peroxisome proliferator activated receptor), um fator de transcrição nuclear que regula os lipídios e a síntese e catabolismo de lipoproteínas (TENENBAUM & FISMAN, 2012). Essa classe farmacológica suprime a síntese e estimulam a oxidação de ácidos graxos, ativam a lipoproteína lipase e inibem de forma não competitiva a enzima diacilglicerol acil transferase 2 (a enzima que catalisa a conversão de diglicéridos em triglicerídeos), levando a uma redução geral na concentração sérica de triglicerídeos (TOTH, DAYSPRING & POKRYWKA, 2009; WATTS & KARPE, 2011).

Em humanos, os fibratos reduzem as concentrações séricas de triglicerídeos em 25 a 50% (TOTH, DAYSPRING & POKRYWKA, 2009; WATTS & KARPE, 2011). Os fibratos são particularmente úteis no tratamento da dislipidemia diabética em humanos que é resistente a outras drogas (TOTH, DAYSPRING & POKRYWKA, 2009). O uso dessa medicação em seres humanos está associado a baixa incidência de miotoxicidade e aumento sérico das atividades de enzimas hepáticas (SCHULZ, 2006).

Gemfibrozil é um dos fibratos mais comumente usados em humanos, e também é usado com frequência em cães com hipertrigliceridemia e, nesta espécie, pode ser administrado na dose de 10 mg/kg a cada 12 horas, por via oral. Não são observados efeitos colaterais em cães na experiência de diversos clínicos de animais de companhia, embora nenhum estudo tenha avaliado sua segurança nesta espécie (XENOULIS & STEINER, 2015).

Assim como descrito em humanos por BEGGS et al. (1999), alguns animais com hipertrigliceridemia primária não respondem bem ao tratamento com gemfibrozil. Neste caso pode-se optar pelo bezafibrato, outro derivado de ácido fibroso, que apresenta maior eficácia e menor índice de efeitos colaterais no tratamento de humanos com hiperlipidemia (BEGGS et al., 1999). Em estudo recente realizado por DE MARCO et al. (2017) o bezafibrato foi efetivo reduzindo as concentrações séricas de triglicerídeos e colesterol em 15 cães com hiperlipidemia primária e 31 com hiperlipidemia secundária. Nesse estudo, o bezafibrato foi usado em uma dose variando de 4 a 10 mg/kg, a cada 24 horas, durante 30 dias. Normalização das concentrações séricas de triglicerídeos e colesterol foi alcançado em 91 e 68% dos casos, respectivamente. Fibratos podem ser recomendados em cães onde modificação dietética com ou sem ácidos graxos ômega 3 não conseguiram reduzir eficazmente as concentrações séricas de triglicerídeos (XENOULIS & STEINER, 2015). Poucos efeitos colaterais são relatados, porém podem ocorrer alterações gastrointestinais, miosite e alterações de enzimas hepáticas (SCHULZ, 2006).

## **2.6 Uso da Sinvastatinas no Tratamento das Hiperlipidemias**

Em 1979 foi desenvolvida a primeira estatina aprovada para uso em humanos como produto semissintético da fermentação do fungo *Aspergillus terreus* (TARANTINO et al., 2017). De 61 a 85% da dose administrada de Sinvastatina é absorvida pelo estômago e o pico no plasma ocorre após quatro horas (MAURO, 1993). Todas as estatinas estão sujeitas a metabolismo de primeira passagem pelo fígado e mais de 95% dos seus metabólitos ativos se ligam as proteínas plasmáticas. A eliminação também é principalmente hepática de 70% dos seus metabólitos (BRUNTON, CHABNER & KNOLLMANN, 2012).

As estatinas (inibidores da HMG-CoA redutase, enzima responsável pela síntese de colesterol), estão entre os hipolipemiantes mais potentes e comumente usados e constituem terapia de primeira linha para o tratamento da hipercolesterolemia em humanos (WATTS & KARPE, 2011). São inibidores reversíveis da HMG-CoA redutase. Após a ingestão da sinvastatina, uma lactona inativa, é hidrolisada ao  $\beta$ -hidroxiácido correspondente. Esse é o principal metabólito e é um inibidor da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase (MAURO, 1993). A forma ativa da sinvastatina é um inibidor específico da HMG-CoA redutase, enzima que catalisa a conversão da HMG-CoA a mevalonato. Em virtude dessa conversão ser um passo inicial da biossíntese do colesterol, não se espera que o tratamento com sinvastatina provoque acúmulo de esteróis potencialmente tóxicos (MAURO, 1993).

Portanto, as estatinas são principalmente drogas que reduzem o colesterol (em seres humanos elas diminuem especificamente LDL) com efeitos menos potentes sobre o metabolismo de triglicerídeos (WATTS & KARPE, 2011). Entretanto, alguns estudos evidenciam redução de triglicerídeos em estatinas mais potentes. Em estudo randomizado, multicêntrico e duplo cego realizado para avaliar eficácia e segurança da sinvastatina na dose de 80mg observou-se redução total de colesterol, apolipoproteína B e triglicerídeos, muito provavelmente pela redução na produção de VLDL, que contém quantidades de triglicerídeos (STEIN et al., 1998). Neste caso, demonstra-se que a sinvastatina pode ser útil no tratamento de dislipidemias mistas.

Em um estudo escandinavo de sobrevivência com sinvastatina em humanos, o efeito do tratamento na mortalidade por todas as causas foi avaliado em 4.444 pacientes com doença coronariana (DAC) e colesterol total basal entre 212-309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/L) durante um período mediano de 5,4 anos. Nesse estudo multicêntrico, randômico, duplo-cego e controlado com placebo, sinvastatina reduziu em 30% o risco de morte; em 42% o risco de morte por DAC; e em 37% o risco de infarto do miocárdio não-fatal comprovado no hospital. Além disso, sinvastatina reduziu em 37% o risco de procedimentos para revascularização do miocárdio (*bypass* da artéria coronariana ou angioplastia coronariana transluminal percutânea) (SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP, 1994).

As doses da sinvastatina para uso em cães não estão definidas. No estudo experimental realizado por Aoki et al. (1997), observou-se o perfil farmacológico de um inibidor sintético da HMG-CoA obtendo efeitos hipolipemiantes dose dependente, com redução maior do colesterol (20%) na dose de 1,0mg/kg em cães da raça Beagle e redução dos triglicerídeos a partir de 0,1mg/kg. Utilizou-se a dose média de 1,3mg/kg de sinvastatina na avaliação terapêutica da droga nas dislipidemias em cães com valores de colesterol acima de 350mg/dl e triglicerídeos superiores a 250mg/dl com redução estatisticamente significativa dos níveis médios de colesterol após 30 dias de tratamento (NORONHA & MARCO, 2010).

Alguns efeitos adversos são descritos na literatura e normalmente são dose dependente, a exemplo das miopatias. Entretanto é descrito um número baixo de complicações graves como a rabdomiólise, caracterizada por necrose muscular, cursando com mialgia, mioglobinúria e elevação de creatinofosfoquinase (CK), podendo causar insuficiência renal (STAFFA et al., 2002). Normalmente, o aumento do risco de efeitos adversos com estatinas está relacionado a interações com outras classes de medicamentos como os fibratos (LAW & RUDNICKA, 2006). No entanto, a combinação com o bezafibrato parece ser mais seguro e melhor tolerados do que gemfibrozil quando combinado com estatinas (WATTS & KARPE, 2011; TENENBAUM & FISMAN, 2012). Não existe informação semelhante disponível para cães.

O uso de estatinas tem sido associado a miopatia, rabdomiólise e hepatotoxicidade em seres humanos, e há relatos de hepatotoxicidade em cães (XENOULIS & STEINER, 2015). As estatinas aumentam as concentrações de enzimas hepáticas em paciente sem doença hepática prévia, e esse aumento pode ser mais de três vezes o limite superior normal (BELLOSTA; CORSINI, 2012a). Essas elevações são transitórias, revertendo para valores dentro da normalidade após cessar o uso da medicação não sendo relacionado a isso qualquer hepatotoxicidade dessa classe de droga (BELLOSTA & CORSINI, 2012).

Considerando os efeitos colaterais potenciais das estatinas, o fato de que a hipercolesterolemia raramente precisa de tratamento farmacológico em cães, XENOULIS & STEINER (2015) consideram que é improvável que as estatinas sejam muito eficazes no tratamento da hipertrigliceridemia canina, sendo assim, o uso rotineiro estatinas não seria recomendado em cães hiperlipidêmicos. As estatinas podem ter seu uso considerado no tratamento de hipercolesterolemia grave persistente, mas é preciso salientar que os perfis farmacocinéticos das várias estatinas para cães são desconhecidas e, portanto, a dose e a frequência de administração desses medicamentos atualmente pode ser ser extrapolado da medicina humana (XENOULIS & STEINER, 2015).

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 Autorização da CEUA**

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e uso de animais da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (CEUA-IV/UFRRJ) sob o número 5710061216 (ANEXO A).

#### **3.2 Localização do Experimento**

O experimento foi realizado no Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária (LQEPV) vinculado ao Departamento de Parasitologia Animal, Instituto de Veterinária, no campus da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ) localizado no município de Seropédica.

Os exames laboratoriais foram realizados no setor de Patologia Clínica do LQEPV.

#### **3.3 Avaliação Pré-Experimental**

Foram utilizados 27 animais da espécie canina, da raça Beagle, 18 machos e 10 fêmeas, hígdos, com pesos variando de 9,8 a 13,6kg, e idade variando de 1 a 7 anos (adultos), oriundos do canil do LQEPV que apresentaram no dia 0 nenhuma alteração nos principais parâmetros clínicos, bem como nenhuma alteração nos exames laboratoriais. Animais com doenças concomitantes, assim como animais medicados com qualquer fármaco, no período de 30 dias, anterior ao início do estudo não foram inclusos no experimento.

Na avaliação pré-experimental, para inclusão dos animais, foram avaliados parâmetros fisiológicos, tais como: temperatura, frequência cardíaca e respiratória, tempo de preenchimento capilar, inspeção de linfonodos e avaliação de mucosas e parâmetros clínicos relacionados ao sistema gastrointestinal (vômito, diarreia, hiporexia, dor abdominal), muscular (dor), ocular, tegumentar, respiratório, cardiovascular, urinário e nervoso. Os dados foram anotados em ficha clínica própria desenvolvida para o estudo (ANEXO B).

Uma avaliação laboratorial prévia foi realizada no dia -7, com a finalidade de seleção dos animais que seriam inclusos no estudo. Foram colhidas amostras de 5mL de sangue venoso, após 12 horas de jejum, obtida por meio de punção da veia jugular (Figura 3) em tubos com e sem EDTA, com agulhas 25x8mm acopladas em adaptador para coleta de sangue a vácuo, para realização de hemograma, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), albumina, bilirrubina e proteínas totais, uréia, creatinina, cálcio, fósforo, colesterol total, triglicérides e reatina quinase (CK).



Figura 3. Coleta de sangue por meio de punção de veia jugular em um Beagle do grupo experimental. Fonte: arquivo pessoal

Os dados referentes à hematimetria, leucometria global e plaquetometria foram obtidos utilizando analisador hematológico veterinário<sup>1</sup> automatizado. A concentração da proteína plasmática total foi mensurada por refratometria. Para o exame bioquímico foi utilizado analisador bioquímico<sup>2</sup> automatizado. As avaliações das atividades enzimáticas de ALT, fosfatase alcalina, foram realizadas por cinética mono-reagente e a creatinina e a uréia foram dosadas por reação de tempo fixo mono-reagente. O lipidograma (colesterol e triglicérides) foi realizado através do método colorimétrico automatizado.

### 3.4 Delineamento Experimental

Todos os 27 cães foram separados em canis individuais com água *ad libitum* e receberam a mesma quantidade de comida a cada 24 horas (ração seca – MUST ADULTO)

Os animais foram divididos em quatro grupos, conforme peso corporal, de sete animais cada (tabela 1). Um grupo controle, sem tratamento, e três grupos com tratamento. A sinvastatina foi administrada, por via oral, a cada 24 horas durante 30 dias na dose estipulada para cada grupo experimental. Foi realizado um estudo de toxicidade de doses repetidas e as doses foram aumentadas em intervalo de duas vezes e três vezes a dose inicial (HAHN, 2009). O cálculo da dose e quantidade de comprimidos foi calculado a partir da média de peso corporal de cada grupo, uma vez que os animais já foram distribuídos em cada grupo de acordo com seu peso, de maneira uniforme.

---

<sup>1</sup> PocH-100iVDiff - SYSMEX DO BRASIL

<sup>2</sup> A15 – BioSystems S.A.

Tabela 1. Divisão dos animais nos diferentes grupos experimentais de cães submetidos ao tratamento com sinvastatina.

Grupo	Delineamento
Grupo 1	Controle – Sem tratamento
Grupo 2	Dose 1,3mg/kg/sid
Grupo 3	Dose 2,6mg/kg/sid
Grupo 4	Dose 3,9mg/kg/sid

Em casos de sinais clínicos de efeitos adversos a administração do fármaco foi suspensa e então instituído tratamento para os sinais clínicos apresentados, por exemplo, administração de analgésicos em caso de dor muscular. O animal deveria ser retirado do grupo experimental.

As avaliações laboratoriais foram feitas no período pré experimental, e após iniciado o tratamento nos dias -7, +15, +30, +45 e +60. Para a avaliação de possíveis alterações hepáticas, renais e/ou gastrointestinais foi realizada ultrassonografia abdominal nos dias 0, 30 e 60, e os achados anotados em ficha de avaliação própria. Todos os animais realizaram exames de imagem registrando o aspecto, dimensão, ecogenicidade, contorno e estrutura de órgãos como fígado, baço, rins, útero e ovários (fêmeas), testículo e próstata (machos), intestino, bexiga, vesícula biliar e pâncreas (ANEXO C) utilizando aparelho de ultrassonografia Mindray DP 2200, com o mesmo examinador em todas as avaliações.

Os parâmetros clínicos e laboratoriais avaliados no presente estudo, bem como dose, frequência e duração da administração da medicação, foram baseados no Guideline on Target Animal Safety for Veterinary Pharmaceutical Products (HAHN, 2009).

### **3.5 Análise Estatística**

Os valores hematológicos e bioquímicos foram avaliados quanto a sua distribuição (normal ou não) pelo teste de Shapiro Wilk. O método ANOVA foi empregado quando a distribuição dos dados era normal e optou-se pela realização do teste de Kruskal Wallis no caso de dados com variáveis não paramétricas. A análise foi efetuada pelo programa estatístico computacional Bioestat 5.0. O nível de significância considerado foi de  $p \leq 0,05$ .

Os dados obtidos a partir das avaliações clínicas e ultrassonográficas foram demonstrados de forma descritiva.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os cães previamente selecionados para o experimento não apresentaram nenhuma alteração nos parâmetros clínicos avaliados no dia -7, bem como encontravam-se em condições laboratoriais satisfatórias para iniciar o tratamento. Durante a seleção prévia, dos 27 animais, somente foram inclusos animais sem alterações significativas em todos os parâmetros laboratoriais avaliados.

### 4.1 Avaliação clínica

Os animais foram mantidos em canis individuais com grades em que era possível a inspeção clínica (observação de comportamento, aspecto de fezes, urina e hábitos alimentares) e identificados, em quadro branco externo, com número do chip de identificação e grupo do experimento (Figura 4 a e b). Os mesmos eram alimentados uma vez ao dia e não foi observada alteração no apetite durante todo o experimento, tendo sido verificado a quantidade de ração no comedouros diariamente.



Figura 4. Instalações do Laboratório de Quimioterapia Experimental e Parasitologia Veterinária. Canis individuais de alvenaria onde ficaram todos os cães durante o experimento. Fonte: arquivo pessoal.

A avaliação clínica incluía avaliação de cavidade oral, apetite, saúde geral e os sistemas ocular, linfático, muscular, tegumentar, gastrointestinal, cardiovascular, respiratório e neurológico/comportamento. As alterações mais frequentes observadas ao exame oftálmico incluía protrusão de terceira pálpebra e suas consequências (conjuntivite, secreção lacrimal, congestão) e alguns animais apresentavam secreção lacrimal relacionada a ceratoconjuntivite seca. Em números absolutos, essas alterações eram presentes em um animal do grupo 1 (G1), um animal do grupo 2 (G2), quatro animais do grupo 3 (G3) e dois animais do grupo 4 (G4).

Esses números se mantiveram durante todo o tratamento. Todas as alterações eram prévias ao estudo e não foram relacionadas ao tratamento com sinvastatina nem influenciaram as avaliações do estudo.

O prolapso de terceira pálpebra (membrana nictitante), também conhecido como “cherry eye”, é frequente em cães da raça Beagle. Hendrix (2007) refere o Beagle como raça predisposta e observa-se uma maior incidência em cães jovens. Em estudo retrospectivo realizado no setor de oftalmologia da Universidade Estadual de São Paulo encontrou-se uma porcentagem de 2,43% de protrusão da terceira pálpebra na casuística de atendimento oftalmológico em cães e 14,5% desses pacientes eram da raça Beagle (MERLINI, et al., 2015).

Os sinais clínicos observados como secreção ocular e hiperemia conjuntival são comuns na protrusão de terceira pálpebra e são decorrentes da inflamação causada pela perda de qualidade da secreção lacrimal dessa glândula (CUEVAS et al., 2012), gerando sinais semelhantes a ceratoconjuntivite seca, consequência comum da protrusão. Sendo afecção comum da raça não se considerou essa alteração como impeditivo na realização do estudo e nem se considera que a ocorrência dessa afecção oftálmica tenha interferido nos resultados obtidos.

Não foram observadas quaisquer alterações em cavidade oral (dor, inchaço, inflamação, necrose), sistema linfático (aumento de linfonodos, edema), urinário (sensibilidade a palpação, aspecto da urina), muscular (tremores, atonia, atrofia, paralisia), tegumentar (alopecias, dermatites, prurido), cardiovascular, respiratório (dispneia, secreção nasal, apnéia) ou neurológico (andar em círculos, decúbito, prostração, movimentos de pedalada, ataxia).

As alterações gastrointestinais foram esporádicas e incluíram vômitos e alteração na consistência das fezes (fezes pastosas, presença de muco e diarreia). O vômito foi observado nos dias 3, 5 e 10 durante as três semanas de tratamento num total de três animais no G2, quatro animais no G3 e três animais no G4. Essas observações estão detalhadas na Tabela 2.

