



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”



FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA VETERINÁRIA

**AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA VIABILIDADE
NEONATAL CANINA: CLAMPEAMENTO PRECOCE DO
CORDÃO UMBILICAL E DEFEITOS CONGÊNITOS**

KEYLLA HELENA NOBRE PACIFICO PEREIRA

Botucatu/SP

Julho/2018



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”



FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA VETERINÁRIA

**AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA VIABILIDADE
NEONATAL CANINA: CLAMPEAMENTO PRECOCE DO
CORDÃO UMBILICAL E DEFEITOS CONGÊNITOS**

KEYLLA HELENA NOBRE PACIFICO PEREIRA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária.

Orientadora: Prof. Dra. Maria Lúcia Gomes Lourenço

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Pereira, Keylla Helena Nobre Pacifico.

Avaliação de fatores de risco para viabilidade neonatal
canina : clampeamento precoce do cordão umbilical e
defeitos congênitos / Keylla Helena Nobre Pacifico
Pereira. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia

Orientador: Maria Lúcia Gomes Lourenço

Capes: 50501062

1. Neonatologia veterinária. 2. Cães - Mortalidade. 3.
Anormalidades congênitas. 4. Hipóxia.

Palavras-chave: Neonatologia ; cães; defeitos congênitos;
hipóxia; mortalidade neonatal.

Nome do autor: Keylla Helena Nobre Pacifico Pereira

TÍTULO: AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA VIABILIDADE NEONATAL CANINA: CLAMPEAMENTO PRECOCE DO CORDÃO UMBILICAL E DEFEITOS CONGÊNITOS

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Maria Lúcia Gomes Lourenço

Presidente e Orientadora

Departamento de Clínica Veterinária

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP – Botucatu, SP

Prof^a. Dr^a. Camila Infantsi Vannucchi

Membro titular

Departamento de Reprodução Animal

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – USP – São Paulo, SP

Prof^a. Dr^a. Maria Regina Bentlin

Membro titular

Departamento de Pediatria

Faculdade de Medicina – UNESP – Botucatu, SP

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus e Nossa Senhora todos os dias pela oportunidade de estar aqui, por estar realizando um sonho de trabalhar com filhotes, por tudo dar certo no final. Pelas portas que se abriram, pelas oportunidades, e por não me deixar cair nos momentos de tristeza. Sei que quando rezo, tudo fica bem.

À toda minha família, em especial ao minha mãe Andréa, meu pai Alberto, minha tia Luciene, minha avó Helena, meus irmãos Julianne e Kelvin, meu namorado Elton, por todo apoio e por sempre acreditarem em mim, que mesmo com muita saudades, sempre me deram força. Tudo faz sentido porque tenho vocês.

À todos os meus amigos, os alagoanos em Botucatu: Elton, Luiz, David, Raíssa, os botocudos: Alexandre, Gustavo, Angelica. Aos amigos residentes da Reprodução Animal que eu tive o prazer de conviver durante o mestrado: Ramona, Letícia, Marina, Débora, Matheus, Cristiano, Eduardo, Nagib, Gobato, Mariane, Lucas 1, 2 e 3, Gabi 1 e 2, Amanda, Bruna, Felipe, Kvó, Patrícia, Beto, e a todos os estagiários meu eterno agradecimento por todos os momentos, vocês foram minha família em Botucatu.

Agradeço a todos os professores do Departamento de Reprodução Animal, em especial a professora Fabiana e ao professor João, por sempre se importarem comigo e com os neonatos, por toda ajuda, simpatia e carinho.

Agradeço a todos os funcionários do Departamento de Reprodução Animal, em especial a Dona Raquel, Evandro e Edilson por todos os sorrisos e bom dias, por todo o auxílio em todos os momentos.

Agradeço ao Departamento de Clínica Veterinária, ao Departamento de Reprodução Animal e ao grupo de estudos e pesquisa em Neonatologia Veterinária, por me fazer viver toda essa experiência, por permitir um serviço de atendimento clínico aos neonatos e acreditar que essa área só crescerá cada vez mais.

Agradeço ao meu querido professor Simone por todo o companheirismo, por sempre estar disposto a ajudar, pelas risadas, por todo o carinho e alegria.

À minha querida orientadora professora Maria Lúcia, a quem sempre digo que só vim para Botucatu por causa dela. Graças a ela realizo meu sonho de trabalhar com a

neonatologia. Quando eu era apenas um estagiária no fim graduação, sem me conhecer, ela percebeu o quanto eu gostava da área e me deu um guia de exame físico de neonatos (o qual guardo com o maior carinho até hoje), junto a isso um pedaço de papel laranja com seu e-mail. Era o começo de tudo, dois anos após ela estaria me aceitando como orientada. Nunca serei grata o suficiente pela oportunidade e por todos os ensinamentos, sem você nada disso seria possível. Você é minha maior inspiração.

Aos meus queridos neonatos e filhotes, tudo que eu faço é por vocês, se eu puder ajudar de alguma forma a diminuir a mortalidade e ajudar no crescimento da área no Brasil, já será muito pra mim.

A neonatologia/pediatria entrou na minha vida quando eu estava no segundo período da faculdade. Encontrei uma caixa com cinco gatos neonatos órfãos, levei para casa e comecei a cuidar, mas não sabia praticamente nada. Ao passar dos dias vi um a um os neonatos morrerem, o que me deu uma frustração muito grande. As dúvidas surgiam, por que eles estão morrendo? O que está acontecendo? A partir desse dia eu só queria ajuda-los cada vez mais, estudei, fiz palestras nos grupos de estudos, e busquei na internet cursos na área, foi quando descobri que teria um simpósio de neonatologia na Unesp Botucatu, e na mesma hora me inscrevi. Foi o início de tudo, conheci a Unesp, a qual voltaria para estagiar, e por fim conhecer a minha futura orientadora. O destino quis que eu estivesse aqui por algum motivo, e hoje eu sei que é por eles, meus pacientes neonatos. Sei que num futuro próximo a área terá a autonomia e o reconhecimento que merece, todos os dias eu luto para que isso aconteça.

Por fim, agradeço ao CNPq pela concessão da bolsa de mestrado que foi muito importante para mim e a UNESP por me receber e me conceder tanta experiência e crescimento.

À todos meu eterno agradecimento.

LISTA DE QUADROS

CAPÍTULO II

SEÇÃO 1

Quadro 1. Escore Apgar para neonatos caninos (VERONESI et al., 2009; VASSALO et al., 2015)	32
Quadro 2. Sistema de avaliação dos reflexos neonatais (VASSALO et al., 2015)	32

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO II

SEÇÃO 1

Tabela 1. Valores de probabilidade para o efeito principal dos grupos (Clampeado vs. Não Clampeado) e tempo (5 minutos vs. 10 minutos) e sua interação para as variáveis neonatais.....32

Tabela 2. Número de recém-nascidos por pontuação do escore Apgar nos momentos 1 e 2 de cada grupo.....33

Tabela 3. Número de recém-nascidos por pontuação dos reflexos neonatais nos momentos 1 e 2 de cada grupo.....33

SEÇÃO 2

Tabela 1. Malformações congênitas em cães neonatos e mortalidade nas primeiras quatro semanas de vida.....39

Tabela 2. Raças que apresentaram malformações e frequências de acomentimento.....40

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO I

Figura 1. Circulação fetal.....	9
Figura 2. Efeito do clampeamento do cordão umbilical em bebês. Recém-nascido com circulação sanguínea reduzida após o clampeamento.....	9
Figura 3. Veia e artérias umbilicais e placenta canina.....	10

LISTA DE ABREVIATURAS

BPM	Batimentos por minuto
C	Clampeado
Kg	Quilograma
M1	Momento 1
M2	Momento 2
Mg	Miligrama
MPM	Movimentos por minuto
NC	Não clampeado
SRD	Sem raça definida

SUMÁRIO

RESUMO	01
ABSTRACT	02
CAPÍTULO I – REVISÃO DE LITERATURA	03
1. INTRODUÇÃO	04
2. REVISÃO DE LITERATURA	05
2.1 Hipoxemia neonatal	05
2.2 Clampeamento do cordão umbilical	06
2.3 Escore Apgar e reflexos neonatais	10
2.4 Defeitos congênitos	11
2.2.1 Fatores genéticos	12
2.2.2 Fatores teratogênicos	14
3. OBJETIVOS	16
 CAPÍTULO II – TRABALHOS CIENTÍFICOS	 17
Seção 1. Não clampear o cordão umbilical na cesariana aumenta a vitalidade neonatal de cães.....	18
Seção 2. Incidência de malformações congênitas e impacto na mortalidade de cães neonatos.....	36
 CAPÍTULO III – DISCUSSÃO GERAL	 54
CONCLUSÕES FINAIS	57
REFERÊNCIAS	59
APÊNDICE	70

PEREIRA, K. H. N. P. **Avaliação de fatores de risco para a viabilidade neonatal canina: clampeamento precoce do cordão umbilical e defeitos congênitos.** Botucatu. 2018. 80 p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP).

RESUMO

A Medicina Veterinária ainda apresenta menores índices de sobrevida neonatal quando comparada à Medicina. O período neonatal em cães possui uma alta taxa de mortalidade e as causas são atribuídas a vários fatores, entre estes a hipoxemia durante o parto e as malformações congênitas. O estudo objetivou avaliar dois fatores para a viabilidade neonatal sendo estes a hipoxemia e os defeitos congênitos. No primeiro estudo, determinou-se e comparou-se a viabilidade neonatal pelo escore de Apgar e reflexos neonatais, entre dois grupos, neonatos que foram submetidos ao clampeamento e neonatos submetidos ao não clampeamento do cordão umbilical. Houve diferença significativa no escore Apgar e reflexos entre os grupos, demonstrando uma maior vitalidade neonatal do grupo não clampeado. O segundo estudo avaliou e determinou a incidência de defeitos congênitos encontrados em cães neonatos, relacionou as possíveis causas e determinou a taxa de mortalidade nos recém-nascidos acometidos. Do total de 74 ninhadas com 355 neonatos atendidos, 20 (27%) das ninhadas apresentaram malformações congênitas. As 20 ninhadas possuíam 98 neonatos, dos quais 29 (29,6%) estavam acometidos, e destes, 20 vieram a óbito. O defeito congênito mais comumente encontrado foi a fenda palatina (10/29) 34,5%, seguido pela hidrocefalia (6/29) 20,7%. A taxa de mortalidade total por defeitos congênitos foi de 5,6% (20/355), isto representa 68,9% (20/29) de mortalidade entre os neonatos acometidos. As malformações congênitas em cães possuem incidência significativa e um grande impacto na mortalidade de recém-nascidos. A neonatologia veterinária é uma área em ascensão, as pesquisas na área auxiliarão na intervenção clínica, em melhor qualidade dos tratamentos médicos, na prevenção e com isso maior sobrevida neonatal. As informações obtidas nos presentes estudos auxiliam no diagnóstico, prognóstico e na realização de medidas preventivas durante a gestação, o parto e o período neonatal, minimizando a taxa de mortalidade neonatal canina.

Palavras-chaves: Neonatologia, mortalidade neonatal, defeitos congênitos, hipóxia, cães.

PEREIRA, K. H. N. P. **Evaluation of risk factors for canine neonatal viability: Early clamping of the umbilical cord and congenital defects.** Botucatu. 2018. 80 p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP).

ABSTRACT

The Veterinary Medicine still has lower rates of neonatal survival when compared to Medicine. The neonatal period in dogs has a high mortality rate and the causes are attributed to several factors, including hypoxemia during birth and congenital malformations. The objective of the study was to evaluate two factors for neonatal viability: hypoxemia and congenital defects. In the first study, neonatal viability was determined and compared with the Apgar score and neonatal reflexes, between two groups, neonates who underwent clamping and neonates submitted to non-clamping of the umbilical cord. There was a significant difference in the Apgar score and reflexes between the groups, demonstrating a greater neonatal vitality of the non-clamped group. The second study evaluated and determined the incidence of congenital defects found in neonatal dogs, related the possible causes and determined the mortality rate in newborns affected. Of the total of 74 litters with 355 newborns attended, 20 (27%) of the litters presented congenital malformations. The 20 litters had 98 neonates, of which 29 (29.6%) were affected, and of these, 20 died. The most commonly found congenital defect was the cleft palate (10/29) 34.5%, followed by hydrocephalus (6/29) 20.7%. The total mortality rate due to congenital defects was 5.6% (20/355), this represents 68.9% (20/29) of mortality among the infants affected. Congenital malformations in dogs have a significant incidence and a great impact on the mortality of newborns. Veterinary neonatology is a growing area, research in the area will aid in clinical intervention, better quality of medical treatments, prevention and with this greater neonatal survival. The information obtained in the present studies helps in the diagnosis, prognosis and in the accomplishment of preventive measures during the gestation, the birth and the neonatal period, minimizing the rate of canine neonatal mortality.

Keywords: Neonatology, neonatal mortality, congenital defects, hypoxia, dogs.

CAPÍTULO I

REVISÃO DE LITERATURA

1. INTRODUÇÃO

Com o desenvolvimento crescente da biotecnologia da reprodução, surgiu a busca por pesquisas e uma melhor qualidade nos serviços médicos. Vinculado a isso, a procura dos proprietários por melhor qualidade de vida para seus animais de estimação tem aumentado cada vez mais, já que atualmente o cão é visto como um membro da família. A neonatologia retrata os cuidados iniciais com a vida dos cães, oferecendo-os todo o suporte para o crescimento e uma vida saudável.

A neonatologia na espécie canina constitui-se de um grande desafio aos clínicos, pois as taxas de mortalidade neonatal são elevadas, e as causas da morte e seus fatores de riscos muitas vezes são desconhecidos, negligenciados, ou passam despercebidos, pois muitas vezes há um distanciamento ou desinteresse dos clínicos com a área, o que dificulta o diagnóstico e a intervenção clínica (MÜNNICH, 2008; MILANI et al., 2012). Condições de hipóxia em distocias e partos prolongados são fatores de risco para a mortalidade neonatal (INDREBØ et al., 2007; MÜNNICH, 2008). A cesariana também pode causar depressão neonatal e hipoxemia, o que aumenta o risco de óbito (BATISTA et al., 2014). O não clampeamento do cordão umbilical nas cesarianas proporciona um melhor fluxo sanguíneo e vitalidade neonatal em humanos, diminuindo o risco de hipoxemia (UWINS; HUTCHON, 2014). Entretanto, não há estudos sobre esse benefício em cesarianas de cães.

Os defeitos congênitos podem causar alteração estrutural e funcional de órgãos, interferindo na viabilidade neonatal, sendo um fator de risco para a mortalidade de recém-nascidos (PETERSON; KUTZLER, 2011). O diagnóstico de muitas malformações congênitas é dificultado, devido à ausência da investigação e de exame físico nos recém-nascidos, entretanto, é essencial que seja realizado para o prognóstico quanto à sobrevivência neonatal, para investigar as prováveis causas e prevenir futuras malformações na ninhada. No Brasil, estudos sobre anomalias congênitas em neonatos caninos são escassos.

Os defeitos congênitos e a hipoxemia são fatores que podem interferir na viabilidade neonatal, que é a capacidade de sobrevivência dos filhotes, aumentando a taxa de mortalidade.