Tabela 2. Achados clínicos de vômito observados durante 30 dias de tratamento com a sinvastatina.

	<b>Grupo controle</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>Grupo 4</b>
<b>1ª semana</b>	1	0	2	2
<b>2ª semana</b>	0	0	0	0
<b>3ª semana</b>	0	3	1	1
<b>4ª semana</b>	0	0	1	0
<b>Total</b>	1	3	4	3

G1 Controle; G2: Dose 1,3 mg/kg SID; G3: 2,6 mg/kg SID; G4: 3,9 mg/kg SID

A observação na frequência dos vômitos foi maior nos animais dos grupos tratados em relação ao grupo controle. GERSON e colaboradores (1989) referem ocorrência de alterações de epitélio gástrico não glandular como hiperplasia e hiperqueratose do epitélio acompanhada de edema da submucosa e infiltrado inflamatório em ratos tratados cronicamente e com altas doses de sinvastatina, porém essas alterações não foram observadas em estudos realizados em outras espécies, incluindo o cão. Entretanto, sinais como náusea e vômitos são relatados em baixa frequência e normalmente em pacientes tratados com alta dosagem da sinvastatina, esses sinais tendem a ser transitórios (BELLOSTA & CORSINI, 2012).

Estudo realizado por NSEIR e colaboradores (2010) evidenciou que pacientes diagnosticados por meio de endoscopia digestiva com gastrite crônica de moderada a severa, tratados com sinvastatina por longo período, tiveram redução na severidade da gastrite, reduzindo a quantidade de vômitos. O mecanismo pelo qual a sinvastatina apresenta esses efeitos ainda não foi completamente elucidado. Acredita-se que a sinvastatina possa ter efeitos antimicrobiais, inclusive sobre *Helicobacter pylori*, bactéria causadora de quadros de inflamação gástrica (NSEIR et al., 2010). Ainda que os estudos mostrem baixíssima incidência de eventos gástricos relacionados com a sinvastatina, não se pode descartar possibilidade de gastrite medicamentosa nos cães tratados com esse medicamento no presente estudo, uma vez que a sinvastatina é principalmente absorvida pelo estômago (HERRON et al., 2015a).

As alterações observadas nas fezes incluíam consistência pastosa e presença de muco. Um animal apresentou quadro diarreico em um dia do experimento, normalizando sem intervenção. Muitos animais apresentavam as mesmas alterações em períodos iniciais do estudo, inclusive no grupo controle, o que pode indicar ausência de relação com o tratamento com a sinvastatina. A quantidade de animais acometidos por alterações intestinais está discriminada na Tabela 3.

Estudos realizados em humanos com doses de 80mg de estatinas por dia, evidenciaram efeitos gastrointestinais não graves como diarreia, dor abdominal e náusea (ARMITAGE, 2007). Sinais clínicos de diarreia também são observados em pacientes que apresentaram quadros de rabdomiólise (HARE et al., 2002) essa alteração é comum com o uso prolongado de altas doses de estatinas, principalmente em tratamentos combinados com os fibratos. Não foram observados sinais de rabdomiólise (dor muscular, fraqueza, dificuldade de locomoção e aumento dos níveis de creatinina sérica) nos cães utilizados no presente estudo.

Fezes pastosas e presença de muco foram observadas com frequência também no grupo controle, podendo-se descartar a relação com o tratamento com a sinvastatina. Essas alterações, bem como o quadro transitório de diarreia, podem estar relacionadas a outras causas de alterações intestinais como doenças parasitárias, o que pode ser justificado pela ocorrência de alterações nas fezes nas fases de pré tratamento e no aumento considerável nos níveis de eosinófilos verificado nos hemogramas realizados nos dias -7, +15, +30, +45 e +60.

Tabela 3. Achados clínicos de alterações intestinais observados durante 30 dias de tratamento com a sinvastatina.

	<b>Grupo controle</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>Grupo 4</b>
<b>1ª semana</b>	3	2	2	2
<b>2ª semana</b>	1	0	2	1
<b>3ª semana</b>	0	0	2	0
<b>4ª semana</b>	1	0	3	1
<b>Total</b>	5	2	9	4

#### **4.2 Exames ultrassonográficos**

As avaliações ultrassonográficas abdominais foram realizadas nos dias 0, +30 e +60. As principais alterações observadas nos exames de imagem foram anotadas em ficha própria e incluíam alterações renais (Figura 5) (aumento de ecogenicidade em região cortical, mineralização e cistos), esplenomegalia, hepatomegalia, lama biliar (Figura 6) e alterações

gastrointestinais (espessamento de submucosa intestinal e alças irregulares, conteúdo gástrico líquido e aumento de espessura de parede) (Figura 7).



Figura 5. Imagem ultrassonográfica de rim esquerdo de animal do grupo controle. O número 2 indica presença de pequeno cisto na região cortical do órgão. Fonte: cedida por M.V. Evelyny Eleutério.

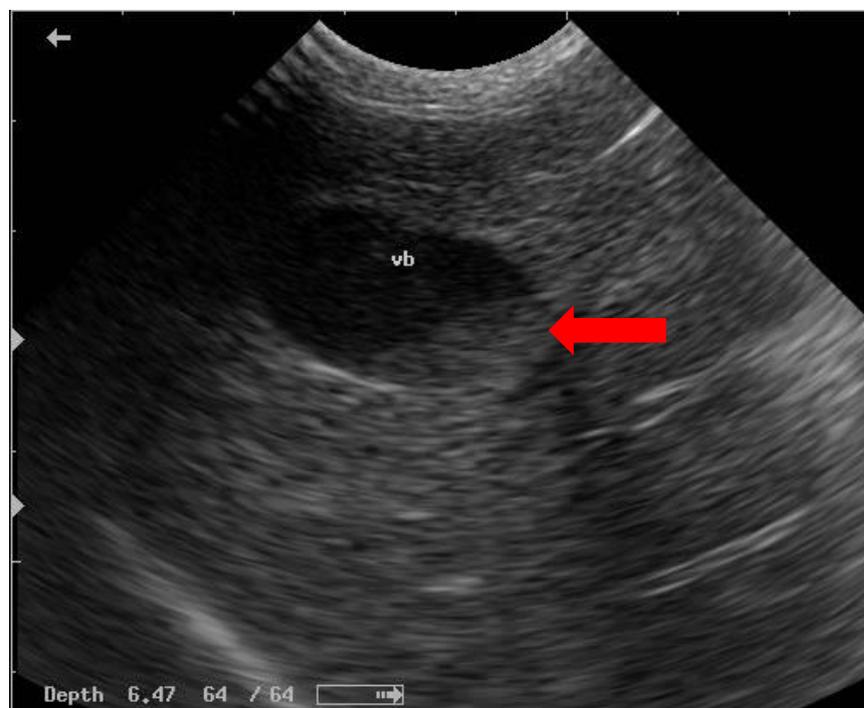


Figura 6. Imagem ultrassonográfica de fígado. A seta indica presença de lama em vesícula biliar. Fonte: cedida por M.V. Evelyny Eleutério.

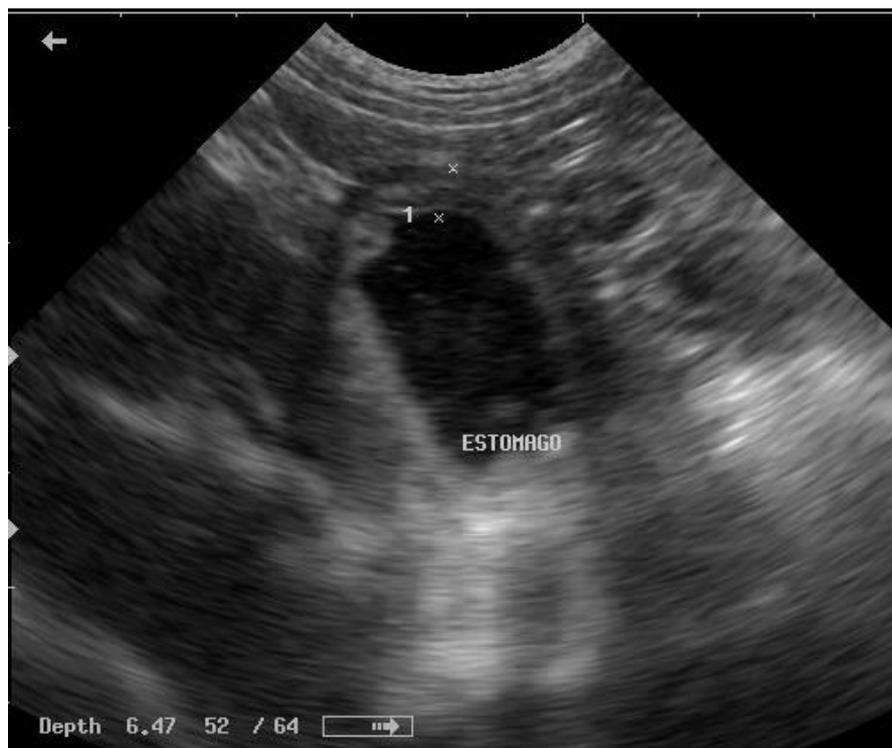


Figura 7. Imagem ultrassonográfica de estômago. Observa-se leve dilatação e presença de conteúdo líquido. Fonte: cedida por M.V. Eveliny Eleutério.

O número de animais observados apresentando as alterações descritas, de acordo com o sinal clínico, está detalhado nas figuras 8, 9 e 10. Um animal, do grupo controle, apresentava alteração em ovário esquerdo suspeitando-se de neoplasia e, portanto, foi excluído do experimento, assim o grupo controle ficou com um animal a menos, sem prejuízo às análises estatísticas.

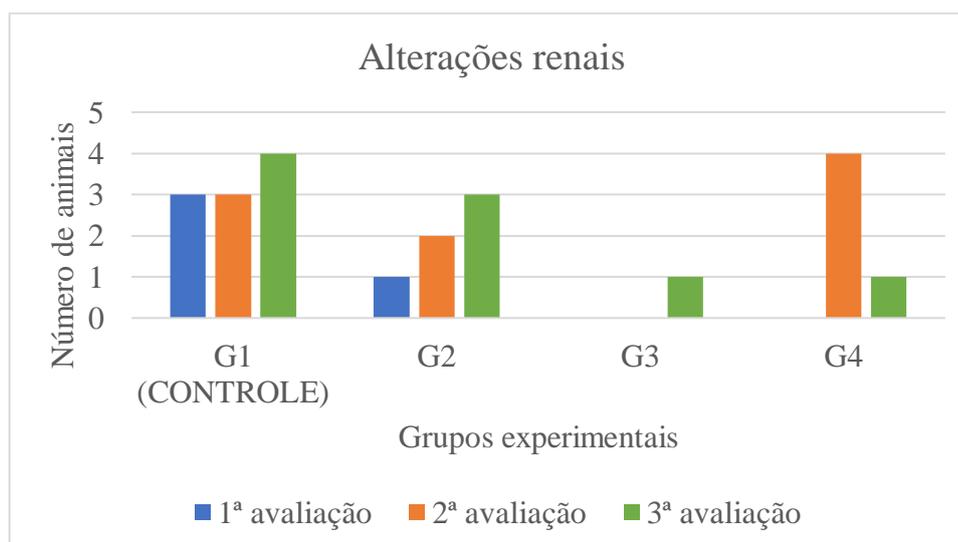


Figura 8. Achados ultrassonográficos de alterações renais observados em três avaliações.

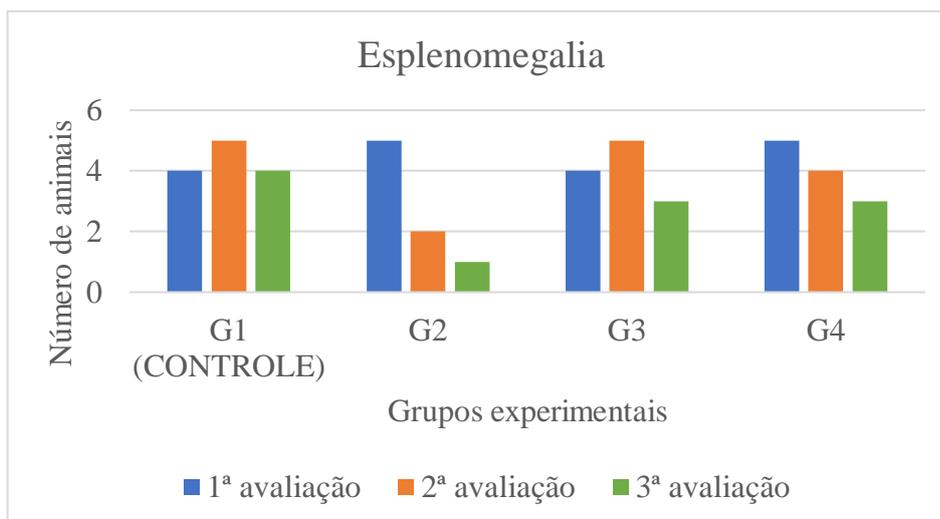


Figura 9. Achados ultrassonográficos de esplenomegalia observados em três avaliações.

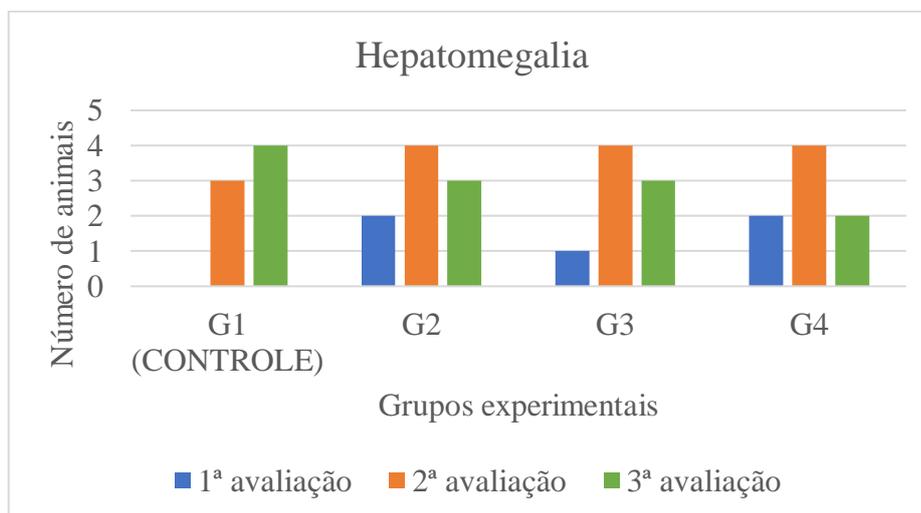


Figura 10. Achados ultrassonográficos de hepatomegalia observados em três avaliações.

As alterações renais observadas não foram relacionadas ao tratamento com sinvastatina uma vez que foram mais frequentes no grupo controle com três animais nas duas primeiras avaliações, com intervalo de 30 dias, e quatro animais na avaliação final (pós tratamento). Não foram observadas alterações renais nos grupos G3 e G4. Os achados ultrassonográficos observados também não tiveram piora progressiva, o que seria esperado com uso prolongado da medicação. As alterações mais frequentes como aumento de ecogenicidade, mineralização e cistos podem ser compatíveis com a idade (cães de meia idade). BRAGATO, BORGES & FIORAVANTI (2017) citam o aumento de ecogenicidade renal, contorno irregular e diminuição ou ausência de definição corticomedular como indicativos de doença renal crônica. As alterações observadas no presente estudo podem ser iniciais uma vez que não implicaram alterações laboratoriais de função renal.

Os achados de esplenomegalia e hepatomegalia tiveram distribuição homogênea nos grupos controle e tratados e não foi observado aumento do número de animais com os dias

experimentais, portanto não se relacionou este achado ultrassonográfico com o uso da sinvastatina em diferentes doses. Os cães do presente experimento tem histórico clínico conhecido e a ocorrência de hemoparasitoses é comum, uma vez que é enfermidade de alta incidência no estado do Rio de Janeiro (MACIEIRA et al., 2005). A esplenomegalia e alterações de parênquima é achado comum em cães com infecções subclínicas de hemoparasitos ou doença prévia, já que o baço é o órgão que alberga o parasito antes de sua eliminação do organismo (MARONEZI et al., 2015).

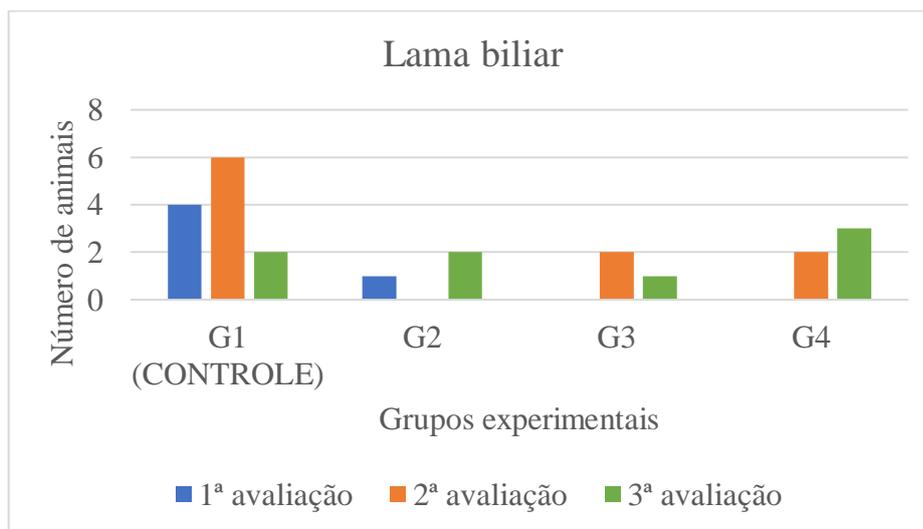


Figura 11. Achados ultrassonográficos de lama biliar observados em três avaliações.