A neonatologia é uma área em crescimento, mas ainda pouco valorizada. Pesquisas minimizam a incompreensão e as negligências, e proporcionam maior

intervenção médica, realização de protocolos de tratamentos direcionados e promovem a prevenção, diminuindo as perdas neonatais.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Na Medicina Veterinária a taxa de mortalidade neonatal canina varia de 15 a 40% (MOON et al., 2001; MÜNNICH, 2008). Taxas de mortalidade neonatal mais elevadas podem ser observadas na Medicina Veterinária do que os observados em humanos (VASSALO, et al., 2015), que possuem taxa de mortalidade geral do período neonatal em torno de 1,12% (LANSKY et al., 2014).

A mortalidade neonatal está associada a vários fatores de riscos, entre estes estão as anomalias congênitas (INDREBØ et al., 2007; LOURENÇO, 2015) e a hipóxia durante o parto, que é considerada uma das principais causas de mortalidade em cães recém-nascidos (LOURENÇO, 2015; MÜNNICH, 2008).

Atualmente existe uma ausência de contato dos clínicos com a neonatologia. Por desconhecimento da área por parte dos veterinários, a negligência ocorre (CHAVES, 2011; PRATS, 2005), o que predispõe a mortalidade neonatal. A prudente intervenção veterinária pode aumentar a sobrevida neonatal, pela eliminação ou prevenção de fatores de riscos (DAVIDSON, 2014).

2.1. Hipoxemia neonatal

A mortalidade de recém-nascidos caninos está relacionada a vários fatores, incluindo o parto prolongado, condições obstétricas e anestésicos usados durante a cesariana, que influenciarão na vitalidade pós-parto e na sobrevivência neonatal (MOON et al., 2001; INDREBØ et al., 2007).

A hipóxia é considerada a principal consequência de mais de 60% das perdas de filhotes da espécie canina (MUNNICH, 2008). Condições de hipóxia são muitas vezes resultado de condições oriundas do trabalho de parto (NIELEN et al., 1998; MÜNNICH, 2008; VANNUCCHI; LOURENÇO, 2015), da tração que pode causar ruptura ou separação precoce da placenta, da duração da fase de expulsão sem o nascimento de um filhote, da compressão do cordão entre o feto e o canal de parto que

pode afetar a circulação umbilical (VAN DER WEYDEN et al., 1989; MÜNNICH, 2008), e do clampeamento do cordão umbilical (LAKSHMINRUSIMHA et al., 2009).

Aproximadamente 16% de todas as cadelas sofrem distocia e grande parte destas que apresentam distocia precisam ser submetidas à cesariana. A realização de cesariana é um procedimento comum em pequenos animais (DOEBELI et al., 2013). Porém pode levar à depressão neonatal pelos anestésicos administrados à fêmea, que muitas vezes impede ou retarda o início da respiração, exarcebando a hipoxemia (TRAAS, 2008; BATISTA et al., 2014).

Qualquer forma de obstrução ou distocia pode causar sofrimento fetal por hipóxia, gerando danos aos órgãos e morte dentro de um curto período de tempo. As consequências para os neonatos em hipoxemia grave será um declínio da frequência cardíaca (MOON et al., 2000; ZONE; WANKE 2001), aspiração de fluido amniótico (VANNUCCHI; LOURENÇO, 2015) e danos da mucosa intestinal como a enterocolite necrosante, que pode ser a origem para o desenvolvimento de translocação bacteriana, de uma forma patogênica para sepse. Também podem ser ocasionados danos a outros tecidos com requisitos elevados de oxigênio (córtex adrenal, coração, e cérebro, como a encefalopatia hipóxico-isquêmica) (VANNUCCI, 2000; MÜNNICH; KÜCHENMEISTER, 2014).

Todos os anestésicos, incluindo os agentes inalatórios, ultrapassam a placenta e a barreira hematoencefálica do feto, levando a condição variável de depressão neonatal. Os recém-nascidos caninos anestesiados durante a cesariana muitas vezes não conseguem iniciar a respiração espontânea, comprometendo ainda mais o quadro de hipóxia, tornando a reanimação uma medida necessária (DOEBELI et al., 2013; BATISTA et al., 2014; DAVIDSON, 2014).

2.2 Clampeamento do cordão umbilical

A transição fetal-neonatal é um período crítico, com alto índice de mortalidade. Imediatamente após o nascimento, o neonato precisa assumir as funções vitais previamente realizadas pela placenta (LOURENÇO; MACHADO, 2013).

O feto depende da placenta para realizar as trocas respiratórias de oxigênio e de dióxido de carbono no útero, e após o nascimento, esta função é convertida para os pulmões. Isto envolve uma expansão dos pulmões com ar, juntamente com o

estabelecimento de uma circulação pulmonar completa e redução da hipertensão pulmonar vigente (HUTCHON, 2013).

O sangue que circula pela placenta no momento do nascimento é utilizado pelo neonato para preencher a circulação pulmonar durante o início da respiração (UWINS; HUTCHON, 2014). O neonato recrutará sangue para perfundir o pulmão anteriormente colabado. Isto faz com que a demanda volêmica circulante aumente. Se o volume circulante for reduzido com o clampeamento do cordão umbilical, a demanda aumentará sem que a volemia a acompanhe, ocasionando hipotensão e bradicardia no recém-nascido (BRADY et al., 1962).

Por outro lado, se o cordão é deixado intacto e o fluxo de sangue placentário continuar sem obstáculos, o sangue que retorna da placenta é deslocado para a circulação pulmonar, minimizando oscilações no débito cardíaco, e consequentemente da pressão arterial, mantendo a volemia e a estabilização cardiocirculatória (BHATT et al., 2013).

Antes da transição para a vida extra-uterina, o sangue venoso é entregue a placenta pelas artérias umbilicais, e o sangue arterial é então perfundido ao feto pela veia umbilical (Fig. 1 e 3). O clampeamento oclui abruptamente o fluxo de sangue oriundo da veia umbilical para o neonato, reduzindo a pré-carga do coração em até 40% (DAWES et al., 1953; GARDINER, 2005). Ao mesmo tempo, a oclusão das artérias umbilicais aumenta a pós-carga cardíaca por aumento da resistência vascular periférica. Isto resulta na redução do débito cardíaco (UWINS; HUTCHON, 2014; GARDINER, 2005). Quando o débito cardíaco está comprometido, o neonato está em risco significativo de hipóxia e lesão cerebral isquêmica (POLGLASE, 2014).

O sangue que retorna ao neonato através da veia umbilical é mais oxigenado (WIBERG, et al., 2008). Em bebês, o imediato clampeamento do cordão retira esta fonte de oxigênio e torna o recém-nascido cada vez mais asfixiado (LAKSHMINRUSIMHA et al., 2009). Se o clampeamento é realizado tardiamente, o débito cardíaco é mantido, a circulação aumentará proporcionalmente, e o sangue será redirecionado para os órgãos, incluindo a circulação cerebral (GRISEN, 2005).

Estudos em neonatos humanos demonstraram que se a fixação é realizada após o início da respiração e depois que a circulação pulmonar está bem estabelecida, não há mudanças significativas na frequência cardíaca, débito cardíaco ou na circulação cerebral (Fig. 2) (BHATT et al., 2013; UWINS; HUTCHON, 2014). Rabe et al. (2012), em um estudo realizado em recém-nascidos prematuros humanos, observaram que

retardar o clampeamento do cordão por 30-120 segundos resultou em um menor número de bebês que necessitaram de transfusões sanguíneas em quadros de anemia, melhor estabilidade circulatória, reduziu o risco de hemorragia cerebral intraventricular, menor risco de enterocolite necrosante e menor número de casos de sepse tardia.

Um estudo de Bhatt et al. (2013) com cordeiros, demonstrou que após o clampeamento do cordão houve bradicardia e hipotensão acentuada nos recém-nascidos. Já o não clampeamento do cordão umbilical melhorou a função cardiovascular aumentando o fluxo sanguíneo pulmonar, mantendo o débito cardíaco estável, o que levou a uma transição cardiovascular mais suave ao longo do período inicial do recém-nascido.

Em situações em que o tempo é crítico, como em uma hemorragia materna grave ou há emergência neonatal, pode-se realizar a ordenha do cordão umbilical. Esta é uma técnica pela qual o sangue é transferido da placenta ao neonato empurrando o sangue em direção ao recém-nascido. O objetivo é mover o sangue do leito placentário para o neonato mais rapidamente do que ocorreria por apenas atrasar o clampeamento do cordão (UWINS; HUTCHON, 2014). Assim como o não clampeamento do cordão umbilical, a ordenha do cordão também mostra benefícios semelhantes em recém-nascidos. Enquanto não clampeamento é uma abordagem não-intervencionista, a ordenha do cordão é uma intervenção, e como a ordenha ocorre em um período de tempo mais rápido do que o não clampeamento, pode-se dizer que a ordenha do cordão não é fisiológica (HUTCHON, 2015).

Esta transferência rápida de sangue pela ordenha ocorre através da veia umbilical, mas é possível que alguma transferência também ocorra com o fluxo retrógrado através das artérias umbilicais. A ordenha do sangue dentro das artérias umbilicais pode estar sob pressão significativa e isso pode refletir-se em um aumento na pressão arterial central (HUTCHON, 2015).

Os efeitos imediatos do clampeamento do cordão na circulação do neonato podem não ser óbvios, mas os efeitos adversos como a redução da volemia e a instabilidade cardiocirculatória podem ter consequências algumas horas após o nascimento, principalmente em recém-nascidos que passaram por hipoxemia prolongada no parto (VANNUCCI, 2000; MEYER; MILDENHALL, 2012). Em neonatos caninos, os estudos sobre os efeitos do clampeamento ou não clampeamento do cordão umbilical logo após o nascimento são ausentes.

Em condições de instabilidade cardiocirculatória e hipóxia pode ser observada uma baixa vitalidade neonatal, com consequente baixa pontuação no escore Apgar e nos reflexos neonatais (VASSALO, et al., 2015). Escores baixos estão associados com maior taxa de mortalidade em cães neonatos (VERONESI et al., 2009). O Escore Apgar foi um dos métodos de avaliação de comparação entre o clampeamento e o não clampeamento do cordão umbilical em bebês recém-nascidos (RABE et al., 2000).

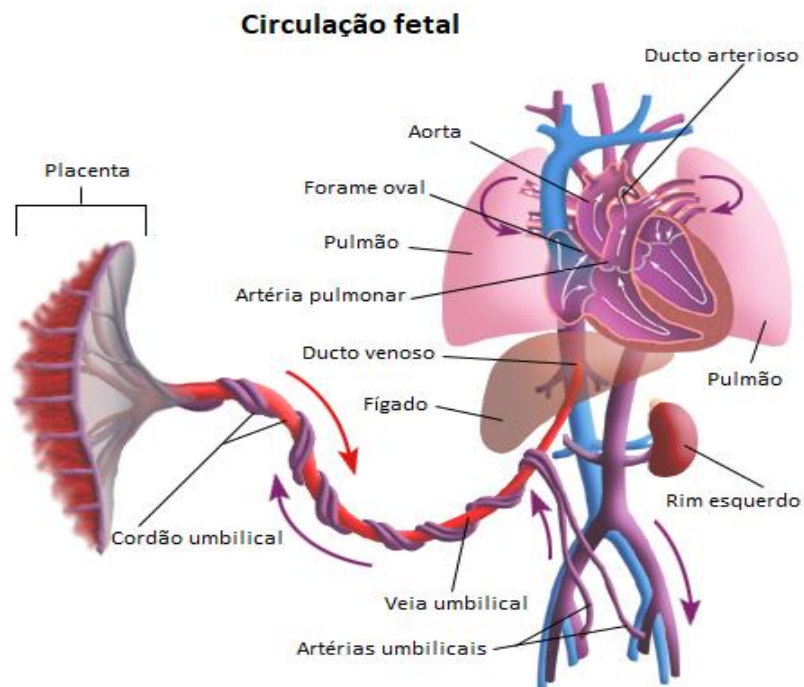


Figura 1. Circulação fetal.

Adaptado de (UWINS; HUTCHON, 2014).

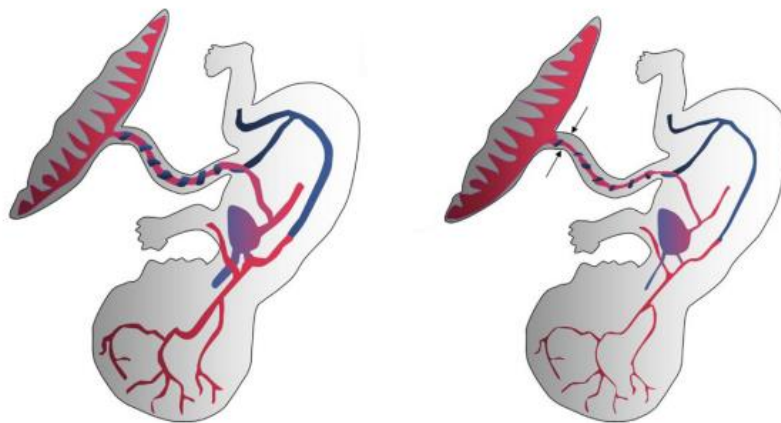


Figura 2. Efeito do clampeamento do cordão umbilical em bebês. Recém-nascido com circulação sanguínea reduzida após o clampeamento do cordão. (UWINS; HUTCHON, 2014).

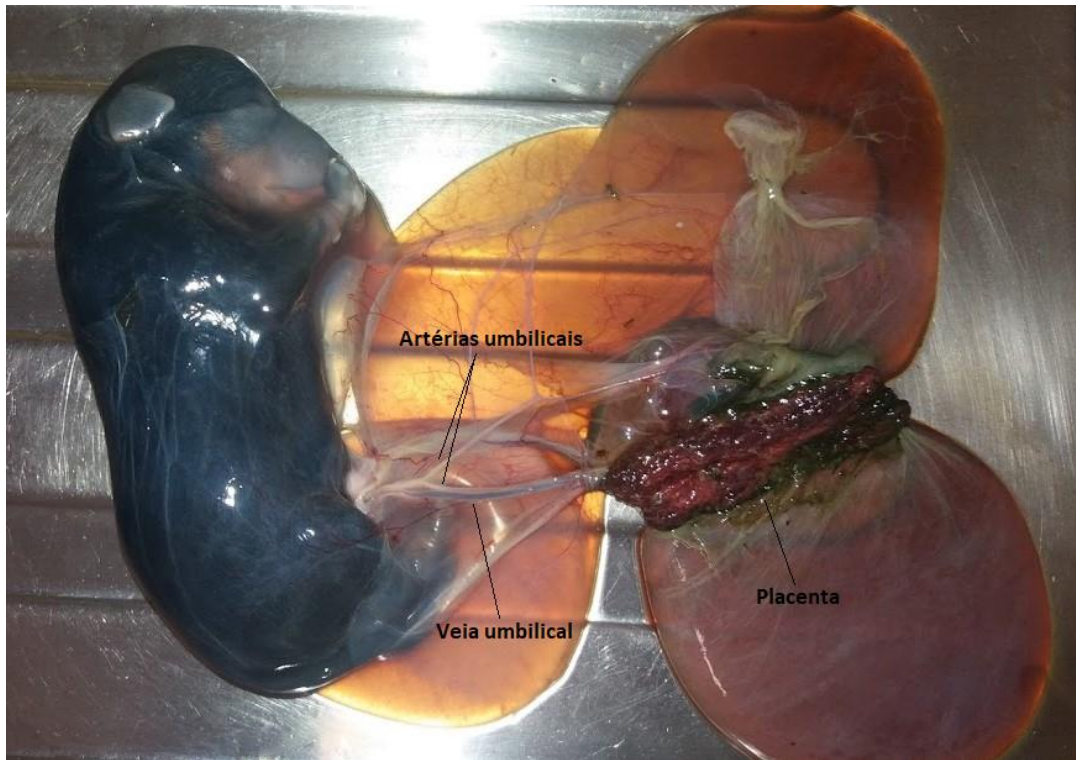


Figura 3. Veia e artérias umbilicais e placenta canina.

Serviço de Reprodução de Pequenos Animais do Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária da FMVZ – Unesp, Câmpus Botucatu, São Paulo, Brasil.

2.3 Escore Apgar e reflexos neonatais

A imaturidade de filhotes recém-nascidos torna-os extremamente vulneráveis. Na Medicina, bem como na Medicina Veterinária, é útil utilizar um método de avaliação de rotina imediatamente após o nascimento para identificar recém-nascidos que possuem baixa vitalidade e que muitas vezes exigem imediata intervenção (SKOLNICK, 1996; LÚCIO, 2008; LÚCIO et al., 2009; VASSALO, et al., 2015).

Em 1953, a médica Virginia Apgar desenvolveu um sistema de pontuação para avaliar a saúde dos neonatos imediatamente após o nascimento (APGAR, 1953).

Conhecido por escore de Apgar, foi rapidamente adaptado em muitos países (SKOLNICK, 1996).

Devido à sua utilidade inquestionável na previsão de sobrevivência à curto prazo, o escore Apgar foi introduzido na Medicina Veterinária para avaliar o estado clínico dos recém-nascidos (PALMER, 2007; LÚCIO et al., 2008), sendo esses critérios adaptados de acordo com a fisiologia de cada espécie.

O sistema de pontuação de Apgar modificado foi reconhecido como útil e eficaz para a viabilidade do recém-nascido e detecção de asfixia neonatal. Os parâmetros do escore são facilmente detectáveis sem a utilização de ferramentas sofisticadas: frequência cardíaca, respiração, irritabilidade reflexa, tônus muscular e coloração das membranas mucosas. Cada parâmetro avaliado recebe uma pontuação numérica (zero, um e dois). A soma da pontuação ou escore com valor de sete a dez é considerado normal, de quatro a sete há vitalidade moderada e abaixo de três, vitalidade fraca (VERONESI et al., 2009; GROPPETTI et al., 2010; WIBERG et al., 2011).

Atualmente estudos têm mostrado a confiabilidade do escore de Apgar de rotina nos cães recém-nascidos para avaliação da viabilidade e determinação do prognóstico de sobrevivência. Além disso, o Apgar é um método barato e prático para avaliar a condição de um recém-nascido e permite a rápida identificação de filhotes de cães que necessitem de cuidados neonatais, determinando efetividade das ações de reanimação (SILVA et al., 2009; VERONESI et al., 2009; VASSALO, 2015).

Também é possível avaliar os neonatos considerando os reflexos presentes ao nascimento, para avaliação de grau de depressão e vitalidade neonatal: reflexo de sucção, da procura e do endireitamento vestibular. Assim como no escore Apgar, cada parâmetro avaliado recebe uma pontuação numérica (zero, um e dois) (VASSALO, et al., 2015).

2.4 Defeitos congênitos

Os defeitos ou malformações congênitas são definidas como anormalidades estruturais ou funcionais de órgãos presentes ao nascimento (LEIPOLD, 1978; LOURENÇO, 2015; PETERSON; KUTZLER, 2011). Esses defeitos podem ser graves o suficiente para interferir na viabilidade ou no bem estar físico de filhotes (PETERSON; KUTZLER, 2011).

O neonato canino pode apresentar inúmeros defeitos congênitos, que podem ser causados por fatores genéticos ou por ação de agentes teratogênicos durante a gestação (LEIPOLD, 1978; LOURENÇO, 2015; PETERSON; KUTZLER, 2011). Os defeitos genéticos podem ser herdados de um ou ambos os pais, sendo mais comum em cães de raça pura, ou ainda ocorrerem por consanguinidade. Já os agentes teratogênicos como toxinas, fármacos, doenças infecciosas, influências mecânicas e irradiação, podem afetar a ninhada durante o desenvolvimento gestacional (CASAL, 2016).

Em estudos sobre a mortalidade neonatal canina, as malformações congênitas são comumente encontradas, sendo algumas mais frequentemente relatadas, como a anasarca fetal, fenda palatina, lábio leporino (GILL, 2001; PETERSON; KUTZLER, 2011), hidrocefalia, agenesia renal unilateral (LAMM; NJAA, 2012), estenose aórtica, persistência de arco aórtico (NIELEN et al., 1998), e a atresia anal (SORRIBAS, 2013), muitas destas com predisposição genética racial (PETERSON; KUTZLER, 2011).

Cães de raça pura são conhecidos por estarem em risco de uma série de distúrbios genéticos, e supõe-se que os cães de raça mista são mais saudáveis (ASHER et al., 2009), pois apresentam um menor nível de homozigose e possuem variação genética muito maior (AKEY et al., 2010). A Federação Internacional de Cinologia (FCI) reconhece 343 raças de cães (FCI, 2017), e mais de 350 distúrbios genéticos já foram descritos em diferentes raças (SARGAN, 2004). Defeitos ao nascimento, juntamente com deformação, são uma das principais causas das mortes neonatais e possui um alto impacto social e econômico.

2.4.1 Fatores genéticos

A grande maioria das malformações congênitas ocorre por causa genética (LEIPOLD, 1978). A aparência é importante na indústria de cães de raça, os acasalamentos tendem a atender ao melhor padrão estético da raça, e essa interferência genética pode ter um impacto prejudicial na saúde dos cães (HIGGINS; NICHOLAS, 2008; ASHER et al., 2009;).

Cães de raça pura tem uma maior predisposição a defeitos congênitos, e isto se deve a criação seletiva que transformou as raças em isolados genéticos (SARGAN, 2004; SCHOENEBECK; OSTRANDER, 2014), com desequilíbrio de ligação gênica, altas taxas de homozigose e baixa diversidade genética (SCHOENEBECK;

OSTRANDER, 2014). Assim, muitos defeitos hereditários são selecionados e propagados ao longo dos anos. A frequência particular para determinadas alterações varia de acordo com a raça acometida (LOURENÇO, 2015).

As alterações genéticas são causadas por um par de genes mutantes, por um único gene mutante ou por herança poligênica. As características hereditárias são divididas em genes dominantes e recessivos, e um animal pode ser portador de características capazes de serem transmitidas (BLUNDEN, 2000; GOUGH; THOMAS, 2006; LOURENÇO, 2015).

O tipo de herança autossômica (não ligada ao sexo) recessiva é o padrão mais frequentemente encontrado, e de difícil controle, pois o defeito só se manifesta no estado homozigoto após o acasalamento de animais heterozigotos, aparentemente normais. Um distúrbio autossômico recessivo pode pular gerações (BLUNDEN, 2000; GOUGH; THOMAS, 2006). Contrariamente, na herança dominante a característica hereditária manifesta-se em estado heterozigoto e os animais acometidos produzem descendentes normais e acometidos (GOUGH; THOMAS, 2006). Uma característica dominante autossômica é transmitida de uma geração para outra sem saltos. Cada descendente afetado tem pelo menos um pai afetado (BLUNDEN, 2000).

Existem ainda os defeitos em que a origem é desconhecida, contudo se determinado defeito ocorre em mais de uma ninhada oriunda dos mesmos progenitores ou a frequência com que se repetem aumenta com a endogamia, deve-se suspeitar de uma base genética ou hereditária, e o animal deve ser removido do programa reprodutivo (GOUGH; THOMAS, 2006).

A endogamia ou consanguinidade ocorre com o acasalamento entre animais aparentados, acarretando modificações em sua constituição genética, o que predispõe a malformações congênitas. O principal efeito genético é a perda da variabilidade genética e o aumento da homozigose em decorrência do elevado número de genes por descendência, provocando a manifestação de alelos recessivos deletérios (QUEIROZ, 2012). A consequência mais pertinente de que dois indivíduos possuam um ancestral comum é que eles podem carregar cópias idênticas de alguns dos genes existentes no ancestral e ao se acasalarem podem transmitir essas réplicas às suas progênes (FALCONER E MACKAY, 1996).

A consanguinidade pode ocorrer de forma natural ou artificial, a primeira ocorre em populações pequenas, sendo as opções de acasalamentos entre os animais restritas. A segunda forma é realizada por melhoristas no intuito de se obter animais mais uniformes, seguindo os padrões raciais e fixação de certas características em linhagens, cujos os animais tem maior aceitação comercial (QUEIROZ, 2012).

O aumento súbito do aparecimento de defeitos nas ninhadas de um canil justifica uma investigação genética, a suspensão da consanguinidade, a mudança de reprodutores ou mesmo a eliminação da cria. A análise genética deve incluir a avaliação do histórico familiar e do pedigree (LOURENÇO, 2015).

O diagnóstico de uma doença hereditária baseia-se em sinais clínicos, histórico de distúrbios em indivíduos aparentados, cruzamentos-teste e testes específicos (BLUNDEN, 2000). Alguns laboratórios realizam testes usando ensaios enzimáticos e imunológicos, capazes de definir se um indivíduo é homozigoto ou heterozigoto. Em muitas doenças hereditárias, os testes de DNA específicos estão disponíveis. A identificação genética apresenta-se bastante promissora na eliminação das doenças genéticas em cães, contudo suas limitações, tais como disponibilidade limitada dos testes e a utilização em grande parte para distúrbios gênicos únicos, demonstram a necessidade de programas de triagem para a eliminação dos distúrbios herdados (GOUGH; THOMAS, 2006; LOURENÇO, 2015).

2.4.2 Fatores teratogênicos

Os agentes teratogênicos podem levar a manifestações de toxicidade, afetando o desenvolvimento embrionário e fetal, incluindo a morte do organismo em desenvolvimento, anormalidade estrutural, crescimento alterado e deficiência funcional (DUONG et al., 2011). Estima-se que aproximadamente 10% a 15% das anomalias congênitas estruturais são resultado do efeito adverso de fatores externos no desenvolvimento pré-natal (GILBERT-BARNESS, 2010). Fatores que compreendem não apenas fármacos e produtos químicos, mas também infecções virais, nutrição, condições maternas e fatores físicos (GILBERT-BARNESS, 2010; CASAL, 2016;).

Entre os mais frequentes agentes conhecidos por causarem malformações ou embriotoxicidade estão os fármacos: ciprofloxacina, doxiciclina, enrofloxacin, estradiol, griseofulvina, oxitetraciclina, cetoconazol, anfotericina B, mitotano,

tetraciclina, glicocorticoides, carprofeno, cetoprofeno, aspirina, praguicidas, entre outros. Os suplementos alimentares são também incriminados, como vitamina A, vitamina D, excesso de proteínas, e as infecções virais por parvovírus canino tipo I e herpes vírus canino (PETERSON; KUTZLER, 2011; LOURENÇO, 2015).

Qualquer alteração que ocorra no período pré-natal desde a formação do blastocisto, passando pelo período embrionário e fetal, pode ocasionar um defeito congênito (LOURENÇO, 2015). O resultado da teratogênese é determinado pelo seu sítio de ação e o estágio de desenvolvimento do órgão alvo. O principal sítio de ação pode estar no compartimento intracelular (na cadeia de interações entre o núcleo e o citoplasma) (SAXÉN, 1976; ALWAN et al., 2010; JAMKHANDI et al., 2014).

O momento do insulto teratogênico em relação ao desenvolvimento fetal é crítico na determinação do tipo e extensão do dano. O desenvolvimento fetal de mamíferos passa por três fases principais: formação de blastocistos, organogênese, histogênese e maturação da função. Muitos teratógenos tem a capacidade de inibir a divisão celular e inviabilizar embriões durante divisão celular, envolvida na formação de blastocistos. O embrião sobrevive a vários insultos e o subsequente desenvolvimento geralmente não parece ser comprometido. A administração de teratógenos durante o período de organogênese leva a malformações grosseiras (JAMKHANDI et al., 2014). O tipo de malformação produzida depende do tempo de exposição (JAMKHANDI et al., 2014). O feto é menos suscetível a alterações morfológicas quando o processo de desenvolvimento da maioria dos órgãos foi completado (GILBERT-BARNES, 2010). Os mecanismos de ação dos teratógenos e os efeitos não são bem compreendidos, mas podem produzir efeitos mutagênicos (JAMKHANDI et al., 2014).

Atualmente as malformações em recém-nascidos são diagnosticadas com maior frequência. Sabendo que os defeitos congênitos podem representar um risco significativo de morte, devem ser suspeitados e investigados pelo clínico logo após o nascimento. Muitas vezes, a base dessa suspeita é de natureza epidemiológica, como perdas repetidas de ninhadas sucessivas pela mesma cadela ou padrões incomuns de mortalidade de filhotes na ninhada (LAWLER, 1989; GILL, 2001).

As malformações podem estar presentes em mais de um animal da prole, podendo causar morte fetal e neonatal, ou resultar em eutanásia (LEIPOLD, 1978; GILL, 2001; LAM, 2012). Muitos defeitos congênitos presentes no nascimento são

identificáveis em uma avaliação clínica, e muitos serão identificáveis somente após uma avaliação *post-mortem*. Já algumas malformações estruturais podem não ser percebidas e causarem sinais clínicos mais tardiamente, enquanto filhote ou na vida adulta (LEIPOLD, 1978). Algumas têm resolução médica ou cirúrgica, enquanto outras são incompatíveis com a vida do recém-nascido. Imediatamente após o nascimento, o clínico deve revisar cada um dos filhotes da ninhada, para a detecção precoce das malformações que podem afetar a vida futura dos filhotes (LOURENÇO, 2015).

3. OBJETIVOS

Avaliar os efeitos do clampeamento e do não clampeamento do cordão umbilical na cesariana de cães, por meio do score Apgar e reflexos neonatais.

Avaliar e determinar a incidência de defeitos congênitos encontrados em cães neonatos, relacionar as possíveis causas e determinar a taxa de mortalidade nos recém-nascidos acometidos.

CAPÍTULO II

TRABALHOS CIENTÍFICOS

Seção 1

Trabalho enviado para *Theriogenology*

Não clampear o cordão umbilical na cesariana aumenta a vitalidade neonatal de cães

Keylla Helena Nobre Pacifico Pereira ^{a,*}, Luiz Eduardo Cruz dos Santos Correia ^b, Elton Luís Ritir Oliveira ^a, Cristiano Silva Bouéres ^c, Marina Andrade Cyrino ^c, Antônio Fernandes Leis Filho ^c, Fabiana Ferreira de Souza ^c, Simone Biagio Chiacchio ^a, Maria Lucia Gomes Lourenço ^a

^a Departamento de Clínica Veterinária, FMVZ-UNESP, Botucatu, São Paulo, Brasil

^b Departamento de Melhoramento Animal, FCAV-UNESP, Jaboticabal, São Paulo, Brasil

^c Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária, FMVZ-UNESP, Botucatu, São Paulo, Brasil

Resumo

Na vida intrauterina, o cordão umbilical leva o sangue oxigenado da placenta ao feto. Quando o cordão umbilical é mantido intacto após nascimento, o sangue da placenta continua a fluir para o recém-nascido, mantendo a volemia e a perfusão, aumentando a oxigenação para os tecidos e minimizando a hipoxemia. Este estudo comparou os efeitos do clampeamento e do não clampeamento do cordão umbilical em cães neonatos nascidos por cesariana, avaliados por escore Apgar e reflexos. Foram avaliados 50 cães neonatos, sobretudo ao não clampeamento (n=25) e ao clampeamento (n=25). Após o nascimento os neonatos foram avaliados nos primeiros cinco minutos de vida e 10 minutos após a primeira avaliação. Houve diferença significativa entre os tempos no escore Apgar e reflexos, enquanto entre os grupos foi observado diferença significativa no segundo momento dos reflexos neonatais, demonstrando uma melhor vitalidade neonatal no grupo não clampeado, em que o cordão umbilical permaneceu ligado ao filhote juntamente com a placenta, o que pode estar relacionado com uma melhor volemia, perfusão e consequentemente menor hipoxemia deste grupo. O não clampeamento do cordão umbilical deve ser considerado nas cesarianas de cães, uma vez que pode ter um impacto considerável na redução instabilidade cardiocirculatória e consequentemente da hipóxia e da mortalidade de recém-nascidos.