A lama biliar é considerada achado incidental em cães identificada na ultrassonografia abdominal como um sedimento ecogênico de baixa amplitude, sem sombra acústica e com mobilidade gravidade dependente (JÜNGST KULLAK-UBLICK & JÜNGST, 2006). Em humanos a bile espessa se relaciona com jejum prolongado, administração de nutrição parenteral, gravidez, cirurgias gástricas e rápida perda de peso (ABEYSURIYA, DEEN & NAVARATHNE, 2010). Secchi (2011) em estudo relacionando a presença de lama biliar com alterações laboratoriais de enzimas hepáticas observou uma distribuição da lama homogênea entre machos e fêmeas e uma maior prevalência em cães da raça Beagle. Neste estudo não houve correlação clínica da lama com marcadores bioquímicos de atividade sérica de enzimas hepáticas.

O espessamento da bile em cães raramente progride ou acarreta maiores complicações clínicas e pode ter relação com o uso de medicamentos sem haver, no entanto, estudos mais específicos sobre quais medicações podem levar a essa alteração (SECCHI, 2011). No presente estudo a presença de lama biliar não parece estar relacionada com o uso da sinvastatina uma vez que uma quantidade considerável de cães do grupo controle também a apresentavam desde a primeira avaliação ultrassonográfica pré tratamento. Também não se relacionou com alterações significativas de enzimas hepáticas, principalmente a fosfatase alcalina que pode indicar quadros de colestase (VADEN et al., 2013).

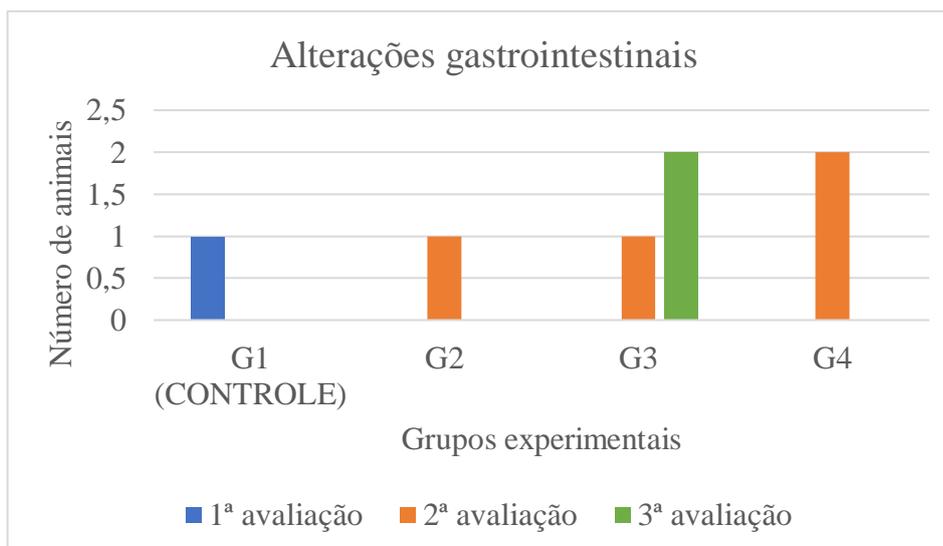


Figura 12. Achados ultrassonográficos de alterações gastrointestinais observados em três avaliações.

As alterações ultrassonográficas gastrointestinais são compatíveis com o quadro clínico observado de vômito e diarreia transitórios. A presença de líquido e espessamento de mucosa gástrica são sugestivos de gastrite (LARSON & BILLER, 2009) e podem estar relacionados com o tratamento uma vez que se verificou aumento do número de animais com essa alteração na segunda avaliação (durante tratamento) nos grupos G2, G3 e G4. A suspeita de gastrite medicamentosa se reforça já que ao término do tratamento o número de animais com essas alterações diminuiu nos grupos tratados G2 e G4.

### 4.3 Exames laboratoriais

#### 4.3.1 Hemograma - eritrograma

Os exames hematológicos, realizados nos dias -7, +15, +30, +45 e +60, avaliaram o eritrograma (hemácias, hemoglobina e hematócrito) e os índices hematimétricos (VCM e CHCM).

Na avaliação das hemácias (He) as médias para os grupos controle, G2, G3 e G4 para os dias -7, +15, +30, +45, +60 estão demonstradas na tabela 4. As médias para o grupo G2 nos dias +30, +45 e +60 ficaram abaixo do valor mínimo, considerando a referência de 5,0 a 10,0  $\times 10^6$  células/ $\mu$ L. A Figura 13 mostra o gráfico de variação das médias dos valores de hemácias obtidos comparando-se com o valor máximo e mínimo utilizados como referência.

Não houve diferença significativa, onde os valores de p foram  $\geq 0,05$ , quando comparados o grupo controle com os tratados e os tratados entre si.

Tabela 4. Médias das contagens de hemácias (cél<sub>s</sub>/μL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Grupos	Dias experimentais				
	Dia: -7	Dia: +15	Dia: +30	Dia: +45	Dia +60
<b>Controle</b>	5,8	7,1	5,7	5,5	5,6
<b>G2</b>	5,57	5,7	5,2	5,1	5,4
<b>G3</b>	6,4	6,2	5,7	5,6	6,0
<b>G4</b>	6,6	6,1	6,2	5,8	5,9

G1 Controle; G2: Dose 1,3 mg/kg SID; G3: 2,6 mg/kg SID; G4: 3,9 mg/kg SID

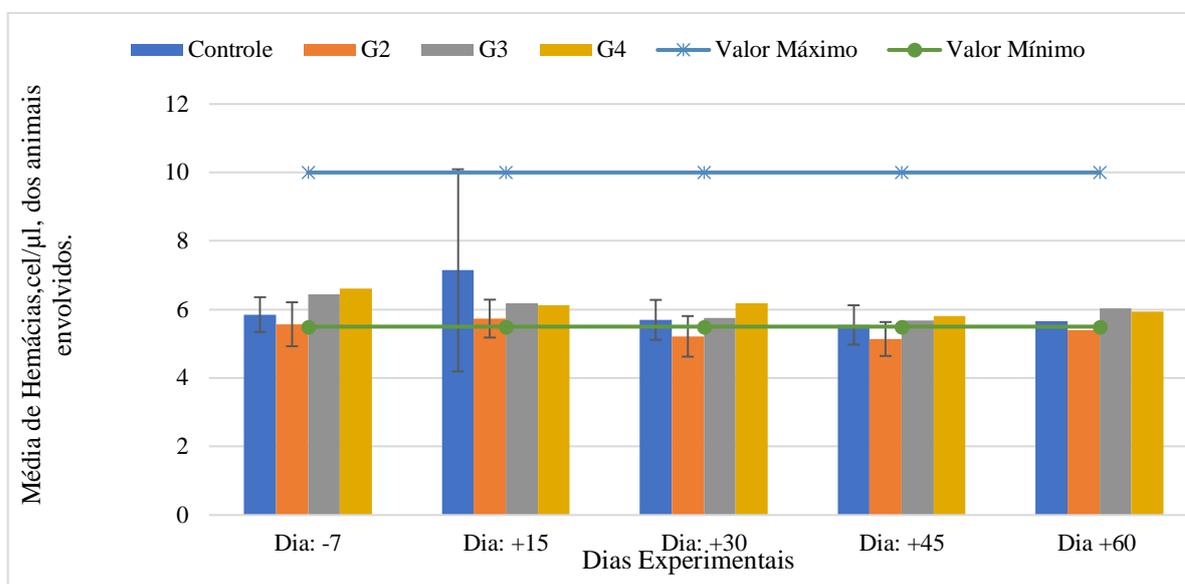


Figura 13. Valores máximos e mínimos das hemácias (cél<sub>s</sub>/μL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Na avaliação da hemoglobina as médias para os grupos controle, G2, G3 e G4 para os dias -7, +15, +30, +45, +60 estão demonstradas na tabela 5. As médias para todos os grupos e dias experimentais se mantiveram dentro dos valores máximos e mínimos, considerando a referência de 8,0 a 15,0 g/dL. A Figura 14 mostra o gráfico de variação das médias dos valores de hemoglobina obtidos comparando-se com o valor máximo e mínimo utilizados como referência.

Não houve diferença significativa, onde os valores de p foram  $\geq 0,05$ , quando comparados o grupo controle com os tratados e os tratados entre si.

Tabela 5. Médias das contagens de hemoglobina (g/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Grupos	Dias experimentais				
	Dia: -7	Dia: +15	Dia: +30	Dia: +45	Dia +60
<b>Controle</b>	13,1	12,0	12,3	12,3	12,3
<b>G2</b>	12,5	12,5	11,4	11,4	11,9
<b>G3</b>	14,2	13,5	12,5	12,5	13,1
<b>G4</b>	14,0	13,2	13,4	13,4	12,9

G1 Controle; G2: Dose 1,3 mg/kg SID; G3: 2,6 mg/kg SID; G4: 3,9 mg/kg SID

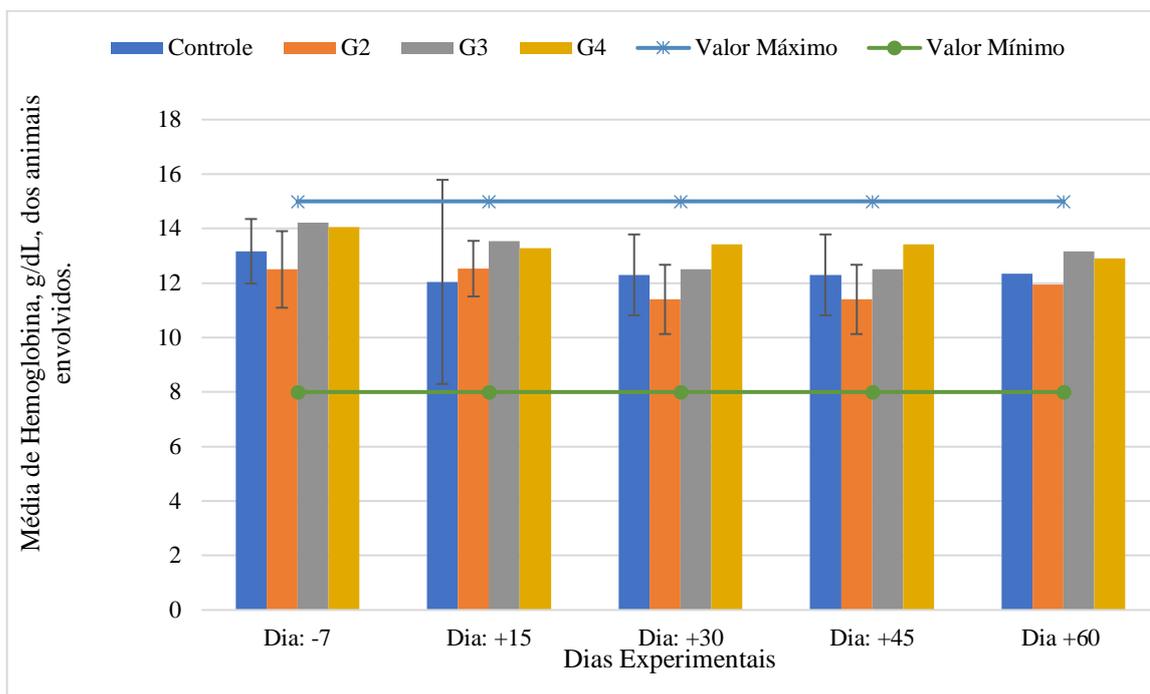


Figura 14. Valores máximos e mínimos da hemoglobina (g/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Na avaliação do hematócrito as médias para os grupos controle, G2, G3 e G4 para os dias -7, +15, +30, +45, +60 estão demonstradas na tabela 6. A Figura 15 mostra o gráfico de variação das médias dos valores de hematócrito obtidos comparando-se com o valor máximo e mínimo utilizados como referência (24 a 45%). Todas as médias encontravam-se dentro dos limites.

Não houve diferença significativa, onde os valores de  $p$  foram  $\geq 0,05$ , quando comparados o grupo controle com os tratados e os tratados entre si.

Tabela 6. Médias das contagens de hematócrito (%) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Grupos	Dias experimentais				
	Dia: -7	Dia: +15	Dia: +30	Dia: +45	Dia +60
<b>Controle</b>	40,3	41,8	39,0	36,6	38,0
<b>G2</b>	38,2	38,5	35,6	34,5	37,2
<b>G3</b>	44,3	42,5	39,3	38,5	40,6
<b>G4</b>	43,6	41,4	42,0	39,4	39,8

G1 Controle; G2: Dose 1,3 mg/kg SID; G3: 2,6 mg/kg SID; G4: 3,9 mg/kg SID

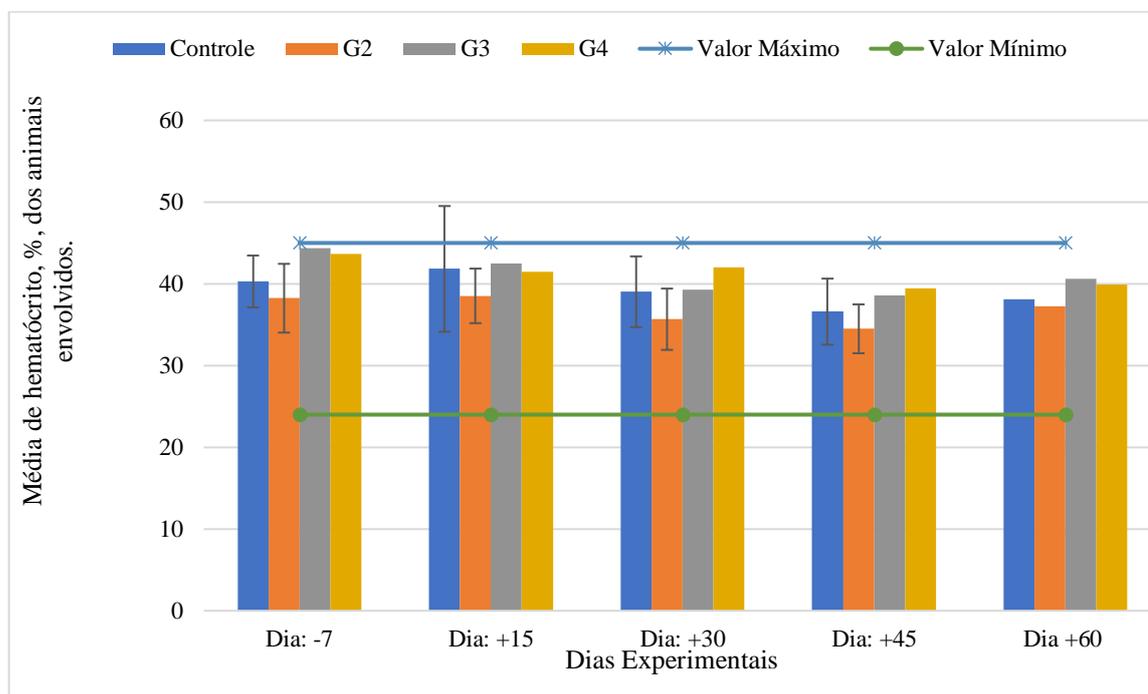


Figura 15. Valores máximos e mínimos de hematócrito (%) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Quanto aos índices hematimétricos VCM e CHCM, na avaliação do VCM as médias para os grupos controle, G2, G3 e G4 para os dias -7, +15, +30, +45, +60 estão demonstradas na tabela 7 e para o CHCM na tabela 8. A Figura 16 mostra o gráfico de variação das médias dos valores de VCM obtidos comparando-se com o valor máximo e mínimo utilizados como referência (60 a 77fL) e na figura 17 os mesmos parâmetros para o CHCM, utilizando como referência 30 a 36 g/dL.

Não houve diferença significativa, onde os valores de p foram  $\geq 0,05$ , quando comparados o grupo controle com os tratados e os tratados entre si.

Tabela 7. Médias das contagens de VCM (fL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Grupos	Dias experimentais				
	Dia: -7	Dia: +15	Dia: +30	Dia: +45	Dia +60
<b>Controle</b>	68,9	68,6	68,4	65,9	67,2
<b>G2</b>	67,2	67,3	68,4	67,2	68,9
<b>G3</b>	69,1	68,7	68,3	67,9	67,3
<b>G4</b>	63,3	67,84	68,1	68,1	67,3

G1 Controle; G2: Dose 1,3 mg/kg SID; G3: 2,6 mg/kg SID; G4: 3,9 mg/kg SID

Tabela 8. Médias das contagens de CHCM (g/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Grupos	Dias experimentais				
	Dia: -7	Dia: +15	Dia: +30	Dia: +45	Dia +60
<b>Controle</b>	32,6	31,9	31,5	33,01	32,3
<b>G2</b>	32,6	32,5	31,9	33,2	32,0
<b>G3</b>	32,0	31,8	31,7	32,2	32,38
<b>G4</b>	32,1	32,0	31,8	32,0	32,2

G1 Controle; G2: Dose 1,3 mg/kg SID; G3: 2,6 mg/kg SID; G4: 3,9 mg/kg SID

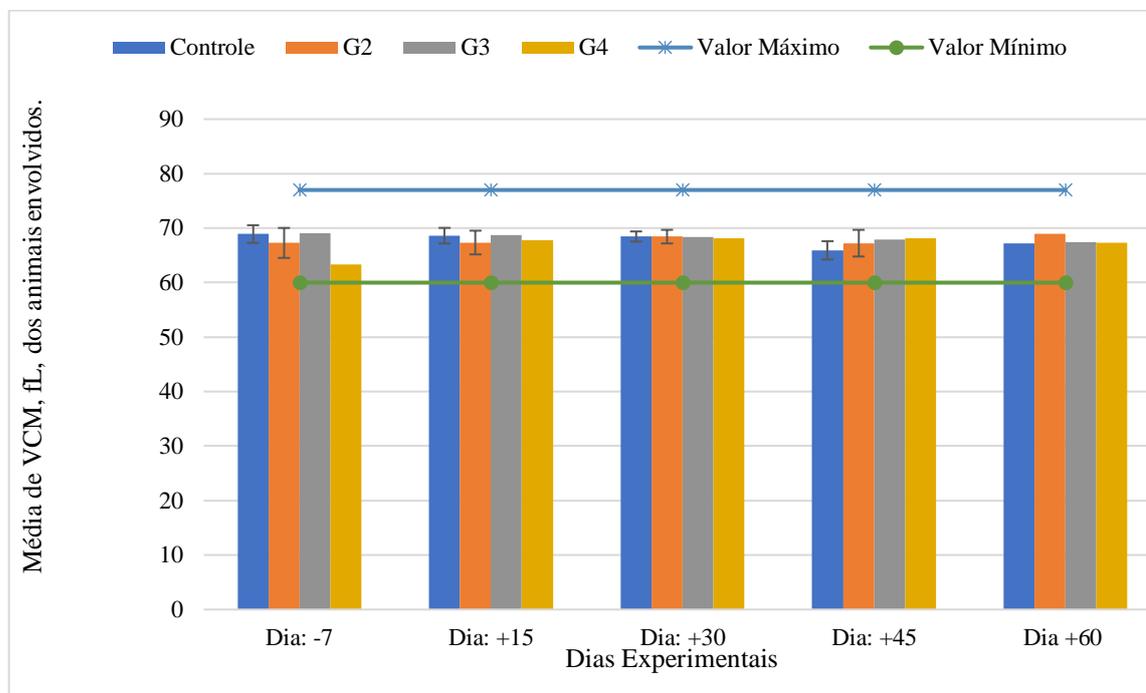


Figura 16. Valores máximos e mínimos de VCM (fL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

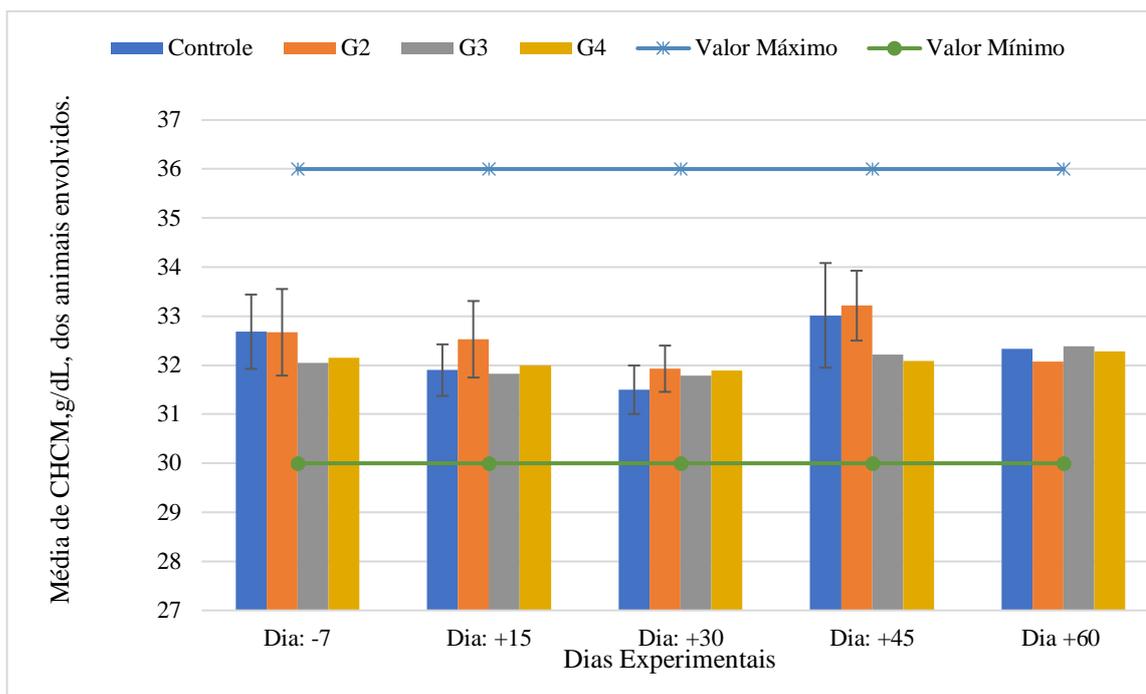


Figura 17. Valores máximos e mínimos de CHCM (g/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

O eritrograma mostrou-se sem alterações importantes durante o estudo ou que estivessem relacionadas ao tratamento com sinvastatina. A alteração mais marcante foi na contagem e na média de hemácias, com médias abaixo no valor mínimo e valores abaixo da normalidade em todos os grupos experimentais ao longo do estudo. Analisando os dados individualmente para cada animal os valores eram limítrofes e podem ter relação com fatores como coleta e análise dos aparelhos.

Não se observou, entretanto, anemias durante o estudo uma vez que os principais parâmetros para essa avaliação são os índices hematimétricos (THRALL et al., 2012), o VCM que indica o volume eritrocitário e o CHCM se mantiveram dentro da normalidade durante. Outros estudos de segurança com a sinvastatina não demonstraram nenhuma alteração nos valores eritrocitários ( GERSON et al., 1989; ARMITAGE, 2007; HERRON et al., 2015a).

Na avaliação das plaquetas as médias para os grupos controle, G2, G3 e G4 para os dias -7, +15, +30, +45, +60 estão demonstradas na tabela 9. A Figura 18 mostra o gráfico de variação das médias dos valores de plaquetas obtidos comparando-se com o valor máximo e mínimo utilizados como referência que foi de 200.000 a 500.000 cél/ $\mu$ L.

Considerando os valores de  $p \geq 0,05$ , houve diferença significativa entre o grupo controle e G2 e entre os grupos controle e G4.

Tabela 9. Médias das contagens de plaquetas (cél/ $\mu$ L). dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Grupos	Dias experimentais				
	Dia: -7	Dia: +15	Dia: +30	Dia: +45	Dia +60
<b>Controle</b>	303.166,7	260.666,6	209.666,6	179.000	168.666,6
<b>G2</b>	365.142,9	368.285,7	318.428,5	444.142,8	361.000,0
<b>G3</b>	260.142,9	241.571,4	245.000	270.428,5	247.142,8
<b>G4</b>	323.428,6	342.285,7	270.428,5	281.000,0	277.285,7

G1 Controle; G2: Dose 1,3 mg/kg SID; G3: 2,6 mg/kg SID; G4: 3,9 mg/kg SID

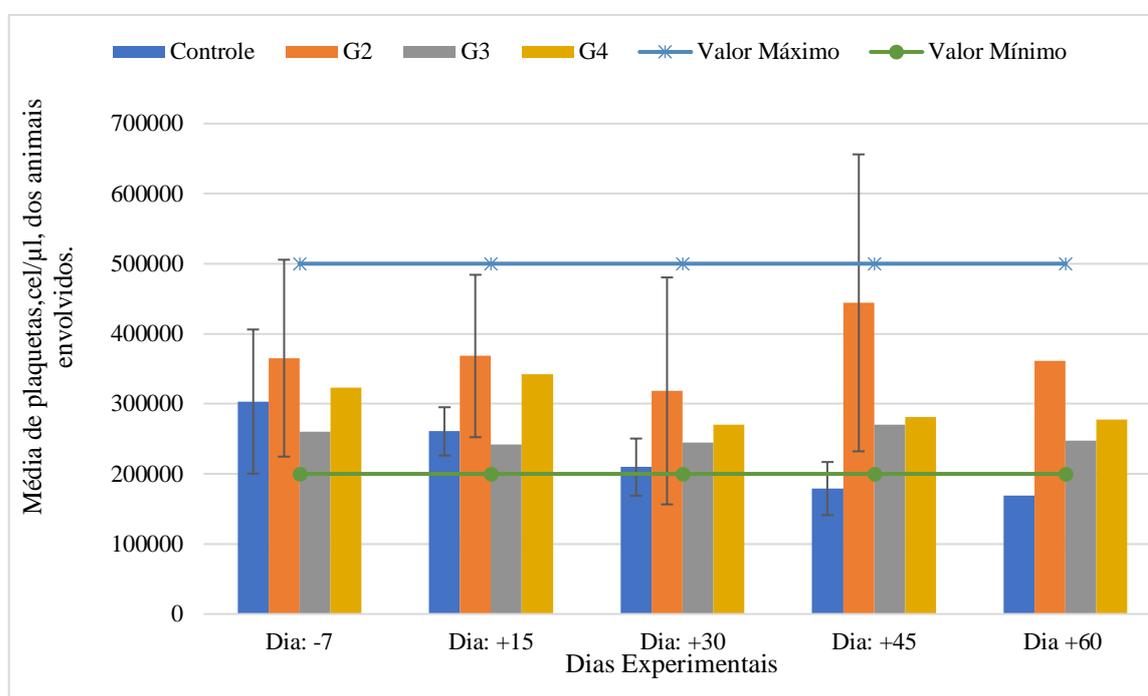


Figura 18. Valores máximos e mínimos de plaquetas (cél/ $\mu$ L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

As médias para as plaquetas ficaram abaixo do valor mínimo somente no grupo controle nos dias +45 e +60, demonstrando não haver relação com uso da sinvastatina nesses animais. O valor mínimo de referência de plaquetas pode variar conforme a literatura, podendo ser menores do que o utilizado no presente estudo (200.000  $\mu$ /L), o que alteraria significativamente as médias do grupo uma vez que os valores eram limítrofes. As alterações eram por vezes temporárias e não representaram relação com enfermidades. Mais uma vez essas discretas alterações podem ter relação com o momento da coleta, estresse ou análise dos aparelhos.

#### 4.3.2 Hemograma – leucograma

Além dos valores do eritrograma, foram avaliados leucócitos, linfócitos, neutrófilos e eosinófilos nos grupos experimentais (controle e tratados) nos dias -7 (antes do tratamento), +15, +30 (durante o tratamento), +45 e +60 (após o tratamento). Não se observou diferença na contagem diferencial de leucócitos para algumas células, em especial para basófilos, mielócitos

e metamielócitos, cujas médias tiveram valores nulos em todos os dias experimentais, mantendo-se dentro da normalidade.

Na avaliação da leucometria global (leucócitos) as médias para os grupos controle, G2, G3 e G4 para os dias -7, +15, +30, +45, +60 estão demonstradas na tabela 10. A Figura 19 mostra o gráfico de variação das médias dos valores de leucócitos obtidos comparando-se com o valor máximo e mínimo utilizados como referência de 6.000 a 17.000  $\text{cél}/\mu\text{L}$ .

Considerando os valores de  $p \geq 0,05$  não houve diferença significativa quando se comparou os grupos controle e tratados e tratados entre si.

Tabela 10. Médias das contagens de leucócitos ( $\text{cél}/\mu\text{L}$ ) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Grupos	Dias experimentais				
	Dia: -7	Dia: +15	Dia: +30	Dia: +45	Dia +60
<b>Controle</b>	10.366,6	13.400,0	11.300,0	12.050,0	10.816,6
<b>G2</b>	10.714,2	8.985,7	8.728,5	8.900,0	8.700,0
<b>G3</b>	10.614,2	10.600,0	9.757,1	9.185,7	10.742,8
<b>G4</b>	10.914,2	10.985,7	10.585,7	10.800,0	9.757,1

G1 Controle; G2: Dose 1,3 mg/kg SID; G3: 2,6 mg/kg SID; G4: 3,9 mg/kg SID

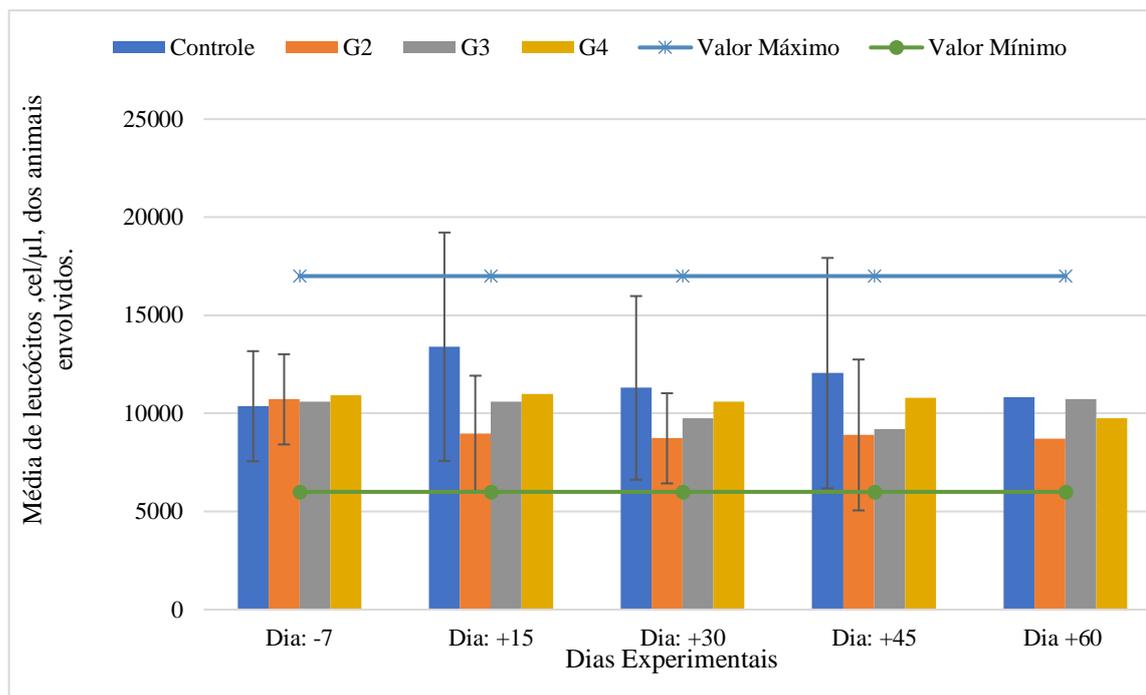


Figura 19. Valores máximos e mínimos de leucócitos ( $\text{cél}/\mu\text{L}$ ) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Na avaliação dos neutrófilos segmentados as médias para os grupos controle, G2, G3 e G4 para os dias -7, +15, +30, +45, +60 estão demonstradas na tabela 11. A Figura 20 mostra o gráfico de variação das médias dos valores de neutrófilos segmentados obtidos comparando-se com o valor máximo e mínimo utilizados como referência de 3.000 a 11.400  $\text{cél}/\mu\text{L}$ .

Considerando os valores de  $p \geq 0,05$  não houve diferença significativa quando se comparou os grupos controle e tratados e tratados entre si.

Tabela 11. Médias das contagens de neutrófilos segmentados (cél/ $\mu$ L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Grupos	Dias experimentais				
	Dia: -7	Dia: +15	Dia: +30	Dia: +45	Dia +60
<b>Controle</b>	6.724,1	8.508,8	5.702,3	6.241,8	5.861,8
<b>G2</b>	7.200,2	6.084,8	5.608,7	5.879,5	5.329,7
<b>G3</b>	7.017,8	6.901,1	6.098,4	5.846,5	6.621,0
<b>G4</b>	6.450,4	7.156,2	6.531,5	5.969,0	5.900,4

G1 Controle; G2: Dose 1,3 mg/kg SID; G3: 2,6 mg/kg SID; G4: 3,9 mg/kg SID

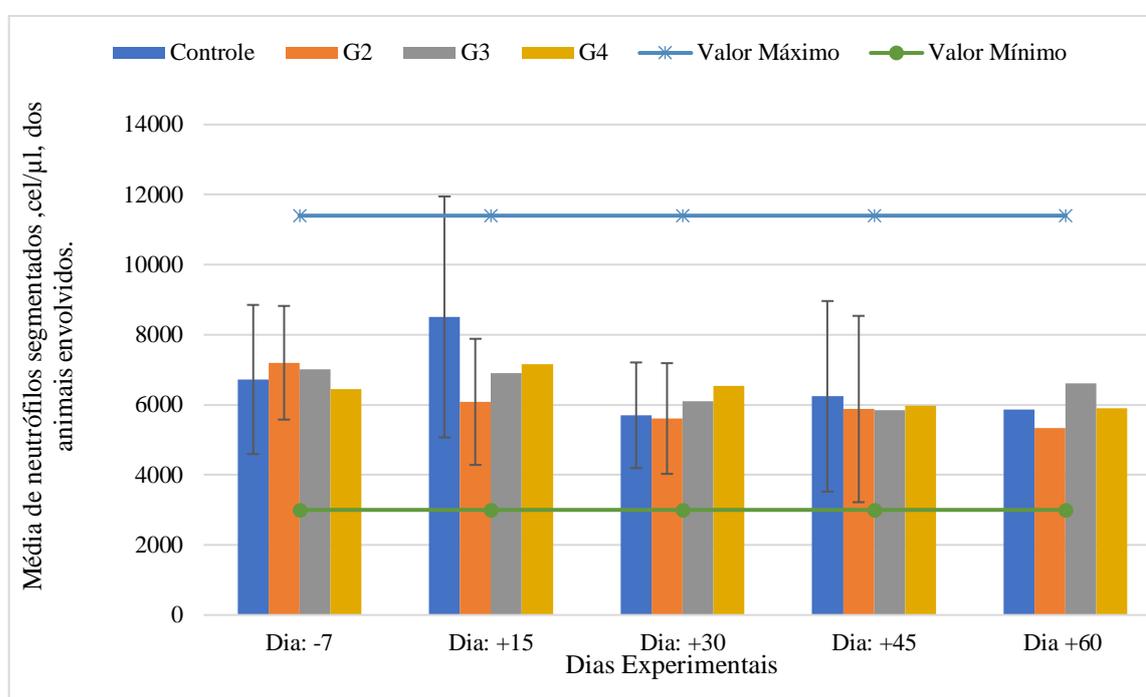


Figura 20. Valores máximos e mínimos de neutrófilos segmentados (cél/ $\mu$ L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Na avaliação dos linfócitos as médias para os grupos controle, G2, G3 e G4 para os dias -7, +15, +30, +45, +60 estão demonstradas na tabela 12. A Figura 21 mostra o gráfico de variação das médias dos valores de linfócitos obtidos comparando-se com o valor máximo e mínimo utilizados como referência de 1.000 a 4.800 cél/ $\mu$ L.

Considerando os valores de  $p \geq 0,05$  não houve diferença significativa quando se comparou os grupos controle e tratados e tratados entre si.