Palavras-chave: Escore Apgar, mortalidade neonatal, recém-nascido, placenta, hipóxia.

Abstract

In intrauterine life, the umbilical cord carries the oxygenated blood from the placenta to the fetus. When the umbilical cord is kept intact after birth, placental blood continues to flow to the newborn, maintaining blood volume and perfusion, increasing oxygenation to tissues and minimizing hypoxemia. This study compared the effects of umbilical cord clamping and non-clamping on neonates delivered by cesarean section, assessed by Apgar scores and reflexes. Fifty newborn dogs were evaluated, especially non-clamping (n = 25) and clamping (n = 25). After birth neonates were evaluated in the first five minutes of life and 10 minutes after the first evaluation. There was a significant difference between the time points in the Apgar score and reflexes, while between the groups a significant difference was observed in the second moment of neonatal reflexes, demonstrating a better neonatal vitality in the non-clamped group, in which the umbilical cord remained attached to the chick along with the placenta, which may be related to a better blood volume, perfusion and consequently lower hypoxemia in this group. Non-clamping of the umbilical cord should be considered in caesarean sections of dogs, since it can have a considerable impact in reducing cardiocirculatory instability and consequently hypoxia and mortality of newborns.

Keywords: Score Apgar, neonatal mortality, newborn, placenta, hypoxia.

1. Introdução

Na Medicina Veterinária a taxa de mortalidade neonatal é elevada, varia de 15 a 40% em cães, e é maior durante o parto, imediatamente após o parto, e nos primeiros dias de vida [13,14]. Aproximadamente 90% das mortes que ocorrem durante os primeiros dois dias de vida são oriundas de hipoxemia prolongada durante o parto [15, 26].

As distocias são as principais causas de sofrimento fetal por hipóxia, e cerca de 60% das cadelas que apresentam distocia precisam ser submetidas à cesariana [5]. Cães neonatos já nascem em hipoxemia fisiológica devido as contrações uterinas intermitentes durante o trabalho de parto [9,26] que pode ser agravada por uma distocia

ou por uma cesariana. A cesariana leva à hipoxemia pela depressão neonatal causada pelos anestésicos administrados à mãe, que muitas vezes impede ou retarda o início da respiração [2,24]. Na medicina, o não clampeamento do cordão umbilical é um procedimento realizado nas cesarianas e em partos normais, que estabiliza a circulação de bebês, aumentando a perfusão e reduzindo a hipoxemia [3,19].

Um fluxo sanguíneo adequado é necessário para o estabelecimento do início da respiração após o nascimento, pois a circulação pulmonar requer aumento de 8-12% do débito cardíaco do feto para 40-50% do débito cardíaco do recém-nascido [11]. O clampeamento do cordão umbilical reduz o volume circulante da placenta para o recém-nascido, privando-o da única fonte de sangue e oxigênio, ocasionando hipotensão e bradicardia, diminuindo a perfusão e exarcebando a hipoxemia [4,25]. Quando o cordão umbilical é deixado intacto e a secção é realizada tardiamente, o sangue que circula pela placenta no momento do nascimento é utilizado para preencher a circulação pulmonar durante o início da respiração [25], estabilizando a circulação, minimizando oscilações no débito cardíaco, e consequentemente da pressão arterial [3]. Na medicina, durante o procedimento de não clampear o cordão umbilical, os neonatos são mantidos conectados ao cordão umbilical e a placenta, sendo esta ainda conectada ao útero, mantendo o fluxo sanguíneo. Já em cães, esse procedimento pode ser complicado, em vista do número de filhotes e ao curto comprimento do cordão umbilical nesta espécie. Contudo, a retirada da placenta do útero ainda conectada ao cordão umbilical juntamente com recém-nascido, possivelmente permite ao neonato canino receber um fluxo sanguíneo residual da placenta, mantendo a estabilidade cardiocirculatória e consequentemente minimizando a hipóxia.

Em condições de hipóxia pode ser observada uma baixa vitalidade neonatal em cães, com consequente baixa pontuação no escore Apgar e nos reflexos neonatais [26, 29], que são avaliações que determinam a condição clínica dos recém-nascidos, e devem ser realizadas logo após o nascimento [30]. Escores baixos estão associados com depressão das funções vitais e maior taxa de mortalidade em cães neonatos [9,28,29].

O não clampeamento do cordão umbilical em neonatos humanos diminui o risco significativo de hipóxia, lesão cerebral isquêmica e em outros órgãos [18], entretanto, não há estudos dos efeitos do clampeamento do cordão umbilical em cães. Sendo assim, o presente estudo objetivou avaliar a vitalidade neonatal por escore de Apgar e reflexos,

em neonatos nascidos na cesariana que foram submetidos ao clampeamento ou ao não clampeamento do cordão umbilical.

2. Material e métodos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual de São Paulo. O estudo foi realizado no Serviço de Reprodução de Pequenos Animais da FMVZ – Unesp, Câmpus Botucatu.

O estudo foi randomizado, foram utilizados 50 cães neonatos nascidos de 16 cadelas hígidas, os neonatos foram divididos em dois grupos: os que foram submetidos ao clampeamento ($n = 25$) e os que não houve clampeamento ($n = 25$) do cordão umbilical. Os neonatos foram avaliados em dois momentos, nos primeiros cinco minutos do nascimento e dez minutos após a primeira avaliação. Os critérios de inclusão no estudo foram cadelas a termo, com desencadeamento dos sinais do parto e submetidas à cesariana terapêutica, devido à distocias por inércia uterina, estreitamento das vias fetais e por estática fetal. Os critérios de exclusão do estudo foram fetos com frequência cardíaca abaixo de 180 batimentos por minuto avaliados por ultrassonografia antes da cesariana, gestação de feto único, recém-nascidos com presença de mecônio, recém-nascidos que apresentavam malformações congênitas, hipoglicemia, os que necessitaram de procedimentos emergenciais, e que apresentaram alterações patológicas placentárias tais como infarto e placentite, avaliadas macroscopicamente.

O nascimento foi definido como a retirada dos neonatos útero, os animais integrantes de cada grupo foram escolhidos de forma aleatória ao nascimento.

O não clampeamento do cordão foi definido como o pinçamento do cordão umbilical no mínimo três minutos após o nascimento e depois da respiração pulmonar espontânea estabelecida. Neste grupo, a placenta foi retirada do útero com o cordão intacto juntamente com o filhote. Já o clampeamento foi definido como o pinçamento do cordão imediatamente após a retirada do neonato do útero.

Nos procedimentos anestésicos das cesarianas foram utilizados propofol para a indução, epidural com lidocaína, e isoflurano para a manutenção. O tempo do procedimento entre a indução e a retirada dos neonatos do útero foi entre 20 e 25 minutos. Imediatamente após o nascimento, os neonatos foram manejados de forma intercalada entre aquele que o cordão umbilical foi clampeado e o que não foi clampeado. Os neonatos do grupo não clampeado foram retirados do útero com o

cordão intacto ligado a placenta, esses recém-nascidos foram manejados na palma da mão em decúbito dorsal na posição de Trendelenburg (cabeça inclinada para baixo) e a placenta elevada em relação a cabeça. O pinçamento do cordão do grupo clampeado foi realizado entre cinco a 10 segundos após a retirada do feto do útero, com pinças hemostáticas Halstead e o cordão cortado logo após a retirada do neonato do útero.

Ao nascimento, os neonatos foram divididos nos dois grupos, mantidos em superfície aquecida e identificados com pulseiras numeradas no membro torácico. Foi realizado a desobstrução das vias aéreas com auxílio de um aspirador e realizada a fricção torácica com auxílio de compressa, como estímulo à respiração. Após o início da respiração neonatal as avaliações foram iniciadas.

A avaliação da vitalidade neonatal no escore Apgar e reflexos foram realizadas imediatamente após o nascimento (nos primeiros cinco minutos) e 10 minutos após a primeira avaliação. O escore Apgar avaliou a coloração das mucosas, frequência cardíaca, frequência respiratória, tônus muscular e irritabilidade reflexa.

A avaliação da frequência cardíaca foi realizada com auxílio de estetoscópio, e a frequência respiratória pela observação dos movimentos torácicos. O reflexo irritabilidade foi avaliado pelo estímulo doloroso pressionado-se o coxim. O tônus muscular foi determinado com o neonato na posição de supinação, observando movimentos ativos e respostas aos movimentos passivos dos membros. A coloração das mucosas foi avaliada pela visualização da mucosa oral. Cada parâmetro recebeu uma pontuação de 0 a 2 (quadro 1) sendo que a soma indentificou a viabilidade neonatal. A interpretação da pontuação foi obtida pelo escore 0-3 vitalidade fraca, 4-6 vitalidade moderada e 7-10 vitalidade normal, de acordo com Veronesi et al. [29] e Vassalo et al. [29].

Os reflexos foram avaliados quanto ao grau de depressão neonatal, os quais incluíram sucção, procura da mama e do endireitamento vestibular [29], imediatamente após o nascimento (cinco minutos) e 10 minutos após a primeira avaliação.

O reflexo da sucção foi avaliado inserindo-se a ponta do dígito mínimo do examinador na boca do neonato. O reflexo de endireitamento foi estimulado colocando-se o neonato em decúbito dorsal sob uma superfície macia e aquecida. A resposta esperada deste reflexo corresponde ao endireitamento corporal do neonato com retorno rápido ao decúbito ventral. Já o reflexo da procura foi realizado colocando-se a mão do examinador em forma de círculo (dedo indicador e polegar) próximo a face do neonato. O neonato deve encaixar sua face dentro do círculo automaticamente. Os reflexos e a

pontuação utilizada seguiram o esquema proposto por Vassalo et al. [29], descritos no Quadro 2.

Todos os dados foram avaliados utilizando o Sistema SAS para Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA). As diferenças entre os tratamentos foram analisados por meio de testes paramétricos e não paramétricos, de acordo com a normalidade residual (distribuição de Gauss) e homogeneidade de variância. Sempre que um desses pressupostos não foi respeitado, os dados foram transformados. Se transformações não foram bem-sucedidas, foram utilizados os testes não paramétricos. O score Apgar foi elevado ao quadrado.

As diferenças entre os grupos foram analisadas utilizando o teste t de Student (variáveis paramétricas) e o teste de Wilcoxon (variáveis não paramétricas). No caso de não ocorrer significativas interações, o efeito dos grupos foi analisado ao fundir todos os momentos de avaliação e, inversamente, os tempos de avaliação foram comparados combinando todos os grupos, tendo em conta a correção Bonferroni (PROC GLIMMIX); caso contrário, as comparações foram realizadas tendo em conta os efeitos.

As variáveis respostas foram também submetidas à análise de correlação de Spearman. Os resultados foram descritos como a média e erro padrão. O nível de significância utilizado foi de 5%. Em outras palavras, foram consideradas diferenças estatísticas entre as variáveis de classificação para uma determinada variável resposta se $P \leq 0,05$.

3. Resultados

O estudo incluiu 50 cães neonatos de diversas raças, nascidos de 16 cadelas entre um a sete anos de idade, destas, sete eram primíparas. As ninhadas eram de diversas raças: quatro Pinschers, três Bulldogs francêss, três sem raça definida, duas Maltês, uma Pug, uma Shih-tzu, uma Lhasa apso, e uma Boiadeiro australiano. A média de filhotes por ninhada foi de 4,7. As 16 ninhadas possuíam um total de 76 neonatos, destes, 50 foram utilizados no estudo, e 26 estavam nos critérios de exclusão. Quanto ao sexo dos filhotes avaliados, 29 eram fêmeas e 21 eram machos, com 12 fêmeas e 13 machos no grupo não clampeamento e 14 fêmeas e 11 machos no grupo clampeamento.

Não foram observadas interações nos momentos de avaliação (5 e 10 minutos) e os grupos (Clampeado e Não Clampeado) (Tab. 1). Desta maneira, optou-se por unir

todos os momentos de avaliação (5 e 10 minutos), com o intuito de observar os principais efeitos de grupo. O mesmo foi realizado com os grupos (clampeado e não clampeado), com o objetivo de avaliar os efeitos do tempo sobre as variáveis resposta.

Em relação aos grupos clampeado e não clampeado, no escore Apgar não foram observadas diferenças significativas ($p>0,05$) (Fig. 1), diferentemente dos reflexos neonatais que demonstrou pontuações estatisticamente superiores entre os grupos, apresentando diferença significativa ($p<0,05$) (Fig.2). Em relação aos tempos 5 e 10 minutos, tanto o escore Apgar quanto os reflexos apresentaram diferenças significativas ($p<0,05$) (Fig. 3 e 4).

No grupo clampeado houve uma correlação positiva entre os reflexos e o Apgar ($r=0,73$; $p<0,001$), assim como no grupo não clampeado ($r=0,69$; $p<0,001$).

Na avaliação individual da pontuação do escore Apgar (0 a 10) e dos reflexos neonatais (0 a 6) o grupo não clampeado apresentou um maior número de neonatos com pontuações elevadas em relação ao grupo clampeamento, com destaque para o momento 2, demonstrando uma maior vitalidade. No momento 1 as pontuações foram próximas entre os grupos (Tab. 2 e 3).

4. Discussão

A intervenção precoce em recém-nascidos em hipoxemia é essencial para minimizar as perdas neonatais [14]. O não clampeamento nas cesarianas de cães é um procedimento factível e pode ser fundamental para o aumento da perfusão sanguínea e fonte de oxigênio no pós-parto imediato, minimizando os danos teciduais por hipóxia.

O cuidado padrão com a placenta e o recém-nascido durante o parto tem sido a fixação do cordão imediatamente após o nascimento [19]. Nos dias atuais, os benefícios do não clampeamento já são conhecidos e amplamente difundidos na medicina, mas na Medicina Veterinária parece ainda não estar bem estabelecido, provavelmente devido as poucas pesquisas sobre o tema.

Na medicina, o procedimento de não clampear o cordão umbilical geralmente é realizado com a placenta ainda ligada à mãe. Existem dificuldades em manter os neonatos caninos com a placenta ligada à mãe logo após o nascimento, devido ao número de filhotes e ao curto comprimento do cordão umbilical na espécie canina. Por

este motivo, neste estudo, a placenta foi retirada do útero com o cordão intacto juntamente com o filhote.

Mesmo quando há descolamento da placenta, a veia umbilical que é um vaso calibroso em relação as artérias umbilicais [12], permanece com pulsação até aproximadamente 3 minutos, facilitando a passagem do sangue residual da placenta aos neonatos humanos [7,8,19]. Neste quesito, o comprimento curto do cordão dos neonatos caninos pode auxiliar, já que a distância a percorrer do fluxo sanguíneo da placenta ao neonato é menor.