Tabela 12. Médias das contagens de linfócitos (cél/μL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Grupos	Dias experimentais				
	Dia: -7	Dia: +15	Dia: +30	Dia: +45	Dia +60
<b>Controle</b>	2.347,3	3.389,8	4.008,0	3.957,0	3.444,1
<b>G2</b>	2.152,4	1.770,8	2.007,8	1.681,7	1.933,0
<b>G3</b>	2.332,8	1.806,5	2.185,0	1.915,1	2.443,8
<b>G4</b>	2.897,4	1.648,8	2.626,7	2.996,5	1.839,0

G1 Controle; G2: Dose 1,3 mg/kg SID; G3: 2,6 mg/kg SID; G4: 3,9 mg/kg SID

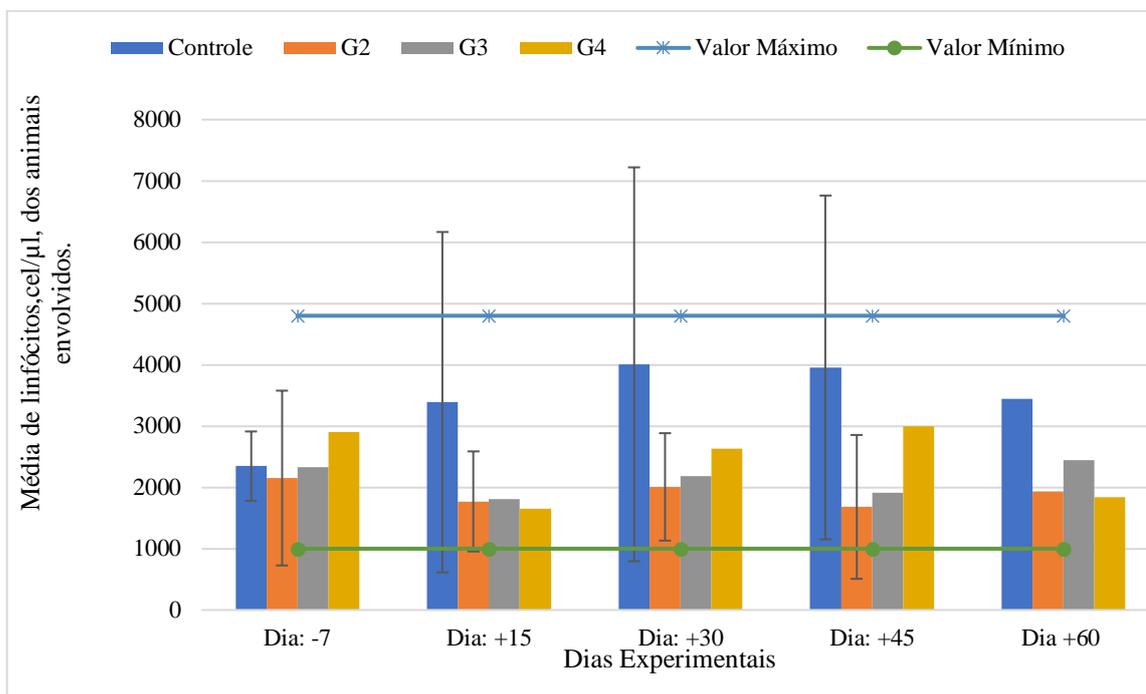


Figura 21. Valores máximos e mínimos de linfócitos (cél/μL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Na avaliação dos monócitos as médias para os grupos controle, G2, G3 e G4 para os dias -7, +15, +30, +45, +60 estão demonstradas na tabela 13. A Figura 22 mostra o gráfico de variação das médias dos valores de monócitos obtidos comparando-se com o valor máximo e mínimo utilizados como referência (150 a 1.350 cél/μL). Considerando os valores de  $p \geq 0,05$  não houve diferença significativa quando se comparou os grupos controle e tratados e tratados entre si.

Tabela 13. Médias das contagens de monócitos (cél/ $\mu$ L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Grupos	Dias experimentais				
	Dia: -7	Dia: +15	Dia: +30	Dia: +45	Dia +60
<b>Controle</b>	425,6	583,5	277,5	718,5	286,1
<b>G2</b>	422,8	381,8	286,8	310,5	492,4
<b>G3</b>	446,4	577,4	331,8	423,4	453,4
<b>G4</b>	223,8	392,2	195,0	525,4	465,8

G1 Controle; G2: Dose 1,3 mg/kg SID; G3: 2,6 mg/kg SID; G4: 3,9 mg/kg SID

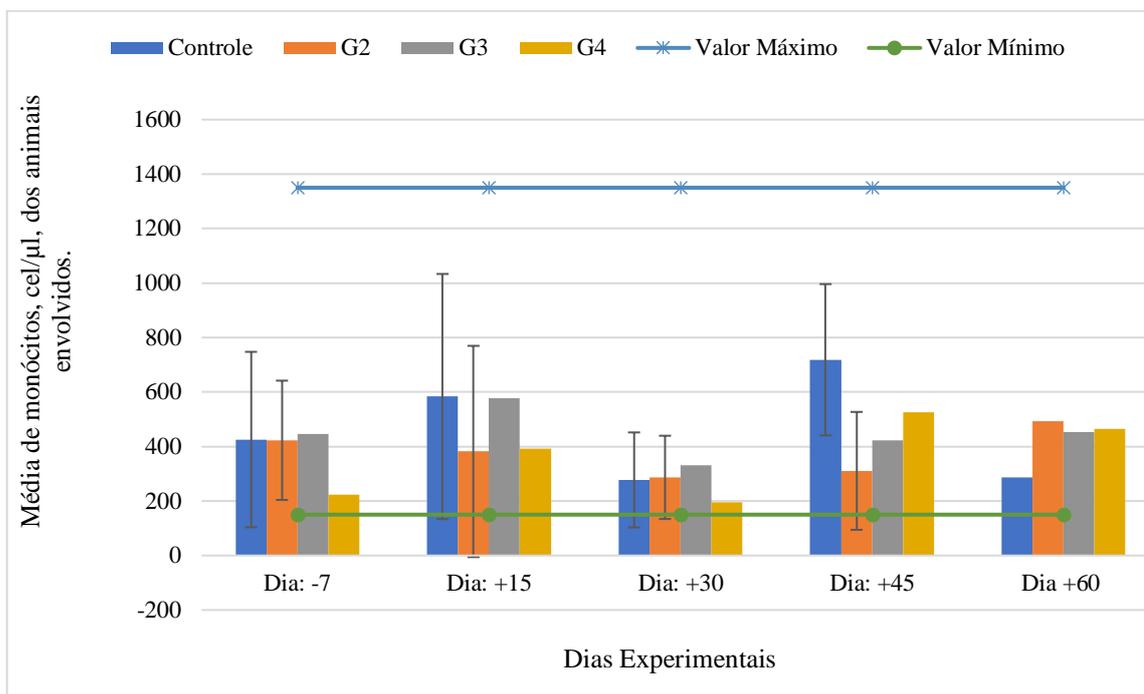


Figura 22. Valores máximos e mínimos de monócitos (cél/ $\mu$ L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Na avaliação dos eosinófilos as médias para os grupos controle, G2, G3 e G4 para os dias -7, +15, +30, +45, +60 estão demonstradas na tabela 14. A Figura 23 mostra o gráfico de variação das médias dos valores de eosinófilos obtidos comparando-se com o valor máximo e mínimo utilizados como referência (100 a 750 cél/ $\mu$ L).

Considerando os valores de  $p \geq 0,05$  não houve diferença significativa quando se comparou os grupos controle e tratados e tratados entre si.

Tabela 14. Médias das contagens de eosinófilos (cél/ $\mu$ L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Grupos	Dias experimentais				
	Dia: -7	Dia: +15	Dia: +30	Dia: +45	Dia +60
<b>Controle</b>	869,5	917,83333	1312,1667	1132,6667	1224,5
<b>G2</b>	938,7143	694,57143	825,14286	1028,1429	944,85714
<b>G3</b>	817,1429	1237,7143	1141,8571	1000,5714	1210,4286
<b>G4</b>	1342,571	1672,5714	1220	1309	1551,8571

G1 Controle; G2: Dose 1,3 mg/kg SID; G3: 2,6 mg/kg SID; G4: 3,9 mg/kg SID

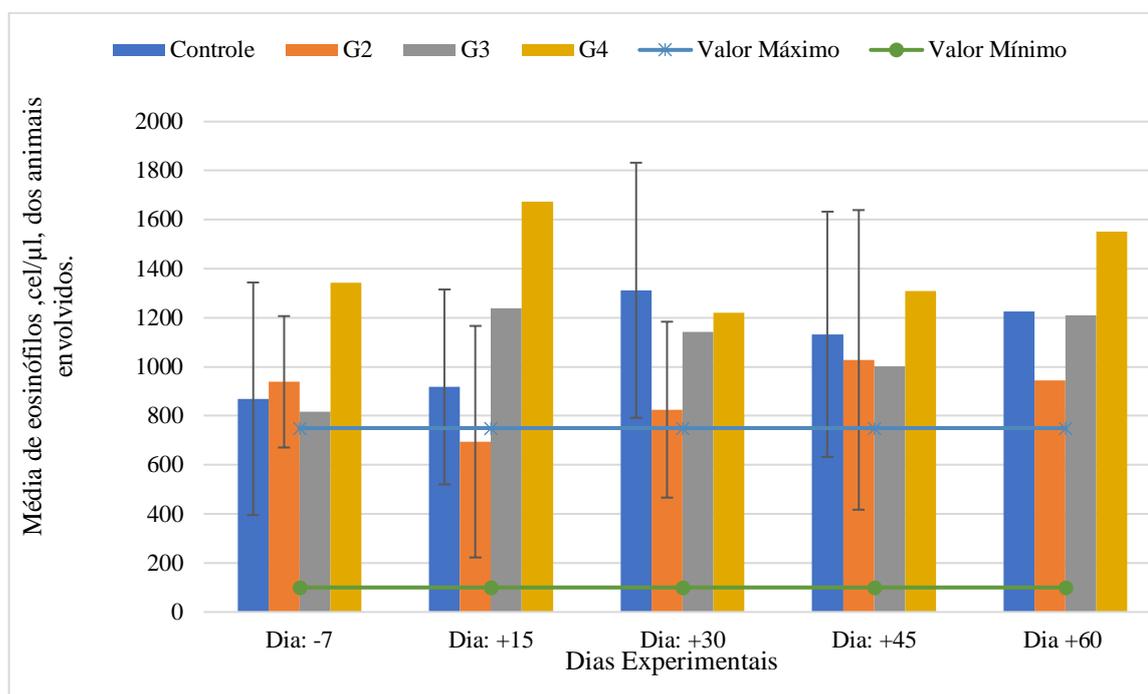


Figura 23. Valores máximos e mínimos de eosinófilos (cél/ $\mu$ L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Na contagem de eosinófilos a maioria dos animais no experimento apresentavam números acima da normalidade, não relacionados com o tratamento. Os eosinófilos desempenham papel fagocítico como dos neutrófilos e a eosinofilia pode estar relacionada com processos como infecções por metazoários (principalmente aquelas envolvendo larvas de helmintos), as inflamações alérgicas e a complexos antígeno anticorpo (THRALL et al., 2012).

A eosinofilia acentuada observada juntamente com os quadros esporádicos de diarreia e fezes amolecidas, por vezes contendo muco, são fortemente sugestivas de endoparasitoses que poderiam estar presentes antes do tratamento e foram intensificadas uma vez que se evitou o uso concomitante de qualquer medicação durante o tratamento com a sinvastatina.

#### 4.3.3. Bioquímica

Os parâmetros bioquímicos avaliados incluíram a ureia, creatinina, proteína total, albumina, fosfatase alcalina, ALT, AST, CK, colesterol e triglicerídeos

Na avaliação da creatinina as médias para os grupos controle, G2, G3 e G4 para os dias -7, +15, +30, +45, +60 estão demonstradas na tabela 15. A Figura 24 mostra o gráfico de variação das médias dos valores de creatinina obtidos comparando-se com o valor máximo e mínimo utilizados como referência.

Os valores de normalidade foram contabilizados considerando o limite de referência de 0,5 a 1,5 mg/dL. Todos os animais encontravam-se dentro do valor de normalidade.

Considerando os valores de  $p \geq 0,05$  não houve diferença significativa quando se comparou os grupos controle e tratados e tratados entre si.

Tabela 15. Médias dos valores de creatinina (mg/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Grupos	Dias experimentais				
	Dia: -7	Dia: +15	Dia: +30	Dia: +45	Dia +60
<b>Controle</b>	0,6	0,8	0,7	0,6	0,7
<b>G2</b>	0,8	0,8	0,7	0,7	0,8
<b>G3</b>	0,8	0,8	0,8	0,7	0,8
<b>G4</b>	0,8	0,8	0,7	0,7	0,8

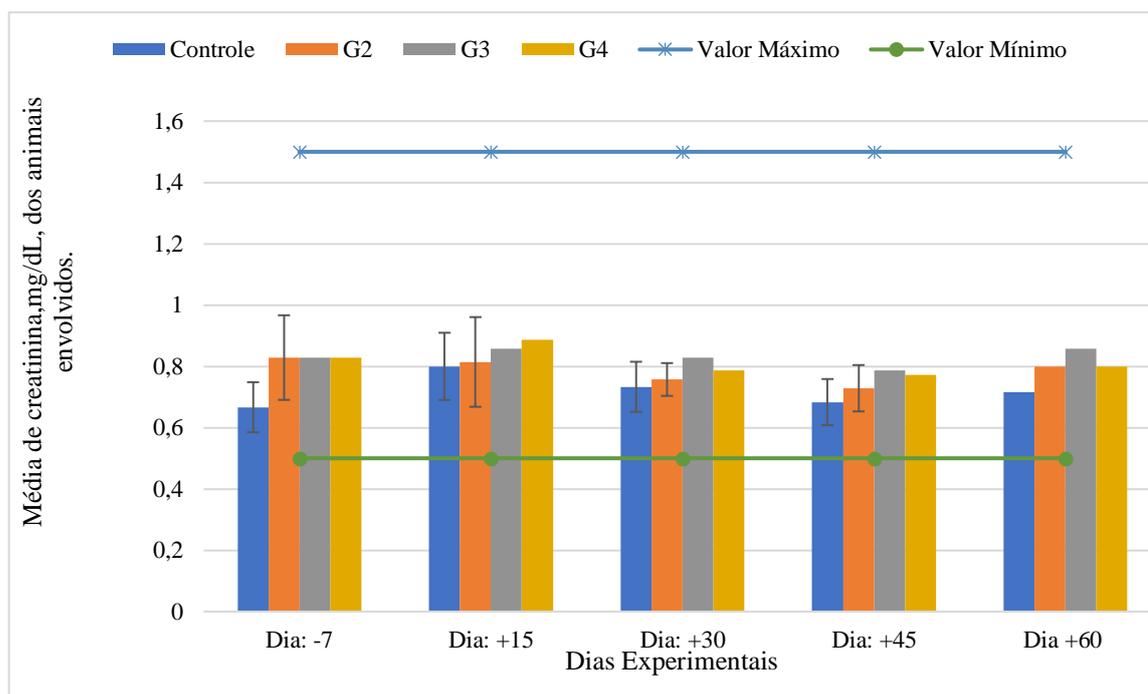


Figura 24. Valores máximos e mínimos de creatinina (mg/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Na avaliação da ureia as médias para os grupos controle, G2, G3 e G4 para os dias -7, +15, +30, +45, +60 estão demonstradas na tabela 16. A Figura 25 mostra o gráfico de variação das médias dos valores de ureia obtidos comparando-se com o valor máximo e mínimo utilizados como referência (15,0 a 40,0 mg/dL).

Considerando os valores de  $p \geq 0,05$  não houve diferença significativa quando se comparou os grupos controle e tratados e tratados entre si.

Tabela 16. Médias dos valores de ureia (mg/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Grupos	Dias experimentais				
	Dia: -7	Dia: +15	Dia: +30	Dia: +45	Dia +60
<b>Controle</b>	34,16667	29,166667	31	31	29,333333
<b>G2</b>	40,57143	27,285714	26,571429	29,714286	30,857143
<b>G3</b>	40,42857	27,714286	31,142857	26,714286	29,285714
<b>G4</b>	36,42857	28,285714	26,857143	21,714286	27,428571

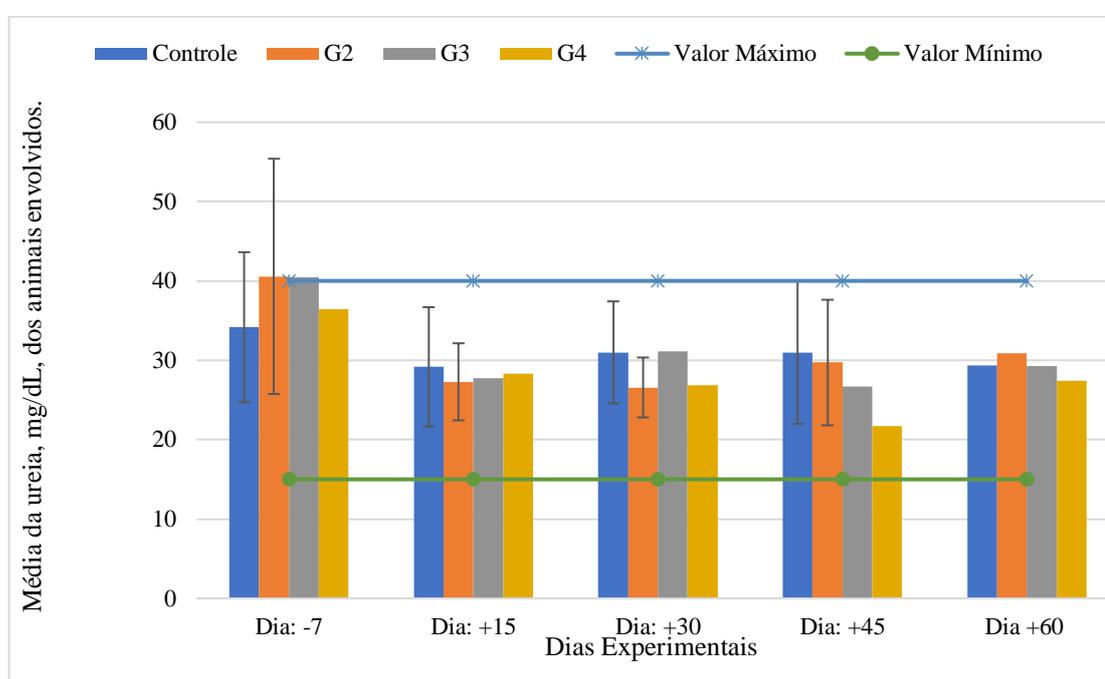


Figura 25. Valores máximos e mínimos de ureia (mg/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Durante o estudo não foram observadas alterações compatíveis com lesão renal, ainda que as imagens ultrassonográficas tenham demonstrado discretas alterações que podem estar relacionadas com lesão renal inicial. Mesmo com o uso das diferentes doses da sinvastatina as taxas se mantiveram dentro da normalidade. Estudo multicêntrico e duplo cego realizado em pacientes humanos com hipercolesterolemia, que comparou a eficácia e segurança da sinvastatina e atorvastatina, não identificou alteração nas taxas renais durante o tratamento (DART et al., 1997).