Segundo Khateria et al. [7], não há pressa para seccionar o cordão nos recém-nascidos. Pode-se esperar até que o cordão esteja plano e branco, indicando que o neonato recebeu a maior parte do sangue na placenta. Nos cães em nosso estudo pôde-se observar os cordões preenchidos com sangue ao nascimento, e posteriormente esbranquiçados, demonstrando a transferência do sangue para os neonatos no grupo não clampeado.

Em humanos, a passagem do sangue placentário é influenciada pela gravidade, por isso bebês são manejados pelo menos 10 cm abaixo do nível da placenta e da mãe [28]. Os neonatos caninos neste estudo foram colocados em posição de Trendelenburg em relação à placenta, facilitando o fluxo sanguíneo.

Na medicina, ainda existe o conflito entre deixar o neonato ligado ao cordão e a mãe por mais tempo e a necessidade percebida de uma ressuscitação imediata, que geralmente ocorre longe da mãe [19]. O estudo demonstrou que apesar do filhote estar separado da mãe, houve benefícios de manter o cordão ligado a placenta, o que pode ser vantajoso para neonatos que precisem de intervenção imediata, pois os dois procedimentos podem ser realizados concomitantemente.

É possível retorno de sangue para a placenta pelas artérias umbilicais, contudo, um estudo demonstrou que o sangue que flui do recém-nascido para a placenta ocorre somente durante os primeiros 20 a 25 segundos após o nascimento, mas é desprezível ao redor dos 40 a 45 segundos [31]. Diferentemente, na veia umbilical a pulsação e o fluxo sanguíneo da placenta para o neonato continuam por aproximadamente três minutos. Isto se deve ao espasmo das artérias umbilicais, e ao calibre maior da veia umbilical

[7,12]. Por este motivo, os neonatos caninos avaliados do grupo CT permaneceram no mínimo três minutos sem clampeamento do cordão umbilical.

Além do tempo de permanência de no mínimo três minutos sem clampeamento, o grupo CT também ficou ligado a placenta até a respiração pulmonar estar bem estabelecida, pois segundo Khateria et al. [7], a respiração espontânea e o choro criam uma pressão intratorácica negativa e aumentam o gradiente entre a vasculatura placentária e o átrio direito fetal, facilitando a passagem de sangue placentária.

Estudo em cordeiros nascidos por cesariana, demonstrou que deixar o cordão intacto até depois do início da respiração espontânea, melhora a função cardiovascular e a perfusão cerebral durante a transição fetal para neonatal [3], da mesma maneira em bebês, que obtiveram resultados semelhantes [6,16].

Após a cesariana, com contrações uterinas ausentes, a respiração espontânea pode ter um papel importante na facilitação da transfusão placentária [7]. Philip et al. (1969) avaliaram 29 bebês nascidos por cesariana eletiva e mediram o volume sanguíneo residual da placenta. O aumento da duração da respiração resultou em quantidades crescentes de transfusão placentária.

O escore Apgar e reflexos proposto por Veronesi et al. [30] e Vassalo et al. [28], determinam a condição clínica do neonato ao nascimento, por esta razão decidimos utilizá-los neste estudo, pois as baixas pontuações podem ser observadas em situações de hipóxia [28].

Fisiologicamente, os neonatos caninos nascem com grau de hipóxia [27], e deprimidos pelos anestésicos na cesariana [2], desta maneira, no primeiro momento tende-se a observar um baixo escore Apgar, assim como os reflexos, mas há uma evolução da vitalidade e elevação das pontuações de acordo com o tempo [9,28]. Na avaliação entre o clampeamento e o não clampeamento do cordão umbilical, esta evolução fisiológica foi observada nos dois grupos. Entretanto, no momento 2 dos reflexos o grupo não clampeado obteve uma melhor evolução do grau de depressão, o que pode estar relacionado com uma melhor volemia, perfusão e consequentemente menor hipoxemia deste grupo.

Estudos sobre a comparação entre o clampeamento e o não clampeamento em neonatos humanos, mostraram que não houve diferença significativa entre os grupos no escore Apgar [1,10,20,23], o que também foi demonstrado neste estudo. A ausência de diferença estatística pode estar relacionada com o grau de depressão anestésica na cesariana, a hipóxia fisiológica durante o nascimento, e/ou a adaptação a transição para a vida extrauterina [2,9,22,26]. Com a evolução fisiológica da depressão e melhora da vitalidade nos minutos de vida, pôde-se observar as diferenças significantes entre os tempos no escore Apgar e reflexos e entre os grupos, como foi encontrado no momento 2 dos reflexos neonatais.

Da mesma forma, na avaliação do número de recém-nascidos por pontuação nos grupos, nos reflexos neonatais (0 a 6), o grupo não clampeado no momento 2 apresentou uma maior média e um maior número de filhotes com nota 6, que é considerada uma vitalidade normal, com filhotes em condições clínicas favoráveis e que está relacionada com maior viabilidade neonatal e menor risco de mortalidade [9,22,28,29].

A neonatologia veterinária tem avançado nos últimos anos e isto se deve à importância afetiva dos neonatos nas famílias e a importância econômica nos canis. As crescentes pesquisas científicas na área auxiliam a evitar as perdas neonatais, a negligência por desconhecimento dos clínicos e a desvalorização da área, desta forma mudando o pensamento difundido de que a mortalidade neonatal é uma condição normal de acontecer. Este estudo sobre o clampeamento e o não clampeamento do cordão umbilical proporciona meios que podem auxiliar na sobrevida neonatal canina, abrindo portas para novas pesquisas sobre o tema.

O clampeamento do cordão umbilical é uma intervenção não fisiológica que evita o processo natural de transfusão sanguínea placentária. O não clampeamento deve ser considerado em cada cesariana, uma vez que pode ter um impacto considerado na redução da hipoxemia e na mortalidade de recém-nascidos.

Deixar o cordão intacto pode auxiliar na recuperação de cães recém-nascidos em sofrimento ou angústia respiratória, e que necessitam de intervenção imediata. É imprescindível que a equipe médica seja treinada para procedimentos neonatais, o que faz toda a diferença na sobrevida de filhotes.

Conclui-se que o não clampeamento do cordão umbilical não é deletério ao recém-nascido, e possivelmente melhora a hemodinâmica cardiocirculatória neonatal, com uma maior volemia, o que leva a uma maior vitalidade neonatal ao nascimento.

Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brasil.

Ao Serviço de Reprodução de Pequenos Animais do Departamento de Reprodução animal e Radiologia Veterinária da FMVZ – Unesp, Câmpus Botucatu, São Paulo, Brasil.

Referências

- [1] ANDERSSON, O.; DOMELLOF, M.; ANDERSSON, D.; HELLSTROM-WEST, L. Effect of delayed vs early umbilical cord clamping on iron status and neuro development at age 12 months: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*. v. 168, n. 6, p. 547-554, 2014.
- [2] BATISTA, M.; MORENO, C.; VILAR, J.; GOLDING, M.; BRITO, C.; SANTANA, M.; ALAMOUNIT, D. Neonatal viability evaluation by Apgar score in puppies delivered by cesarean section in two brachycephalic breeds (English and French bulldog). *Anim. Reprod. Sci.* v. 146, p. 218–226, 2014.
- [3] BHATT, S.; ALISON, B. J.; WALLACE, E. M.; CROSSLEY, K. J.; GILL, A. W.; KLUCKOW, M.; TE PAS, A. B.; MORLEY, C. J.; POLGLASE, G. R.; HOOPER, S. B. Delaying cord clamping until ventilation onset improves cardiovascular function at birth in preterm lambs. *J. Physiol.* v. 591, n. 8, p. 2113–2126, 2013.
- [4] BRADY, J. P.; JAMES, L. S.; BAKER, M. A. Heart rate changes in the fetus and newborn infant during labor, delivery and the immediate neonatal period. *Am. J. Obstet. Gynecol.* v. 84, p. 1-12, 1962.

- [5] DOEBELI, A.; MICHEL, E.; BETTSCHART, R.; HARTNACK, S.; REICHLER, I. M. Apgar score after induction of anesthesia for canine cesarean section with alfaxalone versus propofol. *Theriogenology*, v. 80, p. 850–854, 2013.
- [6] ERSDAL, H. L.; LINDE, J.; MDUMA, E.; AUESTAD, B.; PERLMAN, J. *Neonatal outcome following cord clamping after onset of spontaneous respiration*. *Pediatrics*, v. 134, n.2, p. 265-272, 2014.
- [7] KHATERIA, A. C.; LAKSHMINRUSIMHA, S.; RABE, H.; MCADAMS, R.; MERCER, J. S. Placental transfusion: a review. *J. Perinatol.* v.37, p. 105-111, 2017.
- [8] LINDERKAMP, O.; NELLE, M.; KRAUS, M.; ZILOW, E. P. The effect of early and late cord-clamping on blood viscosity and other hemorheological parameters in full-term neonates. *Acta Paediatr.* v.81, p. 745-750, 1992.
- [9] LÚCIO CF, SILVA LC, RODRIGUES JA, VEIGA GA, VANNUCCHI CI. Acid–base changes in canine neonates following normal birth or dystocia. *Reprod. Domest. Anim.* v.44, p.208-210, 2009.
- [10] MCDONALD, S. J.; MIDDLETON, P.; DOWSWELL, T.; MORRIS, P. S. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes (Review). *Evid. Based. Child. Health.* v. 9, n.3, p.303-397, 2014.
- [11] MERCER, J. S. Neonatal transitional physiology: A new paradigm. *Journal of Perinatology and Neonatal Nursing.* v. 15, n.4, p.56-75, 2001.
- [12] MONTENEGRO, C. A. B.; REZENDE FILHO, J. *Obstetrícia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010, p. 70.
- [13] MOON, P. F.; MASSAT, B. J.; PASCOE, P. J. Neonatal critical care. *Clinical Theriogenology*, v. 31, n.2, p. 343-367, 2001.
- [14] MÜNNICH, A. The pathological newborn in small animals: The neonate is not a small adult. *Vet. Res. Commun.* v. 32, p. 81-85, 2008.

- [15] MÜNNICH, A.; KÜCHENMEISTER, U. Causes, diagnosis and therapy of common diseases in neonatal puppies in the first days of life: Cornerstones of practical approach. *Reprod. Domest. Anim.* v. 49, p. 64–74, 2014.
- [16] NEVILL, E.; MEYER, M. P. Effect of delayed cord clamping (DCC) on breathing and transition at birth in very preterm infants. *Early Hum. Dev.* v.91, n.7, p. 407-411, 2015.
- [17] PHILIP, A. G.; YEE, A. B.; ROSADO, H.; SURTI, N.; TSAMTSOURIS, U. M.; INGALL, D. Placental transfusion as an intrauterine phenomenon in deliveries complicated by foetal distress. *BMJ.* v. 2, p. 11-13, 1969.
- [18] POLGLASE, G. R.; MILLER, S. L.; BARTON, S. K.; KLUCKOW, M.; GILL, A. W.; HOOPER, S. B.; TOLCOS, M. Respiratory support for premature neonates in the delivery room: Effects on cardiovascular function and the development of brain injury. *Pediatr. Res.* v. 75, p. 682-688, 2014.
- [19] RABE, H.; DIAZ-ROSSELLO, J.L.; DULEY, L.; DOWSWELL, T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst. Rev.* v. 8, n. CD003248, p. 1-84, 2012.
- [20] RABE, H.; WACKER, A.; HULSKAMP, G.; HÖRNIG-FRANZ, I.; SCHULZE-EVERDING, A.; HARMS, E.; CIRKEL, U.; LOUWEN, F.; WITTELER, R.; SCHNEIDER, H. P. A randomised controlled trial of delayed cord clamping in very low birth weight preterm infants. *Eur J Pediatr.* v. 159, n.10, p. 775-777, 2000.
- [21] SAS INSTITUTE. SAS/IML. 9.3 user's guide. Sas Institute, 2011.
- [22] SILVA, L. C. G., LUCIO, C. F., VEIGA, G. A. L.; RODRIGUES, J. A.; VANNUCCHI, C. I. Neonatal clinical evaluation, blood gas and radiographic assessment after normal birth, vaginal dystocia or Caesarean Section in dogs. *Reprod. Domest. Anim.* V.44, p.160-163, 2009.
- [23] TARNOW-MORDI, W.; MORRIS, J.; KIRBY, A.; ROBLEDO, K.; ASKIE, L.; BROWN, R.; EVANS, N.; FINLAYSON, S.; FOGARTY, M.; GEBSKI, V.; GHADGE, A.; HAGUE, W.; ISAACS, D.; JEFFERY, M.; KEECH, A.; KLUCKOW,

M.; POPAT, H.; SEBASTIAN, L.; AAGAARD, K.; BELFORT, M.; PAMMI, M.; ABDEL-LATIF, M.; REYNOLDS, G.; ARIFF, S.; SHEIKH, L.; CHEN, Y.; COLDITZ, P.; LILEY, H.; PRITCHARD, M.; DE LUCA, D.; DE WAAL, K.; FORDER, P.; DULEY, L.; EL-NAGGAR, W.; GILL, A.; NEWNHAM, J.; SIMMER, K.; GROOM, K.; WESTON, P.; GULLAM, J.; PATEL, H.; KOH, G.; LUI, K.; MARLOW, N.; MORRIS, S.; SEHGAL, A.; WALLACE, E.; SOLL, R.; YOUNG, L.; SWEET, D.; WALKER, S.; WATKINS, A.; WRIGHT, I.; OSBORN, D.; SIMES, J. Delayed versus Immediate Cord Clamping in Preterm Infants. *N Engl J Med*, v. 377, p. 2445-2455, 2017.

[24] TRAAS A. M. Resuscitation of canine and feline neonates. *Theriogenology*, v. 70, p. 343–348, 2008.

[25] UWINS, C.; HUTCHON, D. J. R. Delayed umbilical cord clamping after childbirth: potential benefits to baby's health. *Pediatric Health Med. Ther.* v. 5, p. 161–171, 2014.

[26] VANNUCCHI, C. I.; LOURENÇO, M. L. G. Neonatologia. In: CRIVELLENTI, L. Z.; BORIN-CRIVELLENTI, S. Casos de rotina em medicina veterinária de pequenos animais. 3 ed. São Paulo, SP: Medvet, 2015.

[27] VANNUCCHI, C. I.; SILVA, L. C. G.; LÚCIO, C. F.; REGAZZI, F. M.; VEIGA, G. A. L.; ANGRIMANI, D. S. Prenatal and Neonatal Adaptations with a Focus on the Respiratory System. *Reprod. Domest. Anim.* v.47, p. 177–181, 2012.

[28] VAN RHEENEN, P.; GRUSCHKE, S.; BRABIN, B. J. Delayed umbilical cord clamping for reducing anaemia in LBW infants--implications for developing countries. *Ann. Trop. Paediatr.* v. 26, p. 157-167, 2006.

[29] VASSALO, F. G.; SIMÕES, C. R. B.; SUDANO, M. J.; PRESTES, N. C.; LOPES, M. D.; CHIACCHIO, S. B.; LOURENÇO, M. L. G. Topics in the routine assessment of newborn puppy viability. *Top. Companion Anim. Med.* v. 30, p. 16-21, 2015.

[30] VERONESI, M. C.; PANZANI, S.; FAUSTINI, M.; ROTA, A. An Apgar scoring system for routine assessment of newborn puppy viability and short-term survival prognosis. *Theriogenology*, v. 72. p. 401–407, 2009.

[31] YAO, A. J.; LIND, J. Blood flow in the umbilical vessels during the third stage of labor. *Biol Neonate*. v. 25, p. 186-193, 1974.

Quadro 1: Escore Apgar para neonatos caninos [28,30].

Parâmetro/Pontuação	0	1	2
Coloração de mucosas	Cianótica	Pálida	Rósea
Frequência cardíaca	<180 bpm	180-220 bpm	>220bpm
Frequência respiratória	Ausente <6 mpm	Fraca e irregular <15 mpm (6-15)	Regular e rítmica >15 mpm
Tônus muscular	Flácido	Alguma flexão de membro	Flexão
Iritabilidade reflexa	Ausente	Algum movimento	Choro evidente

Bpm= batimentos por minuto; mpm= movimentos por minuto.

Quadro 2: Sistema de avaliação dos reflexos neonatais [30].

Reflexo/Pontuação	0	1	2
Sucção	Ausente	Fraco	Forte
Procura	Ausente	Encaixe lento do focinho dentro do círculo	Encaixe imediato do focinho dentro do círculo
Endireitamento	Ausente (continua no decúbito de posicionamento)	Reposicionamento corporal lento	Reposicionamento corporal imediato

Tabela 1. Valores de probabilidade para o efeito principal dos grupos (Clampeado vs. Não Clampeado) e tempo (5 minutos vs. 10 minutos) e sua interação para as variáveis neonatais.

	Grupo	Tempo	Grupo x Tempo
Escore Apgar (0-10)	0,01	<0,0001	0.38
Reflexos Neonatais (0-6)	0,003	<0,0001	0,50

Tabela 2. Número de recém-nascidos por pontuação do escore Apgar no M1 e M2 de cada grupo.

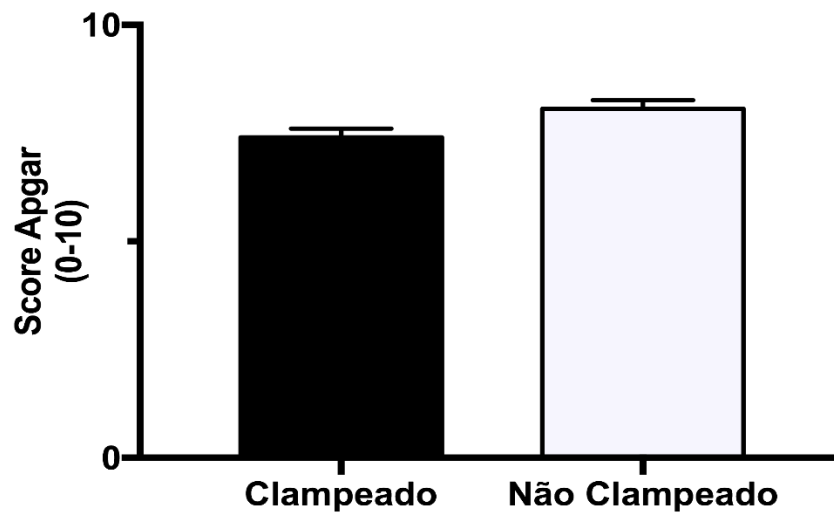
Pontuação	Escore Apgar			
	M1		M2	
	NC	C	NC	C
0	0	0	0	0
1	1 (4%)	0	0	0
2	0	0	0	0
3	1 (4%)	3 (12%)	0	0
4	1 (4%)	5 (20%)	0	0
5	2 (8%)	3 (12%)	0	0
6	3 (12%)	1 (4%)	0	0
7	3 (12%)	3 (12%)	1 (4%)	3 (12%)
8	3 (12%)	4 (16%)	0	6 (24%)
9	11 (44%)	6 (24%)	24 (96%)	16 (64%)
10	0	0	0	0
TOTAL	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)

M1: Momento 1; M2: Momento 2; NC = Não clampeado; C = Clampeado.

Tabela 3. Número de recém-nascidos por pontuação dos reflexos neonatais no M1 e M2 de cada grupo.

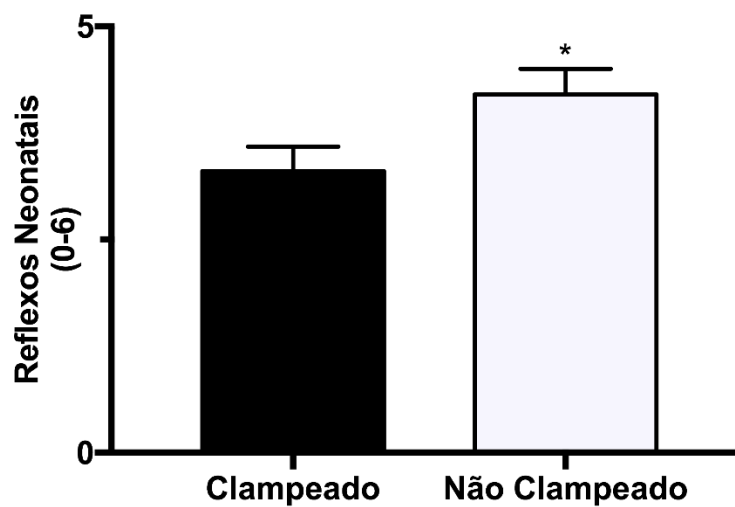
Pontuação	Reflexos neonatais			
	M1		M2	
	NC	C	NC	C
0	6 (24%)	8 (32%)	0	0
1	2 (8%)	4 (16%)	0	0
2	3 (12%)	3 (12%)	0	0
3	4 (16%)	6 (24%)	0	5 (20%)
4	3 (12%)	4 (16%)	3 (12%)	3 (12%)
5	4 (16%)	0	3 (12%)	5 (20%)
6	3 (12%)	0	19 (76%)	12 (48%)
TOTAL	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)

M1: Momento 1; M2: Momento 2; NC = Não clampeado; C = Clampeado.



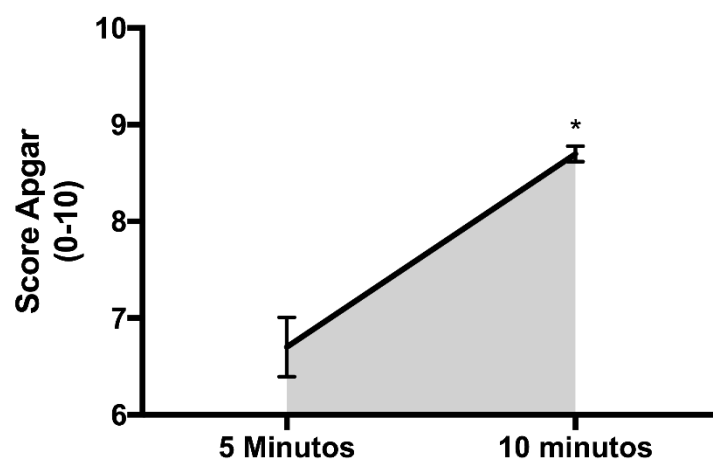
*Indica diferença entre os grupos (clampeado e não clampeado) ($p < 0,05$).

Figura 1. Média e erro padrão do escore Apgar nos neonatos submetidos ao clampeamento ou não clampeamento do cordão umbilical.



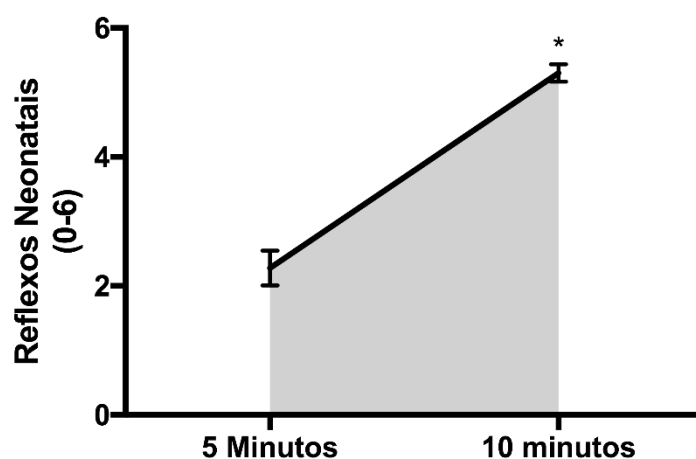
*Indica diferença entre os grupos (clampeado e não clampeado) ($p < 0,05$).

Figura 2. Média e erro padrão dos reflexos neonatais nos neonatos submetidos ao clampeamento ou não clampeamento do cordão umbilical.



*Indica diferença entre os tempos (5 e 10 minutos) ($p < 0,05$).

Figura 3. Média do escore Apgar dos neonatos nos tempos de avaliação 5 e 10 minutos independentes dos grupos clampeado e não clampeado.



*Indica diferença entre os tempos (5 e 10 minutos) ($p < 0,05$).

Figura 3. Média dos reflexos neonatais nos tempos de avaliação 5 e 10 minutos independentes dos grupos clampeado e não clampeado.

Seção 2

Trabalho enviado para *Reproduction in Domestic Animals*

Incidência de malformações congênicas e impacto na mortalidade de neonatos caninos

Keylla Helena Nobre Pacifico Pereira¹, Luiz Eduardo Cruz dos Santos Correia², Elton Luís Ritir Oliveira¹, Ramona Bastos Bernardo³, Mariana Lemos Nagib Jorge³, Mariana Luiza Mezzena Gobato³, Fabiana Ferreira de Souza³, Noeme Sousa Rocha⁴, Simone Biagio Chiacchio¹, Maria Lucia Gomes Lourenço¹

¹Departamento de Clínica Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil

²Departamento de Melhoramento Animal, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, SP, Brasil

³Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil

⁴Departamento de Patologia Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil

RESUMO – As malformações congênicas são anormalidades estruturais ou funcionais de órgãos presentes ao nascimento, tornando-se fatores críticos na interferência da viabilidade de recém-nascidos, contribuindo para a mortalidade neonatal canina. Este estudo avaliou e descreveu a incidência de malformações congênicas em cães neonatos e determinou a taxa de mortalidade dos neonatos acometidos. Do total de 74 ninhadas com 355 neonatos atendidos, 27% (20) das ninhadas apresentaram neonatos com malformações congênicas. As 20 ninhadas possuíam 98 neonatos, dos quais 29,6% (29) estavam acometidos, e destes, 20 vieram a óbito. A taxa de mortalidade total por defeitos congênicos foi de 5,6% (20/355), isto representa 68,9% (20/29) de mortalidade entre os neonatos acometidos. A taxa de mortalidade precoce (0 a 2 dias de vida) e tardia (3 a 30 dias de vida) entre os neonatos que vieram a óbito foram de 80% (16/20) e 20% (4/20) respectivamente. No total, 20 malformações foram registradas, e o defeito congênito mais comumente encontrado foi a fenda palatina 34,5% (10/29) seguido pela

hidrocefalia 20,7% (6/29), isoladamente ou associadas a outras malformações. As malformações foram registradas em nove raças distintas: Pug 20,7% (6/29), Pinscher 17,24% (5/29), Sem raça definida (SRD) 13,8% (4/29), Rottweiler 13,8% (4/29), Pitbull 10,4% (3/29), Bulldog francês 6,9% (2/29), Poodle 6,9% (2/29), Yorkshire 3,44% (1/29), Shih-tzu 3,44% (1/29), e Terrier brasileiro 3,44% (1/29). Um caso de exposição a agente teratogênico foi relatado, entretanto, nas outras ninhadas não houve exposição materna à teratógenos durante a gestação. Possivelmente, a causa dos defeitos congênitos está relacionada a fatores genéticos hereditários, uma vez que a maior incidência de malformações (86,2%) foi encontrada em cães de raça pura.

Palavras-chave: Defeitos congênitos, teratogênese, neonatologia canina, cão recém-nascido, filhote.

ABSTRACT– Congenital malformations are structural or functional abnormalities of organs present at birth, becoming critical factors in interfering with the viability of newborns, contributing to canine neonatal mortality. This study evaluated and described the incidence of congenital malformations in neonatal dogs and determined the mortality rate of the infants. Of the total of 74 litters with 355 newborns attended, 27% (20) of the litters presented newborns with congenital malformations. The 20 litters had 98 neonates, of which 29.6% (29) were affected, and of these, 20 died. The total mortality rate due to congenital defects was 5.6% (20/355), this represents 68.9% (20/29) of mortality among the infants affected. The early (0 to 2 days of life) and late (3 to 30 days of life) mortality rates among the neonates who died were 80% (16/20) and 20% (4/20) respectively. In total, 20 malformations were recorded, and the most commonly found congenital defect was the palatine cleft 34.5% (10/29) followed by hydrocephaly 20.7% (6/29), alone or associated with other malformations. The malformations were recorded in nine distinct breeds: Pug 20.7% (6/29), Pinscher 17.24% (5/29), Unprocessed (SRD) 13.8% (4/29), Rottweiler 13, 8% (4/29), Pitbull 10.4% (3/29), French Bulldog 6.9% (2/29), Poodle 6.9% (2/29), Yorkshire 3.44% (1 / 29), Shih-tzu 3.44% (1/29), and Brazilian Terrier 3.44% (1/29). A case of teratogenic agent exposure was reported, however, in the other litters there was no maternal exposure to teratogens during gestation. Possibly, the cause of congenital defects is

related to hereditary genetic factors, since the highest incidence of malformations (86.2%) was found in purebred dogs.

Keywords: Congenital defects, teratogenesis, canine neonatology, newborn dog, puppy.

INTRODUÇÃO

O período neonatal em cães refere-se às primeiras quatro semanas de vida (Lourenço, 2015). A mortalidade neste período é elevada, e é atribuída a uma grande variedade de causas, entre estas os defeitos ou malformações congênicas (Gill, 2001; Münnich e Küchenmeister, 2014; Lourenço, 2015).

Os defeitos congênicos podem causar alteração estrutural e funcional de órgãos, e podem interferir na viabilidade neonatal, resultando em morte ou em eutanásia (Gill, 2001; Peterson e Kutzler, 2011). A incidência de malformações corresponde de 1 a 3% em cães recém-nascidos (Blunder 2000; Vilar et al., 2018), contudo, as malformações muitas vezes são despercebidas ou não investigadas, o que supõe-se que este número é bem maior, por isso há poucos estudos a este respeito que confirmem a real a incidência (Lourenço, 2015).

As malformações congênicas podem ser causadas por fatores genéticos ou por ação de agentes teratogênicos durante a gestação (Leipold, 1978; Peterson e Kutzler, 2011). Os defeitos genéticos podem ser herdados de um ou ambos os pais, sendo mais comum em filhotes de raça pura, ou ainda ocorrerem por consanguinidade (Peterson e Kutzler, 2011; Casal, 2016). Já os agentes teratogênicos como os fármacos administrados à mãe, nutrição (excesso de proteínas e de vitamina A e D), irradiação, toxinas, agentes químicos, doenças infecciosas e influências mecânicas podem afetar a ninhada durante o desenvolvimento gestacional (Prats et al., 2004; Casal, 2016).