O aumento da ureia sem alteração das taxas de creatinina não pode ser interpretado como lesão renal uma vez que a sua concentração pode estar relacionada com fatores extrarrenais, como dietas com alta carga proteica, e apresenta significativa taxa reabsorção no filtrado glomerular, que vai ser influenciada pelo estado de hidratação do animal (THRALL et al., 2012).

Na avaliação da proteína total as médias para os grupos controle, G2, G3 e G4 para os dias -7, +15, +30, +45, +60 estão demonstradas na tabela 17. A Figura 26 mostra o gráfico de variação das médias dos valores de proteína total obtidos comparando-se com o valor máximo e mínimo utilizados como referência (5,4 a 7,5 g/dL).

Tabela 17. Médias dos valores de proteína total (g/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Grupos	Dias experimentais				
	Dia: -7	Dia: +15	Dia: +30	Dia: +45	Dia +60
<b>Controle</b>	34,1	29,1	31,0	31,0	29,3
<b>G2</b>	40,5	27,2	26,5	29,7	30,8
<b>G3</b>	40,4	27,7	31,1	26,7	29,2
<b>G4</b>	36,4	28,2	26,8	21,7	27,4

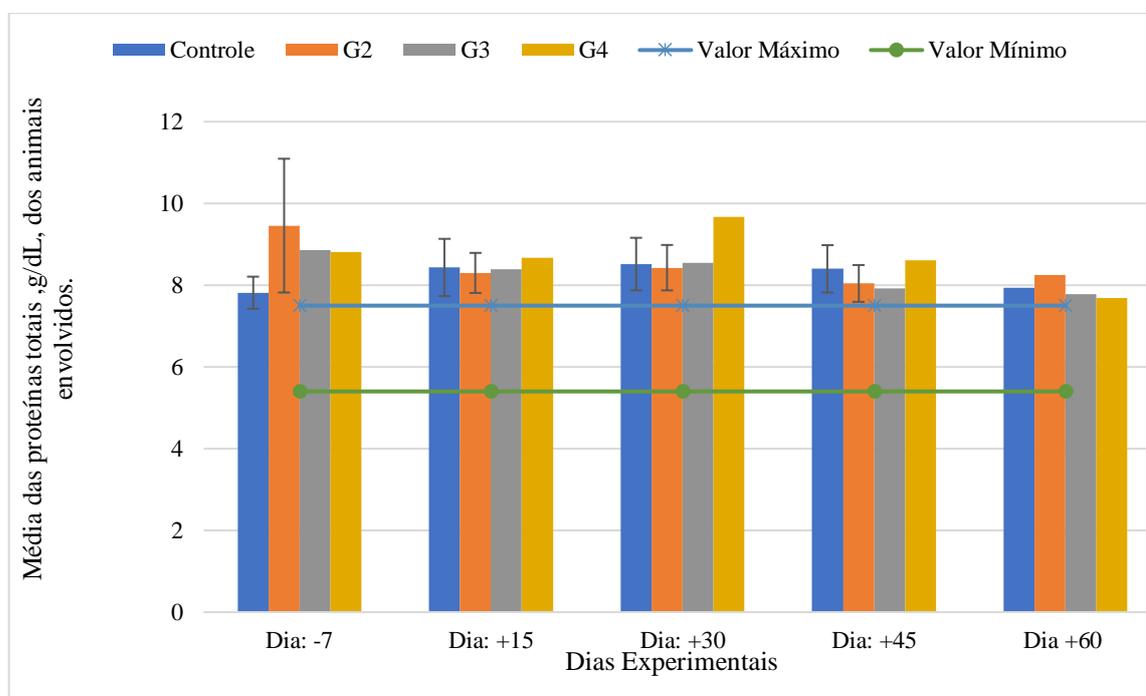


Figura 26. Valores máximos e mínimos de proteína total (g/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Considerando os altos valores de proteína total em todos os grupos experimentais, incluindo o grupo controle, não se relaciona essa alteração com o tratamento com a sinvastatina. Durante o experimento, observando os hábitos dos animais envolvidos, percebe-se que a maioria dos animais não mantém uma ingestão hídrica constante. Por esse motivo, acredita-se que o aumento nos valores de proteína total pode ser decorrente de uma possível desidratação, em cerca de 5%, não detectáveis ao exame clínico.

As causas de hiperproteinemia pode ser desidratação, perda de fluidos, neoplasias, infecções e amostra hemolisada (THRALL et al., 2012). O aumento dos níveis de proteínas totais pode indicar desidratação mesmo sem ocorrência de eritrocitose (VADEN et al., 2013) o que foi observado no presente estudo já que os índices hematimétricos encontravam-se dentro da normalidade.

Na avaliação da albumina as médias para os grupos controle, G2, G3 e G4 para os dias -7, +15, +30, +45, +60 estão demonstradas na tabela 18. A Figura 27 mostra o gráfico de variação das médias dos valores de albumina obtidos comparando-se com o valor máximo e mínimo utilizados como referência (2,3 a 3,1 g/dL).

Tabela 18. Médias dos valores de albumina (g/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Grupos	Dias experimentais				
	Dia: -7	Dia: +15	Dia: +30	Dia: +45	Dia +60
<b>Controle</b>	2,7	2,7	2,7	2,4	2,4
<b>G2</b>	2,7	2,4	2,6	2,2	2,2
<b>G3</b>	3,1	2,7	2,8	2,4	2,4
<b>G4</b>	3,1	2,7	2,8	2,4	2,5

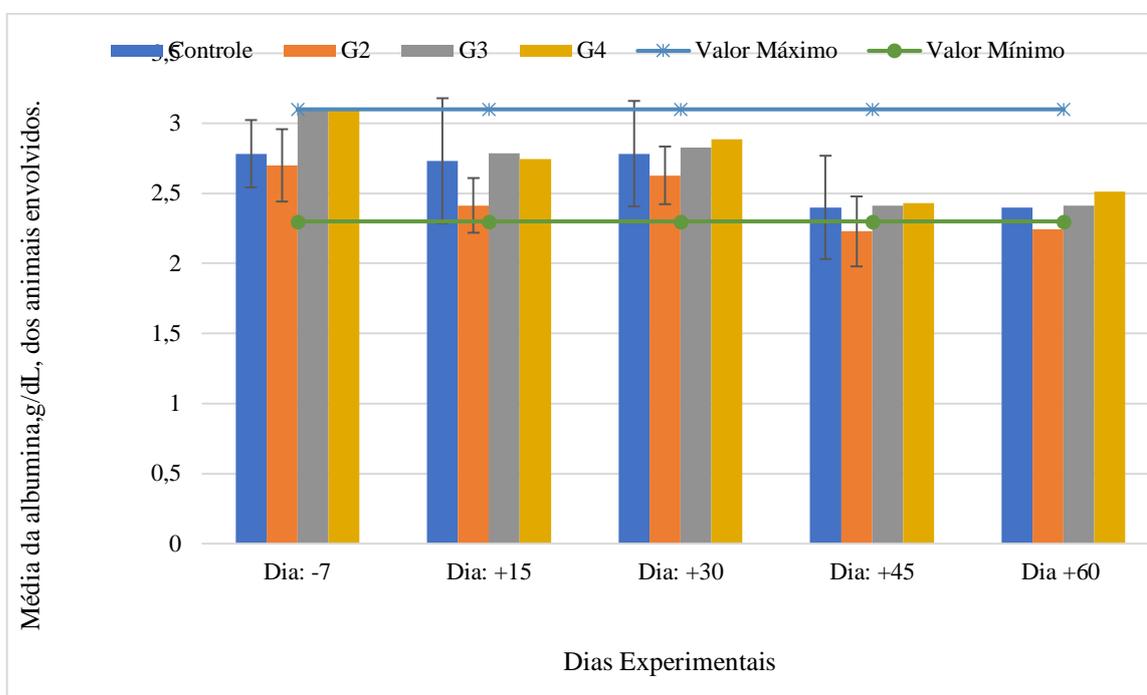


Figura 27. Valores máximos e mínimos de albumina (g/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Não houve diferença significativa dos valores da albumina entre os grupos tratados e controle, somente entre o G2 e G3. Estudos de segurança realizados com estatinas que mediram os valores de proteínas totais e albuminas observaram uma diminuição de 0,6 a 0,7 vezes a albumina e essa alteração estava muitas vezes relacionada a diminuição concomitante da proteína total (HERRON et al., 2015b), o que não ocorreu no presente estudo. Em alguns casos, a diminuição da albumina vai estar relacionada à perda de função hepática, consequência comum no tratamento prolongado com estatinas principalmente quando associado com os fibratos (TARANTINO et al., 2017). Além disso, baixos valores de albumina também foram observados no grupo controle o que pode ser associado a fatores extra hepáticos como enteropatia com perda proteica (parasitose gastrointestinal). Essa hipótese se reforça ao associar esse achado com os valores de eosinófilos. Outras causas de hipoalbuminemia extra-hepática

incluem perda de sangue, má absorção intestinal, inflamação, dermatite grave e doença glomerular (THARLL et al., 2012).

Na avaliação das funções hepáticas, para a fosfatase alcalina as médias nos grupos controle, G2, G3 e G4 para os dias -7, +15, +30, +45, +60 estão demonstradas na tabela 19. A Figura 28 mostra o gráfico de variação das médias dos valores de fosfatase alcalina obtidos comparando-se com o valor máximo e mínimo utilizados como referência (1,0 a 114 UI/L).

Considerando os valores de  $p \geq 0,05$  não houve diferença estatística significativa.

Tabela 19. Médias dos valores de fosfatase alcalina (UI/L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Grupos	Dias experimentais				
	Dia: -7	Dia: +15	Dia: +30	Dia: +45	Dia +60
<b>Controle</b>	35,3	43,6	42,8	38	32,5
<b>G2</b>	43,2	52,2	50,0	47,1	68,1
<b>G3</b>	49,0	44,7	46,8	36,2	29,1
<b>G4</b>	48,5	40,8	46,71	36,4	33,2

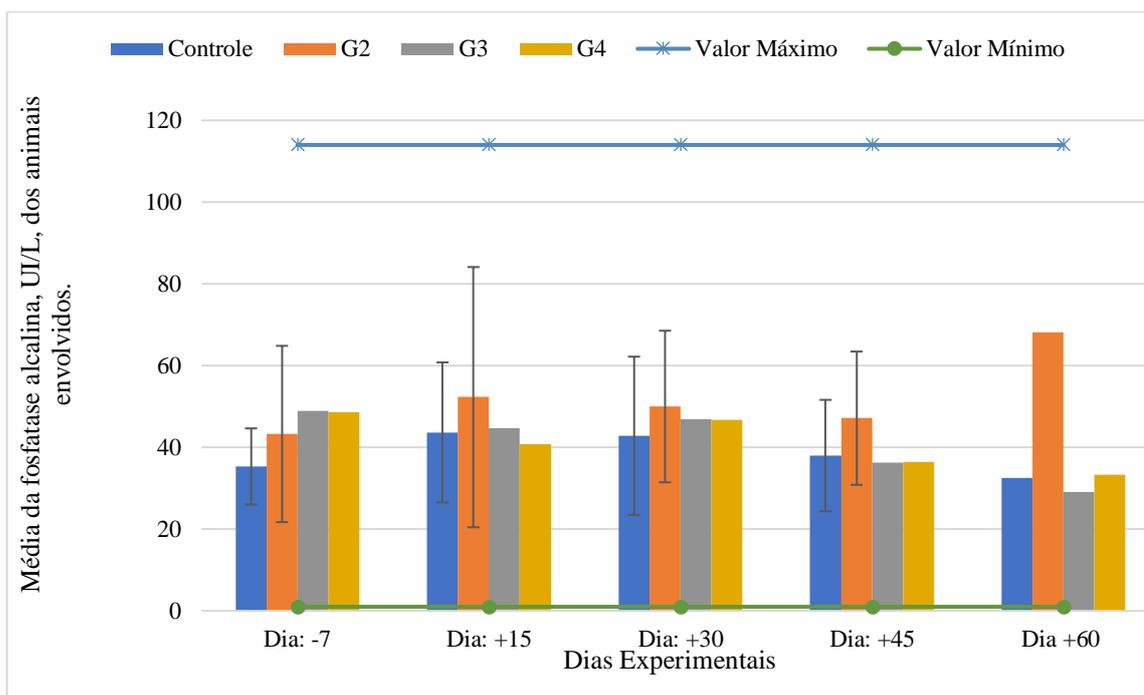


Figura 28. Valores máximos e mínimos de fosfatase alcalina (UI/L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Avaliando-se a ALT as médias nos grupos controle, G2, G3 e G4 para os dias -7, +15, +30, +45, +60 estão demonstradas na tabela 20. A Figura 29 mostra o gráfico de variação das médias dos valores de ALT, obtidos comparando-se com o valor máximo e mínimo utilizados como referência (10,0 a 109,0 UI/L).

Tabela 20. Médias dos valores de Alamina aminotransferase (ALT) (UI/L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Grupos	Dias experimentais				
	Dia: -7	Dia: +15	Dia: +30	Dia: +45	Dia +60
<b>Controle</b>	44,5	28,6	30,6	29,3	23,3
<b>G2</b>	38,2	35,1	35,8	30,7	26,7
<b>G3</b>	41,0	37,1	51,7	31,4	27,4
<b>G4</b>	46,8	43,4	45,4	32,4	26,8

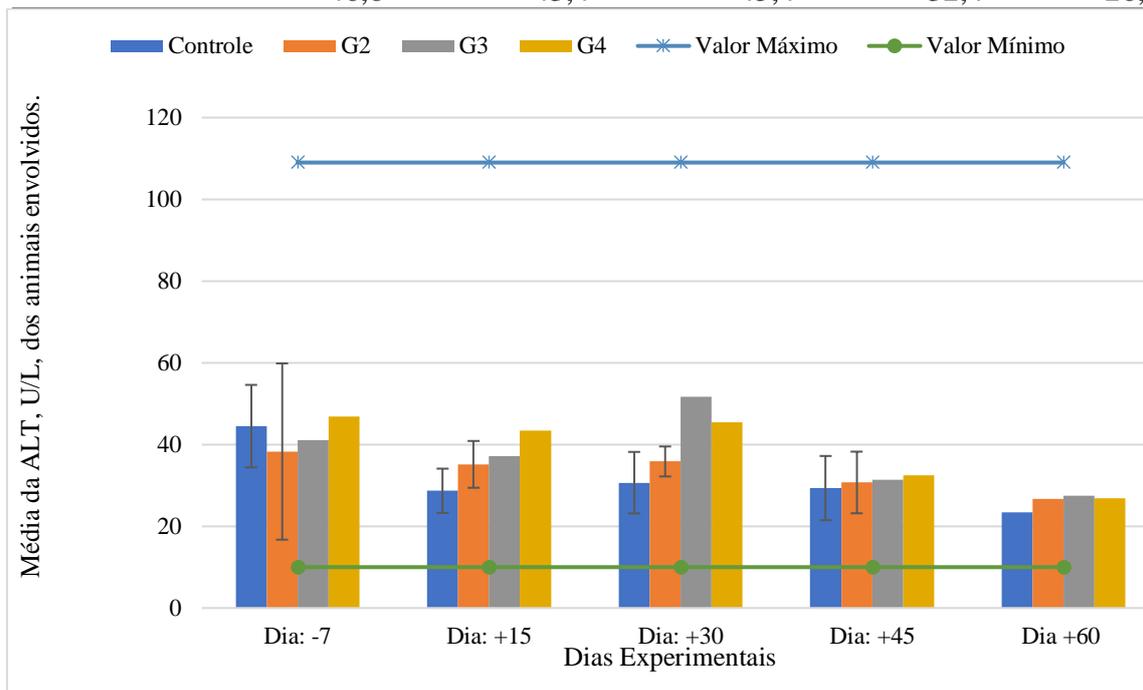


Figura 29. Valores máximos e mínimos de ALT (UI/L) dos grupos controle e tratados com sinvastatina.

Avaliando-se a AST as médias nos grupos controle, G2, G3 e G4 para os dias -7, +15, +30, +45, +60 estão demonstradas na tabela 21. A Figura 30 mostra o gráfico de variação das médias dos valores de AST obtidos comparando-se com o valor máximo e mínimo utilizados como referência (8,9 a 49,0 UI/L). Considerando os valores de  $p \geq 0,05$  houve diferença estatística significativa somente entre os grupos controle e G4.

Tabela 21. Médias dos valores de AST (UI/L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Grupos	Dias experimentais				
	Dia: -7	Dia: +15	Dia: +30	Dia: +45	Dia +60
<b>Controle</b>	23,5	90,8	37,5	55,6	62,0
<b>G2</b>	44,5	49,4	29,0	44,5	45,0
<b>G3</b>	23,7	42,5	41,8	39,2	33,1
<b>G4</b>	26,4	37,7	38,1	57,2	23,4

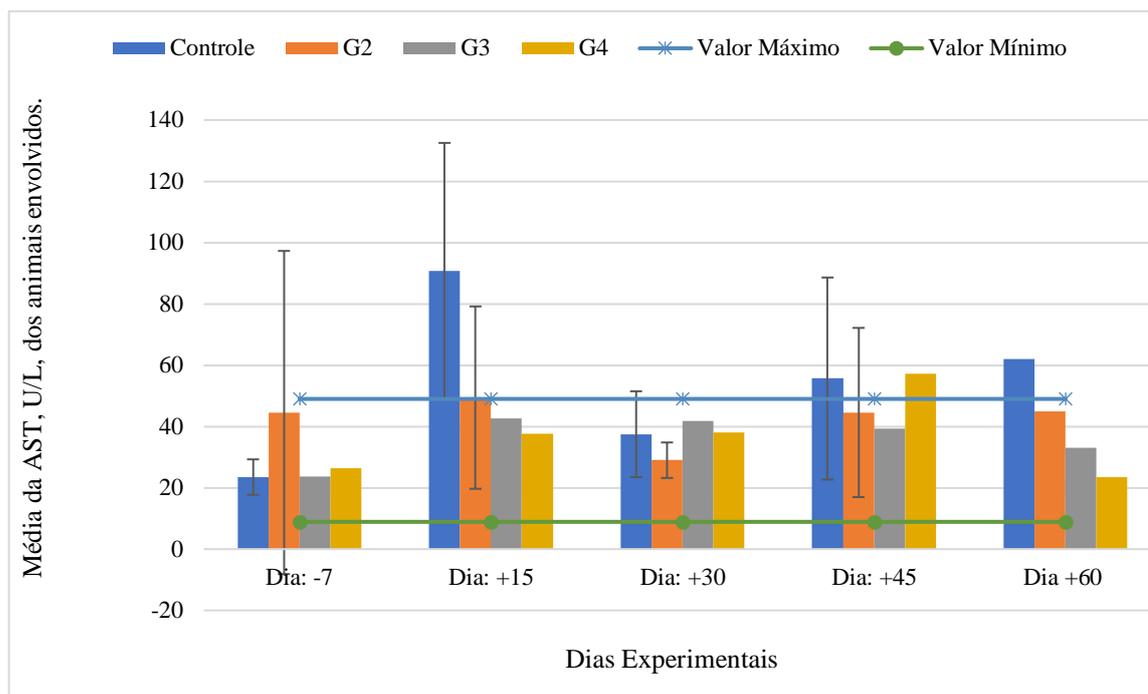


Figura 30. Valores máximos e mínimos de AST (UI/L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Não foram encontrados sinais de toxicidade hepática durante o tratamento com sinvastatina, contrariando os dados achados na medicina humana, que citam algum nível de dano hepático (aumento dos níveis de ALT e AST) com uso prolongado de estatinas (TARANTINO et al., 2017). Entretanto, estudos feitos com estatinas em diversas espécies animais, incluindo o cão, não referem dano hepático importante, mesmo nas avaliações histopatológicas realizadas em necropsias pós tratamento (GERSON et al., 1989). Avaliação de segurança da atorvastatina em cães observou aumento de ALT e AST (três vezes maior em relação a avaliação pré tratamento) em doses mais altas (30mg/dia). Os aumentos foram mais discretos quando as doses foram reajustadas para 15mg/dia (ELLESAT et al., 2010).

A diferença significativa nos valores de AST no presente estudo não são suficientes para indicar toxicidade hepática ou indicar descontinuidade de administração uma vez que essa enzima é menos sensível para a avaliação de dano hepático. Neste caso, em humanos, indica-se a dosagem de bilirrubina e suas frações antes de indicar suspensão do tratamento já que as bilirrubinas são mais sensíveis como indicadores de função hepática (TARANTINO et al., 2017). Além disso, aumento nos níveis de AST também foram observadas no grupo controle, sendo assim pode não estar relacionado com o tratamento com a sinvastatina. O aumento da AST não é hepatoespecífico e pode também estar relacionado com dano muscular, neste caso deve-se realizar dosagem conjunta com CK (THRALL et al., 2013).

Avaliando-se a CK as médias nos grupos controle, G2, G3 e G4 para os dias -7, +15, +30, +45, +60 estão demonstradas na tabela 22. A Figura 31 mostra o gráfico de variação das médias dos valores de CK obtidos comparando-se com o valor máximo e mínimo utilizados como referência. Os valores de normalidade foram contabilizados considerando o limite de referência de 52,0 a 368,0 UI/L.

Tabela 22. Médias dos valores de creatinoquinase (CK) (UI/L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Grupos	Dias experimentais				
	Dia: -7	Dia: +15	Dia: +30	Dia: +45	Dia +60
<b>Controle</b>	310,1667	330,83333	238,33333	221,5	392,33333
<b>G2</b>	264,5714	274,28571	191,85714	269,14286	299,14286
<b>G3</b>	222,2857	575,57143	324,85714	355,28571	344,14286
<b>G4</b>	257,1429	200,85714	353,14286	156,71429	166,42857

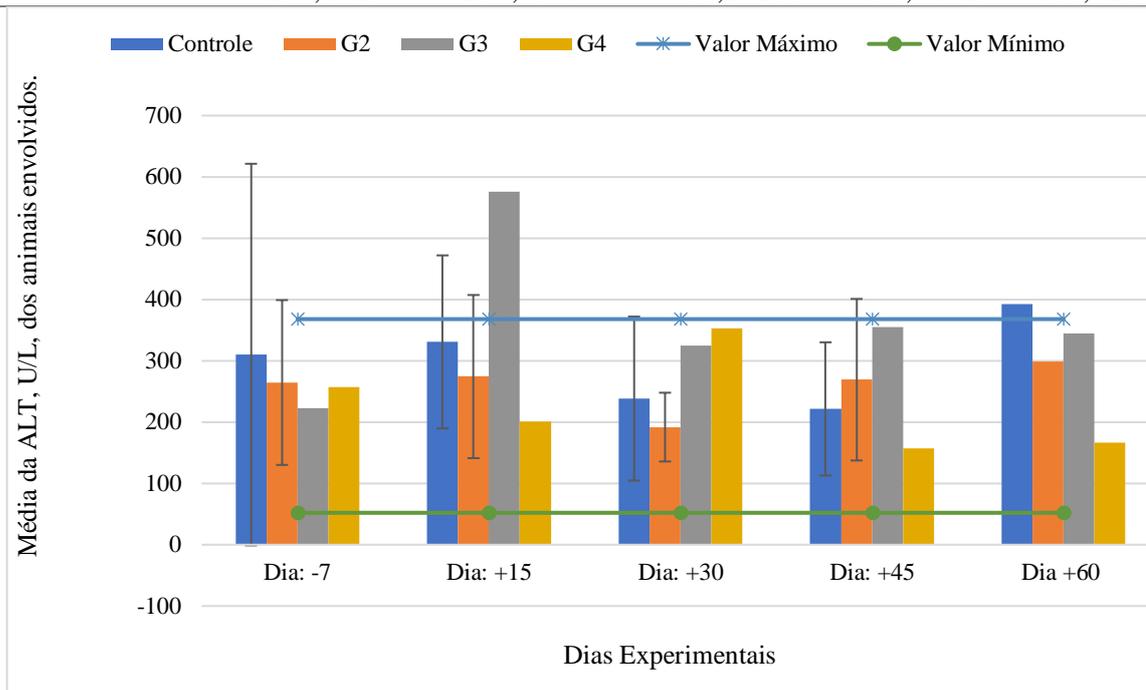


Figura 31. Valores máximos e mínimos de CK (UI/L) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

A creatinoquinase (CK) é enzima considerada músculo específica e elevação nos seus níveis pode indicar lesão na musculatura esquelética, cardíaca, catabolismo muscular (THRALL et al., 2012). O uso de estatinas em humanos é frequentemente relacionado com elevações moderadas da CK (duas vezes o valor máximo) (GAVISH et al., 2000). As miopatias em humanos, muitas vezes evoluindo para rabdomiólise, é o principal efeito colateral decorrente do tratamento em altas doses e prolongado com estatinas e potencializado em terapias combinadas com fibratos (BELLOSTA; CORSINI, 2012b; ELLESAT et al., 2010; GAVISH et al., 2000).

Apesar de se observar aumentos consideráveis dos níveis de CK em animais de todos os grupos experimentais não se considera essa alteração como efeito colateral do uso da sinvastatina uma vez que tanto animais do grupo controle quanto dos grupos tratados apresentaram aumento da CK e em dias iniciais do experimento. Além disso, não foram observados sinais compatíveis com miopatia nos cães como dor, prostração, dificuldade de locomoção ou redução da atividade motora. Não se descarta erro na leitura das amostras.

Na avaliação do colesterol as médias nos grupos controle, G2, G3 e G4 para os dias -7, +15, +30, +45, +60 estão demonstradas na tabela 23. A Figura 32 mostra o gráfico de variação

das médias dos valores de colesterol obtidos comparando-se com o valor máximo e mínimo utilizados como referência. Os valores de normalidade foram contabilizados considerando o limite de referência de 100,0 a 275,0 mg/dL. Considerando os valores de  $p \geq 0,05$  não houve diferença significativa entre os grupos controle e tratados e tratados entre si.

Tabela 23. Médias dos valores de colesterol (mg/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Grupos	Dias experimentais				
	Dia: -7	Dia: +15	Dia: +30	Dia: +45	Dia +60
<b>Controle</b>	204,3	196,6	180	160,1	168,3
<b>G2</b>	197,1	161,8	139	131,2	152,7
<b>G3</b>	188,4	155,8	145,1	143,5	153,2
<b>G4</b>	196,1	180,8	166,7	161,1	169,0

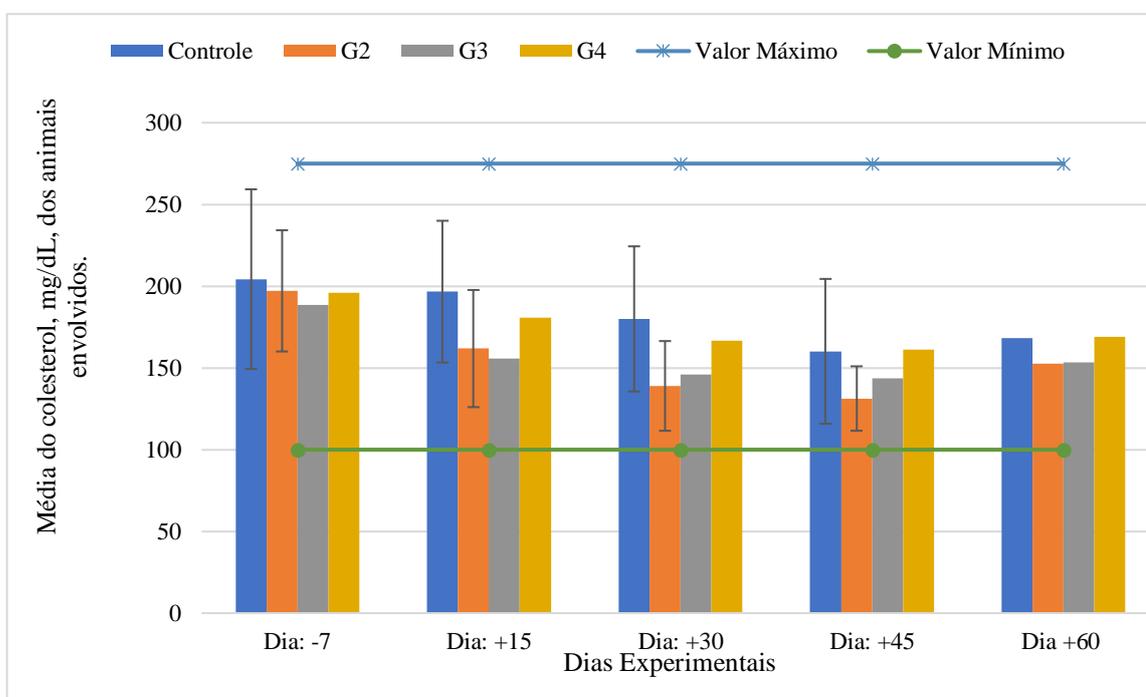


Figura 32. Valores máximos e mínimos de colesterol (mg/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Na avaliação do triglicerídeo as médias nos grupos controle, G2, G3 e G4 para os dias -7, +15, +30, +45, +60 estão demonstradas na tabela 24. A Figura 33 mostra o gráfico de variação das médias dos valores de triglicerídeos obtidos comparando-se com o valor máximo e mínimo utilizados como referência. Os valores de normalidade foram contabilizados considerando o limite de referência de 40,0 a 169 mg/dL.

Tabela 24. Médias dos valores de triglicerídeo (mg/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

Grupos	Dias experimentais				
	Dia: -7	Dia: +15	Dia: +30	Dia: +45	Dia +60
<b>Controle</b>	115,6667	128,33333	88	92,833333	88
<b>G2</b>	109,7143	78,571429	71,142857	67,857143	67
<b>G3</b>	118,2857	64,571429	71,428571	76,142857	67,142857
<b>G4</b>	86,42857	59,142857	58,571429	83,857143	53,571429

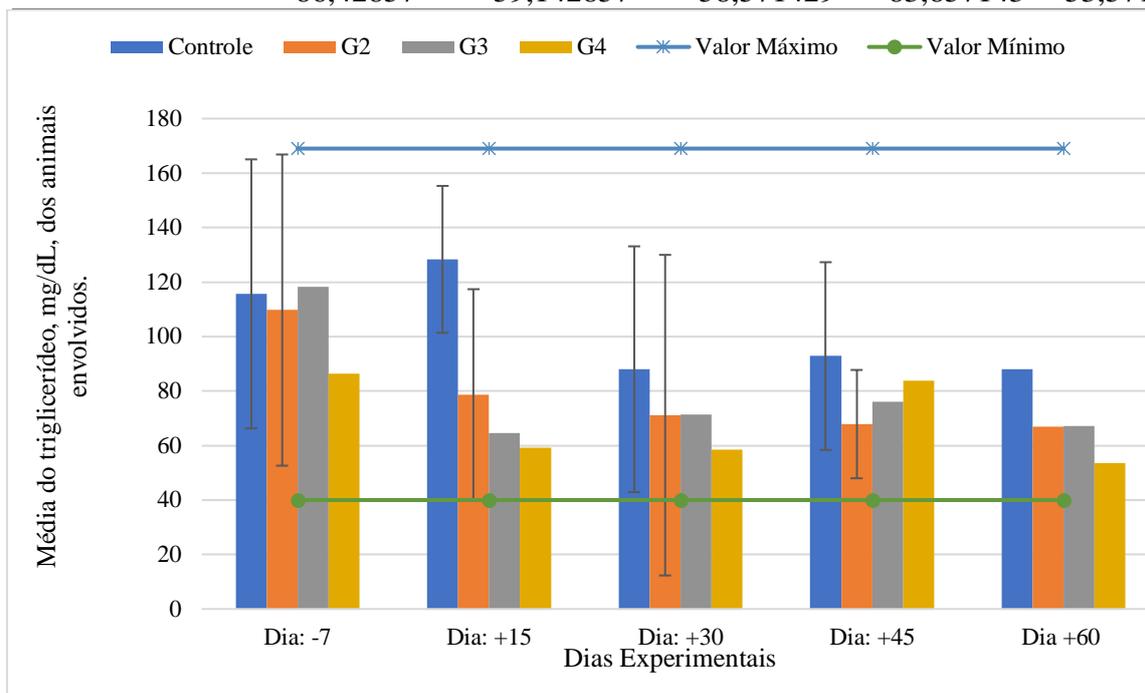


Figura 33. Valores máximos e mínimos de triglicerídeo (mg/dL) dos grupos experimentais controle e tratados com sinvastatina.

As estatinas (inibidores da HMG-CoA redutase, enzima responsável pela síntese de colesterol), estão entre os hipolipemiantes mais potentes e comumente usados e constituem terapia de primeira linha para o tratamento da hipercolesterolemia em humanos (WATTS & KARPE, 2011). São responsáveis pela redução principalmente de colesterol LDL.

Não se observou alterações significativas nos níveis de colesterol durante a realização do experimento, apesar da sinvastatina ser um inibidor da HMG-CoA redutase específica. Porém, é possível observar claramente no gráfico de médias e na diferença estatística significativa entre os grupos controle e tratados a diminuição dos níveis de triglicerídeos durante o período de tratamento (+15 e +30) e a redução gradativa após (+45 e +60). Estatinas mais potentes são capazes de reduzir significativamente os níveis de triglicerídeos devido à redução na produção de VLDL, que apresenta quantidades de triglicerídeos (STEIN et al., 1998), sendo útil no tratamento de hiperlipidemias mistas.

## **5 CONCLUSÃO**

- ✓ O uso da sinvastatina empregadas nas doses de 1,3 mg/kg, 2,6 mg/kg e 3,9 mg/kg, administradas a cada 24 horas, por 30 dias, não causaram nenhum efeito adverso clínico-laboratorial nos caninos submetidos ao tratamento, sendo segura sua utilização em cães.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEYSURIYA, V.; DEEN, K. I.; NAVARATHNE, N. M. M. Biliary microlithiasis, sludge, crystals, microcrystallization, and usefulness of assessment of nucleation time. **Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International**, v. 9, n. 3, p. 248–253, 2010.

ADKINS, Y.; KELLEY, D. S. Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 21, n. 9, p. 781–792, 2010.

ARAUJO, M. M. G. et al. Avaliação De Colesterol E Triglicerídeos. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec**, v. 646, p. 1491–1496, 2012.

ARMITAGE, J. The safety of statins in clinical practice. **Lancet**, v. 370, n. 9601, p. 1781–1790, 2007.

ÁVILA ADARME, H. R.; NEIRA RAIIRÁN, L. R. Diagnóstico histopatológico de arterioesclerosis en perros (*Canis lupus familiaris*). **Histopathological diagnosis of arteriosclerosis in dogs (*Canis lupus familiaris*)**, n. 32, p. 79–89, 2016.

BAUER, J. E. Comparative Lipid and Lipoprotein Metabolism. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 25, n. 2, p. 49–56, 1996.

BAUER, J. E. Lipoprotein-mediated transport of dietary and synthesized lipids and lipid abnormalities of dogs and cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 224, n. 5, p. 668–675, 2004.

BEGGS, P. W. et al. A comparison of the use, effectiveness and safety of bezafibrate, gemfibrozil and simvastatin in normal clinical practice using the New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme (IMMP). **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 47, n. 1, p. 99–104, 1999.

BELLOSTA, S.; CORSINI, A. Statin drug interactions and related adverse reactions. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 11, n. 6, p. 933–946, 2012a.

BELLOSTA, S.; CORSINI, A. Statin drug interactions and related adverse reactions. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 11, n. 6, p. 933–946, 2012b.

BRAGATO, N.; BORGES, N. C.; FIORAVANTI, M. C. S. B-mode and Doppler ultrasound of chronic kidney disease in dogs and cats. **Veterinary Research Communications**, v. 41, n. 4, p. 307–315, 2017.

BRUSS, M. L. Lipids and Ketones. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**, p. 81–115, 2008.