A grande maioria das malformações congênicas ocorrem por causa genética (Leipold, 1978). Cães de raça pura possuem maior predisposição a defeitos congênicos genéticos, pois apresentam um maior nível de homozigose e pouca variação genética, devido a fixação da aparência, o acasalamento entre grupos restritos de cães e a consanguinidade em criações comerciais, que tendem a atender ao melhor padrão estético da raça (Higgins e Nicholas, 2008; Asher et al., 2009; Akey et al., 2010;

Schoenebeck e Ostrander, 2014). A consanguinidade ocorre com o cruzamento entre animais aparentados, e o principal efeito é a perda da variabilidade genética, provocando uma maior chance da manifestação de alelos recessivos deletérios (Falconer e Mackay, 1996). Já os agentes teratogênicos podem levar a manifestações de toxicidade ou mutações gênicas, afetando o desenvolvimento embrionário e fetal, incluindo anormalidades estruturais, crescimento alterado, deficiência funcional e a morte (Duong et al., 2011).

As malformações em cães neonatos estão sendo diagnosticadas com maior frequência (Gill, 2001). Por este motivo, informações detalhadas sobre a incidência, causas e mortalidade, são de grande relevância para a intervenção clínica e prevenção dessas anomalias, minimizando as perdas neonatais em ninhadas de cães. Sendo assim, este estudo objetivou investigar a incidência de malformações congênicas em neonatos caninos, as possíveis causas e o impacto na mortalidade.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual de São Paulo, da cidade de Botucatu. O estudo foi realizado no Serviço de Reprodução de Pequenos Animais da FMVZ – Unesp, Câmpus Botucatu, e incluiu 20 ninhadas com 98 neonatos caninos de diversas raças, do total de 74 ninhadas atendidas.

Foram avaliados e descritos os neonatos que possuíam malformações congênicas no período de 2017 (janeiro à dezembro). Foram inclusas as ninhadas atendidas provenientes de consultas, cesarianas e de partos eutócicos ou distócicos. As ninhadas eram de diversas raças: Pug, Pinscher, Sem raça definida, Rottweiler, Pitbull, Bulldog francês, Poodle, Yorkshire, Shih-tzu e Terrier brasileiro, oriundas de cadelas entre 1 e 7 anos de idade, da cidade de Botucatu, SP.

Os neonatos atendidos que possuíam malformações foram inclusos no estudo e os natimortos ou neonatos que vieram à óbito foram avaliados por exame *post-mortem* por meio da técnica de necropsia, para diagnóstico de possíveis malformações. Todos os filhotes que apresentavam malformações e estavam vivos no dia da avaliação foram acompanhados durante o período neonatal, para o caso de mortalidade tardia.

Informações sobre o histórico de partos anteriores, do acasalamento, da gestação, da cadela, e dos neonatos, foram registrados em ficha de avaliação por meio de questionário aplicado aos proprietários, com intuito de se identificar os possíveis fatores de risco. Informações como malformações em partos anteriores, malformações em ancestrais/parentes, progenitores, raça, sexo, consanguinidade, exposição a agentes teratogênicos durante a gestação e mortalidade foram registradas.

RESULTADOS

Um total de 74 ninhadas com 355 neonatos foram atendidas, sendo que 27% (20) das ninhadas apresentaram malformações congênicas. As 20 ninhadas possuíam um total de 98 neonatos, dos quais 29,6% (29) apresentaram malformações e 20 vieram à óbito. Os dados dos recém-nascidos acometidos e a mortalidade estão disponíveis na Tab. 1.

A taxa de mortalidade total por defeitos congênicos foi de 5,6% (20/355) dos neonatos, isto representa 68,9% (20/29) de mortalidade entre os acometidos com malformação. Dos 20 neonatos que vieram a óbito, dois (10%) foram eutanasiados devido à malformações incompatíveis com a vida, cinco (25%) eram natimortos e 13 (65%) vieram a óbito durante as primeiras quatro semanas de vida.

A taxa de mortalidade precoce (0 a 2 dias de vida) total representou 4,5% (16/355), correspondendo a 80% (16/20) da mortalidade entre os neonatos que vieram à óbito. A taxa de mortalidade tardia (3 a 30 dias de vida) foi de 1,12% (4/355), correspondendo a 20% (4/20) da mortalidade entre os neonatos que vieram à óbito nas primeiras quatro semanas de vida.

Em 75,9% (22/29) dos filhotes foi encontrada uma única malformação, e 24,1% (7/29) dos filhotes apresentaram mais de uma malformação associada. No total, 20 malformações foram registradas, e o defeito congênito mais comumente encontrado foi a fenda palatina 34,5% (10/29), seguido pela hidrocefalia 20,7% (6/29), isoladamente ou associadas a outras malformações.

Quanto ao sexo dos filhotes acometidos, (16/29) 55,2% eram fêmeas e (13/29) 44,8% eram machos. As malformações foram registradas em nove raças distintas, e as frequências de acometimentos estão disponíveis na Tab. 2.

No histórico das ninhadas, nenhuma malformação em partos anteriores ou em parentes e progenitores foi relatada. Um acasalamento consanguíneo entre irmãos 5% (1/20) e um caso de exposição a um agente teratogênico (doxiciclina) 5% (1/20) durante o primeiro terço da gestação foram relatados. Das cadelas, 45% (9/20) eram primíparas.

Tabela 1. Malformações congênicas em cães neonatos e mortalidade nas primeiras 4 semanas de vida.

Malformações isoladas ou associadas	Raça	Número de filhotes na ninhada	Número de filhotes afetados na ninhada	Sexo	Mortalidade nas primeiras 4 semanas
Polidactilia	Rottweiler	13	4 (30,7%)	2F ^b 2M ^c	Não
Fenda palatina	Pug	2	2 (100%)	2 F	Sim
	Pitbull	5	3 (60%)	2F 1M	Sim
	Pug	3	1 (33,3%)	M	Sim
Fenda palatina/ Lábio leporino	Yorkshire	6	1 (16,6%)	M	Sim
	Bulldog francês	5	1 (20%)	F	Sim
Fenda palatina/ Hidrocefalia	Pug	6	2 (33,3%)	1F 1M	Sim Não
	Pinscher	3	3 (100%)	1F 2M	Não
Hidrocefalia	Pug	4	1 (25%)	M	Não

Fenda Palatina/Lábio leporino/Hipoplasia de costelas/Agenesia renal unilateral	SRD ^a	1	1 (100%)	M	Sim
Atresia anal e vaginal	Poodle	5	1 (20%)	F	Sim
Persistência de úraco	Shih-tzu	6	1 (16,6%)	F	Sim
	Poodle	6	1 (16,6%)	M	Sim
Duplicação do gradil costal direito	Terrier brasileiro	5	1 (20%)	F	Sim
Lissencefalia	Pinscher	2	1 (50%)	F	Sim
Lissencefalia/Fenda palatina/ Hipoplasia pulmonar/Escoliose/ equinovaro/ Aplasia segmentar do intestino/Agenesia muscular abdminal	Pinscher	4	1 (25%)	F	Sim
Gastrosquise	SRD ^a	6	1 (16,6%)	F	Sim
Displasia valvar mitral	Bulldog francês	5	1 (20%)	F	Sim
Macroglossia	SRD ^a	5	1 (20%)	M	Sim
Onfalocele	SRD	6	1 (16,6%)	M	Sim

^aSRD Sem raça definida.

^bF= Fêmea.

^cM= Macho.

Tabela 2. Raças que apresentaram malformações e frequências de acometimento.

Raça	Número de filhotes acometidos	% de filhotes acometidos
Pug	(6/29)	20,7%
Pinscher	(5/29)	17,24%

Sem raça definida	(4/29)	13,8%
Rottweiler	(4/29)	13,8%
Pitbull	(3/29)	10,4%
Bulldog francês	(2/29)	6,9%
Poodle	(2/29)	6,9%
Yorkshire	(1/29)	3,44%
Shih-tzu	(1/29)	3,44%
Terrier brasileiro	(1/29)	3,44%

DISCUSSÃO

Alguns estudos sobre as causas de mortalidade neonatal foram publicados, e as taxas de mortalidade por malformações congênitas são variáveis. Houve registro de perdas de 2,2% (Andersen, 1957), 1% (Potkay e Bacher, 1977) e 1,4% (Blunder, 1986). Os defeitos congênitos estão sendo relatados com maior frequência (Gill, 2001), o que leva a crer que a incidência aumentou ao longo dos anos, como demonstrado por estudos mais atuais sobre causas de mortalidade, os quais registraram 15% (Gill, 2001), e 20% (Konde, et al., 2015) das perdas neonatais por anomalias congênitas, assim como neste estudo, que demonstrou a taxa de mortalidade em 68,9%.

Essa maior incidência possivelmente deve-se a criação seletiva de raças, que cresceu nos últimos anos, causando baixa variação genética e altas taxas de homozigose, o que predispõe as anomalias (Akey et al., 2010; Schoenebeck e Ostrander, 2014). Maiores incidências de malformações ocorrem em animais de raça pura (Gill, 2001), o que também foi demonstrado neste estudo, onde 86,2% dos neonatos acometidos eram de raça pura.

Ainda assim, os animais sem raça definida deste estudo poderiam possuir parentes de raça pura que transmitiram os genes das malformações. Alguns distúrbios genéticos podem ainda pular gerações (Gough e Thomas, 2011), as mães e os pais dos recém-nascidos não possuíam malformações, mas poderiam carrear gene deletério que foi manifestado no filhote.

Na medicina, as incidências de malformações em bebês variam com os estudos, entre 2,4% a 4,8%. As causas são comumente associadas à consanguinidade e a agentes teratogênicos como o consumo de álcool durante a gestação (Rizk et al., 2014; Thomas et al., 2017). A incidência em bebês mostra-se menor do que o encontrado em neonatos caninos, possivelmente em vista do maior conhecimento e pesquisas avançadas na medicina, o que guia medidas de prevenção. Um exemplo é o pré-natal, que está bem mais edificado na medicina do que o observado na Medicina Veterinária.

A frequência de acometimento por sexo dos neonatos caninos foram semelhantes, 55,2% e 44,8% eram fêmeas e machos, respectivamente. Quando um defeito é recessivo e ligado ao sexo, os machos tem chances maiores que as fêmeas de apresentarem o defeito. As fêmeas devem ter o gene recessivo nos dois cromossomos X para desenvolver o defeito, enquanto os machos precisam ter o gene recessivo no seu único cromossomo X (Gough e Thomas, 2006). Entretanto, neste estudo não houve diferenças marcantes na incidência entre os sexos, ou alguma malformação com maior acometimento em fêmea ou macho.

Neste estudo, uma ninhada da raça Pug teve exposição a doxiciclina durante a gestação, e os dois filhotes apresentaram fenda palatina. A doxiciclina é considerado um fármaco teratogênico, com potencial indutor de embriotoxicidade ou malformação congênita, entretanto, a fenda palatina também possui origem genética em raças braquicefálicas (Peterson e Kutzler, 2011). Possivelmente, a causa dessa malformação na ninhada foi o agente teratogênico, pois analisando o histórico de três partos anteriores da fêmea com o mesmo reprodutor, não houve malformações nas ninhadas anteriores.

Uma ninhada sem raça definida com histórico de acasalamento consanguíneo entre irmãos, apresentou um filhote com macroglossia. A consequência do acasalamento de dois animais que possuam parentesco é que podem carregar cópias idênticas de genes deletérios, existentes em um ancestral comum, com maior chance de transmitirem essas réplicas às suas progênes (Falconer e Mackay, 1996). A macroglossia possui causa genética e pode ser encontrada de forma isolada ou associada a outros defeitos (Le vaillant, 2015). Há relato em neonato canino de macroglossia associada a outras malformações, como anencefalia e lábio leporino (Wammes et al., 2013), diferentemente deste estudo, no qual a macroglossia foi encontrada de forma

isolada. A macroglossia geralmente está associada a distrofia muscular canina do cromossomo X (Thibaudi et al., 2007), mas não foi possível observar se o neonato possuía a distrofia, pois as manifestações clínicas geralmente são observadas entre a sexta e oitava semana de vida, e o neonato veio à óbito na segunda semana.

Nas outras ninhadas estudadas, a causa dos defeitos congênitos possivelmente foi genética, pois durante a gestação não houve exposição materna a agentes teratogênicos como toxinas, fármacos, agentes químicos, irradiação, doenças infecciosas ou traumas, que poderiam sugerir um fator teratogênico envolvido com as malformações encontradas.

A fenda palatina foi o defeito congênito com maior incidência 34,5%, resultado semelhante também encontrado por Gill (2001). Essa malformação é comumente encontrada em cães, possui causa teratogênica ou genética hereditária por gene recessivo, sendo mais comum em raças braquicefálicas (Peterson e Kutzler, 2011). Neste estudo foi encontrada nas raças Pug, Bulldog francês e Yorkshire. Contudo, também pode ocorrer em raças que não são braquicefálicas (Lourenço, 2015), sendo também registrada em Pitbull e SRD neste estudo.

A fenda palatina apareceu de forma isolada e em associação com outras malformações, como o lábio leporino e a hidrocefalia. Foi uma malformação relevante para o índice de mortalidade deste estudo. Dos 29 neonatos que apresentaram malformações, 12 foram acometidos com fenda palatina, e destes, 11 vieram a óbito. Isto corresponde a 55% (11/20) do total de neonatos que vieram a óbito nas primeiras 4 semanas. A alta mortalidade deve-se ao risco de aspiração de leite pela fenda durante a amamentação, desenvolvendo pneumonia por aspiração, que é a principal complicação do defeito (Lourenço, 2015). Isto demonstra a importância da investigação das malformações nos neonatos logo após o nascimento, seja pelo criador ou pelo clínico, pois o diagnóstico precoce da fenda palatina leva a rápida intervenção clínica e minimiza a mortalidade neonatal por esse defeito.

A hidrocefalia foi o segundo defeito congênito com maior incidência 20,7%, mas diferentemente da fenda palatina, a mortalidade foi baixa. Somente 1 filhote dos 6 acometidos veio a óbito, correspondendo a 5% (1/20) do total de neonatos que vieram a óbito nas primeiras quatro semanas de vida. Isto se deve as manifestações clínicas da hidrocefalia que são muito variáveis, muitas vezes o paciente é assintomático, já alguns

exibem sinais pronunciados de disfunção neurológica progressiva (Hoskins, 2001). A hidrocefalia é descrita como um defeito genético hereditário autossômico recessivo, ocorrendo frequentemente em raças de pequeno porte e braquicefálicas (Sorribas, 2013), sendo neste estudo encontrada nas raças Pug e Pinscher.

As demais malformações ocorreram com menor incidência, e em algumas não temos conhecimento de relatos em cães. A hipoplasia de costelas e a hipoplasia completa do pulmão são incompatíveis com a vida, por esta razão os neonatos acometidos com estas anomalias vieram a óbito logo após o nascimento. Na medicina, a hipoplasia de costelas é uma malformação que causa sofrimento respiratório em bebês logo após o nascimento, pois ela impossibilita a expansão torácica para a respiração (Vries et al., 2010). É uma condição rara e letal de herança autossômica recessiva (Dagoneau, 2009) e em nossas pesquisas não encontramos relatos em cães neonatos. Já a hipoplasia de pulmão está relacionada com a agenesia da artéria pulmonar, e como resultado de um menor suprimento sanguíneo, o pulmão torna-se hipoplásico (Govindaraj, et al., 2017). É uma malformação congênita rara, e defeitos cromossômicos podem estar implicados na sua etiologia (Sunam e Ceran, 2009). Há relato de hipoplasia de pulmão em uma gata (Lo et al., 2018), e neste estudo foi encontrado em um cão da raça Pinscher.