CLAUDIO, R.; OGOSHI, S. Manejo dietético na hiperlipidemia em cães. 1999.

CUEVAS, M. et al. Correlations among symptoms, signs, and clinical tests in evaporative-type dry eye disease caused by Meibomian Gland Dysfunction (MGD). **Current Eye Research**, v. 37, n. 10, p. 855–863, 2012.

DART, A. et al. A Multicenter, Double-Blind, One-Year Study Comparing Safety and Efficacy of Aforvustutin Versus Simvustuiin in Patients With Hypercholesterolemia. **Am J Cardiol**, v. 80, n. 97, p. 39–44, 1997.

DE MARCO, V. et al. Therapy of Canine Hyperlipidemia with Bezafibrate. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 3, p. 717–722, 2017.

- DONAHOO, W. T.; KOSMISKI, L. A.; ECKEL, R. H. Drugs Causing Dyslipoproteinemia. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 27, n. 3, p. 677–697, 1998.
- ELLESAT, K. S. et al. Cytotoxicity of atorvastatin and simvastatin on primary rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes. **Toxicology in Vitro**, v. 24, n. 6, p. 1610–1618, 2010.
- FALUDI, A. A. ET AL. full-text. **Arquivos Brasileiro de Cardiologia**, v. 109, n. 2, p. 1–76, 2017.
- FORD, R. B. Idiopathic hyperchylomicronaemia in miniature schnauzers. **Journal of Small Animal Practice**, v. 34, n. 10, p. 488–492, 1993.
- GAN, S. I. et al. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: A case-based review. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 12, n. 44, p. 7197–7202, 2006.
- GAVISH, D. et al. Bezafibrate and simvastatin combination therapy for diabetic dyslipidaemia: Efficacy and safety. **Journal of Internal Medicine**, v. 247, n. 5, p. 563–569, 2000.
- GERSON, R. J. et al. Animal safety and toxicology of simvastatin and related hydroxymethylglutaryl-coenzyme a reductase inhibitors. **The American Journal of Medicine**, v. 87, n. SUPPL. 4, 1989.
- GINSBERG, H. N. Lipoprotein physiology. **Endocrinol Metab Clin North Am.**, v. 27, n. 3, p. 503–19., 1998.
- HAHN, G. Target Animal Safety for Veterinary Pharmaceutical Products (VICH GL 43). **Berichte zu Tierarzneimitteln**, n. 2009, p. 58–69, 2009.
- HARE, C. B. et al. Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 35, n. 10, p. e111–e112, 2002.
- HERRON, C. E. et al. Toxicokinetics and toxicity of atorvastatin in dogs. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 289, n. 1, p. 117–123, 2015a.
- HERRON, C. E. et al. Toxicokinetics and toxicity of atorvastatin in dogs. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 289, n. 1, p. 117–123, 2015b.
- JEUSETTE, I. et al. Hypercholesterolaemia in a family of rough collie dogs. **The Journal of small animal practice**, v. 45, n. 6, p. 319–324, 2004.
- JOHNSON, M. Hyperlipidemia disorders in dogs. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 27, n. May, p. 361–370, 2005.
- JÜNGST, C.; KULLAK-UBLICK, G. A.; JÜNGST, D. Microlithiasis and sludge. **Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology**, v. 20, n. 6, p. 1053–1062, 2006.
- KASHYAP, M. L. et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily niacin/lovastatin formulation for patients with dyslipidemia\*. **American Journal of Cardiology**, v. 89, n. 6, p. 672–678, 2002.
- LARSON, M. M.; BILLER, D. S. Ultrasound of the Gastrointestinal Tract. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 39, n. 4, p. 747–759, 2009.
- LAW, M.; RUDNICKA, A. R. Statin Safety: A Systematic Review. **American Journal of Cardiology**, v. 97, n. 8 SUPPL. 1, 2006.

- LEBLANC, C. J. et al. Effect of dietary fish oil and vitamin E supplementation on hematologic and serum biochemical analytes and oxidative status in young dogs. **Veterinary Therapeutics**, v. 6, n. 4, p. 325–340, 2005.
- LINDBERG, D. A. Acute Pancreatitis and Hypertriglyceridemia. **Gastroenterology Nursing**, v. 32, n. 2, p. 75–82, 2009.
- MACIEIRA, D. DE B. et al. Prevalence of Ehrlichia canis infection in thrombocytopenic dogs from Rio de Janeiro, Brazil. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 34, n. 1, p. 44–48, 2005.
- MARONEZI, M. C. et al. Spleen evaluation using contrast enhanced ultrasonography and Doppler in dogs with subclinical ehrlichiosis [. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 67, n. 6, p. 1528–1532, 2015.
- MAURO, V. F. Clinical pharmacokinetics and practical applications of simvastatin [published erratum appears in Clin Pharmacokinet 1993 Jun;24(6):518]. **Clinical Pharmacokinetic Concepts**, v. 24, n. 0312–5963 SB–M, p. 195–202, 1993.
- MERLINI, N. B.; GUBERMAN, U. C.; GANDOLFI, M. G.; SOUZA, V. L. DE; RODAS, N. R.; RANZANI, J. J. T. . B.; S., C. V. Estudo retrospectivo de 71 casos de prolapso da glândula da terceira pálpebra (2009-2013). **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 17, n. 3, p. 177–180, 2015.
- MOSALLANEJAD, B. et al. Comparative evaluation between chitosan and atorvastatin on serum lipid profile changes in hyperlipidemic cats. **Iranian Journal of Veterinary Research**, v. 17, n. 1, p. 36–40, 2016.
- NSEIR, W. et al. Long-Term Statin Therapy Affects the Severity of Chronic Gastritis. **Helicobacter**, v. 15, n. 6, p. 510–515, 2010.
- PAN, H. et al. Hypolipidemic effects of chitosan and its derivatives in hyperlipidemic rats induced by a high-fat diet. **Food and Nutrition Research**, v. 60, n. January 2018, 2016.
- PASQUINI, A.; LUCHETTI, E.; CARDINI, G. Plasma lipoprotein concentrations in the dog: The effects of gender, age, breed and diet. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 92, n. 6, p. 718–722, 2008.
- SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). **The Lancet**, v. 344, n. 8934, p. 1383–1389, 1994.
- SCHULZ, I. Tratamento das Dislipidemias – Como e Quando Indicar a Combinação de Medicamentos Hipolipemiantes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 50, n. 2, p. 344–359, 2006.
- STEIN, E. A. et al. Efficacy and safety of Simvastatin 80 mg/day in hypercholesterolemic patients. **American Journal of Cardiology**, v. 82, n. 3, p. 311–316, 1998.
- TARANTINO, N. et al. Fenofibrate/simvastatin fixed-dose combination in the treatment of mixed dyslipidemia: Safety, efficacy, and place in therapy. **Vascular Health and Risk Management**, v. 13, p. 29–41, 2017.
- TENENBAUM, A.; FISMAN, E. Z. **Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction** *Cardiovascular Diabetology* *Cardiovascular Diabetology*, , 2012. Disponível em: <Cardiovascular Diabetology>

THOMASON, JUSTIND.; FLATLAND, BENTE; CALVERT, C. A. **Hyperlipidemia in dogs and cat.PDF** *Veterinary Medicine*, , 2007. Disponível em: <<http://veterinarymedicine.dvm360.com/hyperlipidemia-dogs-and-cats?id=&sk=&date=&pageID=3>>

TOTH, P. P.; DAYSPRING, T. D.; POKRYWKA, G. S. Drug therapy for hypertriglyceridemia: fibrates and omega-3 fatty acids. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 11, n. 1, p. 71–9, 2009.

WADA, M. et al. Familial hyperlipoproteinemia in beagles. **Life Sciences**, v. 20, n. 6, p. 999–1008, 1977.

WATTS, G. F.; KARPE, F. Republished review: Triglycerides and atherogenic dyslipidaemia: Extending treatment beyond statins in the high-risk cardiovascular patient. **Postgraduate Medical Journal**, v. 87, n. 1033, p. 776–782, 2011.

XENOULIS, P. G. et al. Investigation of hypertriglyceridemia in healthy miniature schnauzers. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 6, p. 1224–1230, 2007.

XENOULIS, P. G. et al. Serum Triglyceride Concentrations in Miniature Schnauzers with and without a History of Probable Pancreatitis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, n. 1, p. 20–25, 2011.

XENOULIS, P. G. . M. D. L. J. S. S. J. M. S. Association of hypertriglyceridemia with insulin resistance in healthy Miniature Schnauzers. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 238, n. 8, p. 1011–1016, 2011.

XENOULIS, P. G.; STEINER, J. M. Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. **Veterinary Journal**, v. 183, n. 1, p. 12–21, 2010.

XENOULIS, P. G.; STEINER, J. M. Canine hyperlipidaemia. **Journal of Small Animal Practice**, v. 56, n. 10, p. 595–605, 2015.

## ANEXO A



**Comissão de Ética no  
Uso de Animais**  
Instituto de Veterinária



### CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Estudo de Segurança Clínico-Laboratorial da Simvastatina em Cães", protocolada sob o CEUA nº 5710061216, sob a responsabilidade de **Julio Israel Fernandes e equipe; Dayane Caicó Collares Araujo; Evelyn de Oliveira Eleutério; Natália Lôres Lopes; Priscila Cardim de Oliveira; Taciana Oliveira Lopes** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (CEUA/UFRRJ) na reunião de 04/04/2017.

We certify that the proposal "Clinical-Laboratory Safety Study of Simvastatin in Dogs", utilizing 32 Dogs (males and females), protocol number CEUA 5710061216, under the responsibility of **Julio Israel Fernandes and team; Dayane Caicó Collares Araujo; Evelyn de Oliveira Eleutério; Natália Lôres Lopes; Priscila Cardim de Oliveira; Taciana Oliveira Lopes** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Veterinary Institute of Rural Federal University of Rio de Janeiro (CEUA/UFRRJ) in the meeting of 04/04/2017.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa (Acadêmica)**

Vigência da Proposta: de **05/2017** a **06/2017**

Área: **Medicina E Cirurgia Veterinária**

Origem: **Não aplicável biotério**

Espécie: **Cães**

sexo: **Machos e Fêmeas**

idade: **01 a 7 anos**

N: **32**

Linhagem: **Beagle**

Peso: **10 a 16 kg**

Resumo: Visto a utilização na rotina clínica da simvastatina para tratamento das dislipidemias em cães, ainda que não existam muitos estudos quanto à segurança da medicação, faz-se necessário estudos aprofundados dos possíveis efeitos adversos (toxicidade aguda) que podem ser decorrentes do uso do fármaco. Serão utilizados 32 animais da raça Beagle, separados em quatro grupos experimentais com a finalidade de se realizar um estudo de toxicidade aguda de doses repetidas. Os animais serão submetidos à avaliação clínica diária durante e após a administração da medicação. Além disso, serão realizadas avaliações laboratoriais e de imagiologia (ultrassonografia abdominal) periódicas.

Local do experimento: O projeto será realizado no Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária da UFRRJ (LQEPV-UFRRJ), vinculado ao Departamento de Parasitologia Animal. Todos os exames laboratoriais serão realizados no setor de análises clínicas localizado no mesmo laboratório.

Seropédica, 05 de abril de 2017



Prof. Dr. Fabio Barbour Scott  
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro



Prof. Dr. Jonimar Pereira Paiva  
Vice-Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

## ANEXO B

### FICHA DE EXAME CLÍNICO GERAL

Animal nº \_\_\_\_\_ Sexo ( ) M ( ) F Grupo \_\_\_\_\_ Dia experimental \_\_\_\_\_

OCULAR				MUSCULAR				RESPIRATORIO			
Opacidade				Tremores de membros anteriores				Dispnéia			
Nistagmo				Tremores de membros posteriores				Sons respiratórios			
Alteração pupilar				Tremores generalizados				Secreção nasal			
Blefaroespasm				Lábio caído ou salivação				Apnéia			
Cegueira				Paralisia							
Protusão de 3ª pálpebra				Atonia							
Irite				Atrofia							
Quemose								<b>NEUROLÓGICO/COMPORTAMENTAL</b>			
Fotofobia								<b>TEGUMENTAR</b>			
Congestão				Alopecia				Anisoso			
Reflexo palpebral				Pêlo				Apreensivo			
Conjuntivite				Hidratação				Andar em círculos			
Secreção lacrimal				Prurido				Comatose			
				Dermatite				Deprimido			
<b>CAVIDADE ORAL</b>				Leve				Decúbito dorso ventral			
Dor				Moderada				Decúbito lateral			
Inchaço				Intensa				Decúbito lateral e pedalar			
Inflamação				Sensibilidade à palpação				Sedado			
Necrose								Prostrado			
								Nariz e lábios edemaciados			
								<b>GASTROINTESTINAL</b>			
				Consistência das fezes				Meneios de cabeça			
				Diaréia				Forçando a cabeça contra objetos			
<b>LINFÁTICO</b>				Cólica				Protusão lingual			
Linfonodos (palpação)				Colica e rolagem				Convulsões			
				Músculos abdominais tensos				Desequilíbrio de membros anteriores			
				Sangue nas fezes				Desequilíbrio de membros posteriores			
<b>APETITE/SAUDE GERAL</b>				Auscultação				Desequilíbrio em estação			
Consumo alimento								Desequilíbrio em marcha			
Consumo de água								Incoordenação de membros anteriores			
Condição corporal				FC				<b>CARDIOVASCULAR</b>			
Hidratação				Coloração de mucosas				Incoordenação de membros posteriores			
				Auscultação (sons cardíacos)				Ataxia ou paresia de membros anteriores			
								Ataxia ou paresia de membros posteriores			
								Reflexos anormais			
<b>URINÁRIO/REPRODUTIVO</b>											
Sensibilidade à palpação											
Úrnia											

S	N
A	N

 S= Sim ; N = Não  
 A = Anormal, N = Normal

## ANEXO C



**UFRRJ** UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL  
DO RIO DE JANEIRO

### Hospital Veterinário de Pequenos Animais Setor de Ultrassonografia

<b>Proprietário:</b>	<b>Veterinário:</b>
<b>Animal:</b>	<b>Clínica: HVPA-UFRRJ</b>
<b>Idade:</b>	<b>FÊMEA</b>
<b>Raça:</b>	<b>Data:</b>

#### LAUDO INTERNO

##### **Bexiga:**

Espessura de parede:  Normal  Espessada Mensuração \_\_\_\_\_

Contorno de parede:  Regular  Irregular

Conteúdo:  Límpido  Celularidade  Cristais  Litíase

Obs.: \_\_\_\_\_

##### **Rins:**

Tamanho: **RE** \_\_\_\_\_ / **RD** \_\_\_\_\_

Contorno: **RE**  Normal  Aumentada  Diminuída  Lesão focal  Regular  Irregular / **RD**  Regular  Irregular

Ecogenicidade: **RE**  Normal  Aumentada  Diminuída  Lesão focal

**RD**  Normal  Aumentada  Diminuída  Lesão focal

Arquitetura: **RE**  Preservada  Desorganizada / **RD**  Preservada  Desorganizada

Obs.: \_\_\_\_\_

##### **Baço:**

Tamanho:  Normal  Aumentado  Diminuído

Ecotextura:  Homogênea  Heterogênea

Ecogenicidade:  Normal  Aumentada  Diminuída

Vascularização:  Preservada  Dilatada

Obs.: \_\_\_\_\_

##### **Fígado:**

Tamanho:  Normal  Aumentado  Diminuído

Bordas:  Afiladas  Arredondada

Parênquima:  Homogêneo  Heterogêneo

Ecogenicidade:  Normal  Aumentada  Diminuída

Vasos e Ductos:  Preservados  Dilatados

Obs.: \_\_\_\_\_

##### **Vesícula Biliar:**

Parede:  Regular  Irregular

Ecogenicidade:  Normal  Aumentada  Diminuída

Conteúdo:  Normal  Alterado

Obs.: \_\_\_\_\_

##### **Pâncreas:**

Tamanho:  Normal  Aumentado  Diminuído

Parênquima:  Homogêneo  Heterogêneo

Ecogenicidade:  Normal  Aumentada  Diminuída

Obs.: \_\_\_\_\_

**Adrenais:**

Tamanho: AD \_\_\_\_\_ AE \_\_\_\_\_  
Formato: AD  Alongado  Arredondado / AE  Alongado  Arredondado  
Ecotextura: AD  Homogênea  Heterogênea / AE  Homogênea  Heterogênea  
Obs.: \_\_\_\_\_

**Estômago:**

Preenchimento:  Vazio  Moderada dilatação  Intensa Dilatação  
Espessura de parede:  Normal  Espessada Mensuração \_\_\_\_\_  
Contorno de parede:  Regular  Irregular  
Conteúdo:  gasoso  líquido  misto - alimentar  
Motilidade:  Normal  Aumentada  Diminuída  
Obs.: \_\_\_\_\_

**Intestino Delgado:**

Diâmetro de alças:  Uniforme  Não uniforme  
Espessura de parede:  Normal  Espessada Mensuração \_\_\_\_\_ Localização \_\_\_\_\_  
Contorno de parede:  Regular  Irregular  
Conteúdo:  líquido  pastoso  misto  
Motilidade:  Normal  Aumentada  Diminuída  
Obs.: \_\_\_\_\_

**Útero:**

Contorno de parede de corpo:  Regular  Irregular  
Espessura de parede de corpo:  Normal  Espessada  
Conteúdo:  Presente  Ausente  
Celularidade de conteúdo:  baixa  moderada  alta  
Contorno de parede de corpo: CD  Regular  Irregular / CE  Regular  Irregular  
Espessura de parede de corpo: CD  Normal  Aumentada / CE  Normal  Aumentada  
Conteúdo: CD  Presente  Ausente / CE  Presente  Ausente  
Celularidade de conteúdo: CD  baixa  moderada  alta / CE  baixa  moderada  alta  
Obs.: \_\_\_\_\_

**Ovários:**

Tamanho: OD \_\_\_\_\_ OE \_\_\_\_\_  
Contorno: OD  visível  não visível / OE  visível  não visível  
Ecotextura: OD  Homogênea  Heterogênea / OE  Homogênea  Heterogênea  
Ecogenicidade: OD  Normal  Aumentada  Diminuída / OE  Normal  Aumentada  Diminuída  
Obs.: \_\_\_\_\_

**Observações finais:**

---

---

---

---