A etiopatogenia da agenesia renal unilateral em pequenos animais é incerta (HOSKINS, 2001), mas uma possível predisposição genética racial em Poodle (Fujita et al., 2016), Pastor de Shetland e Doberman (Hoskins, 2001) tem sido descrita. Neste estudo, essa malformação foi encontrada em um cão sem raça definida. Contudo, não foi possível avaliar o histórico genealógico do animal, já que poderia possuir algum ancestral com raça e predisposição à essa anomalia, ou acasalamento consanguíneo.

Um neonato canino apresentou fenda palatina, lábio leporino, hipoplasia de costelas e a agenesia renal unilateral associadas. Na medicina, existe a síndrome das costelas curtas e polidactilia, e a síndrome de Jeune, as duas podem demonstrar a associação de hipoplasia de costelas, com anomalias renais, fenda palatina e lábio leporino. As duas síndromes possuem padrão de transmissão autossômico recessivo (Moron, 2003; Dagoneau, 2009; Vries, 2010).

A atresia anal é um defeito congênito com prevalência aumentada para diversas raças, incluindo Poodles e Bostons terrier (Vianna e Tobias, 2005), o presente estudo

encontrou a malformação em um cão Poodle, concordando com a literatura (Rahal et al., 2007). Já a atresia vaginal é uma anomalia dos ductos de Müller e sua associação com a atresia anal é rara, mas é relatada em humanos (Pandya, et al., 2015). A combinação dessas duas anomalias foi encontrada neste neonato canino.

A gastrosquise e onfalocele são os principais defeitos da parede abdominal de neonatos. As causas são multifatoriais, por fatores genéticos hereditários ou fatores teratogênicos (Curry et al., 2000; Downey, 2017). Essas malformações foram demonstradas isoladamente em dois neonatos sem raça definida, e podem estar relacionadas a um fator genético, pois avaliando os históricos maternos, não houve contato da mãe com agentes teratogênicos durante a gestação.

Dos defeitos congênitos cardíacos que acometem cães, a displasia valvar mitral possui prevalência de 8%, e está associada aos defeitos que mais causam sinais clínicos de dispnéia e síncope em filhotes, predispondo a mortalidade (Tidholm, 1997). Um neonato da raça Bulldog francês apresentou esta malformação e veio à óbito nas primeiras 4 semanas de vida. Esse defeito congênito é considerado incomum em cães, e é mais frequente em gatos. As raças de cães mais acometidas são Dog alemão, Pastor alemão, Bull terrier, Golden retriever, Terra-nova, Dálmata e Mastiff (Peterson e Kutzler, 2011).

Uma duplicação do gradil costal direito foi relatada em um cão da raça Terrier brasileiro. Esta é uma malformação a qual não temos conhecimento da sua descrição na literatura, e pouco sabe-se sobre a etiopatogenia. Não foi possível observar a interferência do defeito na viabilidade do filhote, pois era natimorto. Não houve consanguinidade, nem exposição a agentes teratogênicos durante a gestação, e não havia histórico de defeitos diagnosticados nos parentes. Possivelmente há uma causa genética envolvida.

Quatro filhotes de Rottweiler apresentaram polidactilia. Essa é uma malformação caracterizada pela presença de um ou mais dígitos extras. Há relatos em cães das raças Colie e São Bernardo, com etiologia hereditária e modo de herança autossômico recessivo. Já em Pastor australiano é uma herança ligada ao sexo, e na raça Pirineus é uma herança autossômica dominante. A polidactilia é uma malformação que geralmente não causa prejuízos em pequenos animais (Peterson e Kutzler, 2011).

Em cães, a lissencefalia é um distúrbio raro, caracterizada por ausência dos giros e sulcos cerebrais, por defeito na migração dos neurônios. Nas raças Lhasa Apso, Wire Fox Terrier e Setter Irlandês há suspeita de uma base genética para esta condição, devido a maior incidência relatada nestas raças (Greene et al., 1976; Peterson e Kutzler, 2011). Neste estudo, dois neonatos da raça Pinscher de ninhadas distintas apresentaram lissencefalia isolada ou associada com outras malformações, o que poderia estar relacionado com uma possível predisposição genética nesta raça.

O úraco permite o fluxo de urina da vesícula para o saco alantoide do feto, e geralmente atrofia ao nascimento. A persistência do úraco é descrita em cães e gatos (Peterson e Kutzler, 2011), mas não foram encontrados dados sobre a incidência desse defeito, ou se há predisposição racial em cães. Contudo, neste estudo foram diagnosticados dois neonatos com úraco patente, das raças Shih-tzu e Poodle.

A escoliose é o desvio lateral da coluna vertebral, e possui predisposição genética racial, sendo relatado em Chihuahua, São Bernardo, Pastor alemão, Jack Russel, Bulldog francês, entre outros (Cerdeira-Gonzalez e Dewey, 2010). Um neonato da raça Pinscher apresentou escoliose, e em associação também apresentou equinovaro, uma malformação na qual há torção dos membros. Essas duas alterações ósseas em associação também já foram descritas em neonatos humanos, e sua etiologia está relacionada a anomalias cromossômicas. Esses defeitos estão geralmente associados a múltiplas malformações em bebês, como anormalidades da parede abdominal e do intestino (Pekin, et al., 2014), o que também foi observado neste neonato, que apresentou defeitos múltiplos, como aplasia segmentar do intestino e agenesia muscular abdominal.

Uma alta incidência de malformações e um grande impacto na mortalidade dos neonatos foram demonstradas. Entretanto, alertamos que esse estudo não incluiu os defeitos demonstrados mais tardiamente, pois a avaliação restringiu-se ao período neonatal (primeiras quatro semanas de vida). Ademais, nem todos os filhotes que vieram a óbito dentre as 74 ninhadas atendidas estavam disponíveis para exame *post-mortem*. Por isso, é provável que a incidência dos defeitos congênitos ainda possa ser maior.

Conclui-se que é de suma importância a investigação de malformações em neonatos logo após o nascimento, pois a taxa de mortalidade nos primeiros dois dias de

vida é elevada. O diagnóstico precoce leva a rápida intervenção clínica e minimiza a mortalidade. A avaliação na busca de defeitos congênitos em cada recém-nascido deve ser realizada pelo clínico e também deve-se instruir o criador a investigar suas ninhadas. Os criadores devem ser incentivados a levar os filhotes mortos para necropsia, a fim de se identificar possíveis malformações.

O momento da escolha para a reprodução e o pré-natal são períodos fundamentais para a prevenção de anomalias congênitas. A avaliação dos progenitores, o cuidado na escolha dos pais, a realização de programas de melhoramento genético, testes genéticos específicos, a definição se um indivíduo é homozigoto ou heterozigoto, testes de consanguinidade, e evitar a exposição a agentes teratogênicos na gestação são fundamentais para evitar os defeitos congênitos e as perdas na ninhada (Lourenço, 2015; Casal, 2016).

AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brasil.

Ao Serviço de Reprodução de Pequenos Animais do Departamento de Reprodução animal e Radiologia Veterinária da FMVZ – Unesp, Câmpus Botucatu, São Paulo, Brasil

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não têm conflitos de interesses.

REFERÊNCIAS

- AKEY, JM, RUHE, AL, AKEY, DT, WONG, AK, CONNELLY, CF, MADEOY, J, THOMAS, JN, MARK, WN (2010). Tracking footprints of artificial selection in the dog genome. *P Natl Acad Sci USA*, 107, 1160–1165. *doi*: 10.1073/pnas.0909918107
- ANDERSEN, AC (1957). Puppy production to the weaning age. *J Am Vet Med Assoc.*, 130, 151–158.

- ASHER, L, DIESEL, G, SUMMERS, JF, MCGREEVY, PD, COLLINS, LM (2009). Inherited defects in pedigree dogs. Part 1: Disorders related to breed standards. *The Veterinary Journal*, 182, 402–411. doi: 10.1016/j.tvjl.2009.08.033
- BLUNDEN, AS (1986). A review of the fading puppy syndrome (also known as fading puppy complex). *Veterinary Annual*, 26, 264–269.
- BLUNDEN, TS (2000). Neonato: defectos congénitos y mortalidade neonatal. In: SIMPSON, G. M.; ENGLAND, G. C. M.; HARVEY, M. J. *Manual de reproducción y neonatología en pequeños animales*. Madrid: Harcourt.
- CASAL, ML (2016). Congenital and genetic diseases of puppies before the weaning: can we prevent them? In: VIII International Symposium on Canine and Feline Reproduction, 2016, Paris. *Proceedings of the International Symposium on Canine and Feline Reproduction*. Paris, 46. (Abstract).
- CERDA-GONZALEZ, S, DEWEY, CW (2010). Congenital Diseases of the Craniocervical Junction in the Dog. *Vet Clin Small Anim.*, 40, 121–141. doi: 10.1016/j.cvsm.2009.10.001
- CURRY, JI, MCKINNEY, P, THORNTON, JG, STRINGER, MD (2000). The aetiology of gastroschisis. *BJOG*, 107, 1339-1346. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11645.x
- DAGONEAU, N, GOULET, M, GENEVIÈVE, D, SZNAJER, Y, MARTINOVIC, J, SMITHSON, S, HUBER, C, BAUJAT, G, FLORI, E, TECCO, L, CAVALCANTI, D, DELEZOIDE, A, SERRE, V, MERRER, ML, MUNNICH, A, CORMIER-DAIRE, V (2009). DYNC2H1 mutations cause asphyxiating thoracic dystrophy and short rib-polydactyly syndrome, type III. *Am J Hum Genet.*, 84, 706–711. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.04.016>
- DOWNEY, L (2017) Gastroschisis and Omphalocele. In: AGLIO, L.; URMAN, R. *Anesthesiology*. Cham: Springer.
- DUONG, A, STEINMAUS, C, MC-HALE, CM, VAUGHAN, CP, ZHANG, L (2011). Reproductive and developmental toxicity of formaldehyde: a systematic review. *Mutat Res.*, 728, 118-138. doi: 10.1016/j.mrrev.2011.07.003

- FALCONER, DS, MACKAY, TFC (1996). *Introduction to quantitative genetics* (4nd ed.). Harlow: Longman Group Limited.
- FUJITA, A, TSUBOI, M, UCHIDA, K, NISHIMURA, R (2016). Complex malformations of the urogenital tract in a female dog: Gartner duct cyst, ipsilateral renal agenesis, and ipsilateral hydrometra. *Jpn J Vet Res.*, 64, 147-152. doi: 10.14943/jjvr.64.2.147
- GILL, MA (2001). Perinatal and late neonatal mortality in the dog. 2001. PhD Thesis - University of Sydney, New South Wales, Australia.
- GOUGH, A, THOMAS, A (2011). *Breed predispositions to disease in dog and cats* (2nd ed.). Hoboken: Wiley-Blackwell.
- GREENE, CE, VANDEVELDE, M, BRAUND, K (1976). Lissencephaly in two Lhasa Apso dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 169, 405–410.
- GOVINDARAJ, V, JOSEPH, J, KUMAR, BN, SOMAN, R (2017). Isolated left-sided pulmonary artery agenesis with left lung hypoplasia: A report of two cases. *J Postgrad Med.*, 63, 262–264. doi: 10.4103/jpgm.JPGM_562_16
- HIGGINS, A, NICHOLAS, FW (2008). The breeding of pedigree dogs – time for strong leadership. *The Veterinary Journal*, 178, 157-158. doi: 10.1016/j.tvjl.2008.10.004
- HOSKINS, JD (2001). *Veterinary pediatrics: dogs and cats from birth to six months* (3nd ed.). Philadelphia: Saunders.
- KONDE, AM, GITAU, GK, KIPTOON, J, GAKUYA, D (2015). Puppy morbidity and mortality among breeding kennels in Nairobi, Kenya. *J J Vet Sci Res.*, 1, 1-7.
- LEIPOLD, HW (1978). Nature and causes of congenital defects of dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, 8, 47 – 78. doi: 10.1016/S0091-0279(78)50005-1
- LE VAILLANT, C, BENETEAU, C, CHAN-LECONTE, N, DAVID, A, RITEAU, AS (2015). Beckwith-Wiedemann syndrome: What do you search in prenatal diagnosis? About 14 cases. *Gynecol Obstet Fertil.*, 43, 705-11. doi: 10.1016/j.gyobfe.2015.10.003

- LO, PY, WU, HD, HSIEH, OF, HU, KC, LIN, CH (2018). Congenital unilateral pulmonary artery anomaly resulting in pulmonary hypoplasia in a 3-year-old adult cat. *J Small Anim Pract.*, 59, 59. doi: 10.1111/jsap.12777
- LOURENÇO, MLG (2015). Cuidados com neonatos e filhotes. In: JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; DE ANDRADE NETO, J. P. *Tratado de medicina interna de cães e gatos*. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan.
- MORON, AF (2013). *Medicina fetal na prática obstétrica* (1nd ed.). São Paulo, SP: Santos editora.
- MÜNNICH, A, KÜCHENMEISTER, U (2014). Causes, diagnosis and therapy of common diseases in neonatal puppies in the first days of life: Cornerstones of practical approach. *Reprod Domest Anim*, 49, 64–74. doi: 10.1111/rda.12329
- PANDYA, KA, KOGA, H, OKAWADA, M, CORAN, AG, YAMATAKA, A, TEITELBAUM, DH (2015). Vaginal anomalies and atresia associated with imperforate anus: Diagnosis and surgical management. *J Pediatr Surg.*, 50, 431–437. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.07.010
- PEKIN, AT, KERIMOĞLU, OS, YILMAZ, AS, KEBAPÇILAR, AG, BAKBAK, BG, ÇELİK, Ç (2014). Pentalogy of Cantrell accompanied by scoliosis and pes equinovarus deformity at 12 weeks gestation. *Clin Exp Obstet Gynecol.*, 42, 392–394. doi: 10.12891/ceog1879.2015
- PETERSON, ME, KUTZLER, MA (2011). *Small Animal Pediatrics* (1nd ed.). Saint Louis: Elsevier.
- POTKAY, S, BACHER, JD (1977). Morbidity and mortality in a closed fox hound breeding colony. *Laboratory Animal Science*, 27, 78–84.
- PRATS, A, DUMON, C, GARCIA, F, MARTÍ, S, COLL, V (2004). *Neonatologia y pediatria* (1nd ed.). Buenos Aires: Inter-médica.
- RAHAL, SC, VICENTE, CS, MORTARI, AC, MAMPRIM, MJ, CAPORALLI, EHG (2007). Rectovaginal fistula with anal atresia in 5 dogs. *Can Vet J.*, 48, 827–830. doi: 10.13189/ujph.2014.020204

- RIZK, F.; SALAMEH, P.; HAMADÉ, A (2014). Congenital anomalies: Prevalence and risk factors. HRPUB, v.2, p.58–63.
- SCHOENEBECK, JJ, OSTRANDER, EA (2014). Insights into morphology and disease from the dog genome project. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 30, 535–560. doi: 10.1146/annurev-celbio-100913-012927
- SORRIBAS, CE (2013). *Atlas de neonatologia e pediatria em cães*. São Paulo: MedVet.
- SUNAM, G, CERAN, S (2009). Pulmonary artery agenesis and lung hypoplasia. *Eur J Gen Med.*, 6, 265-267.
- THOMAS, E. G.; HIGGINS, C.; WESTGATE, M.; LIN, A. E.; ANDERKA, M.; HOLMES, L. B (2018). Malformations surveillance: Comparison between findings at birth and age 1 year. *Birth Defects Res.* 110, 142-147. doi: 10.1002 / bdr2.1096
- THIBAUD, J. L.; MONNET, A.; BERTOLDI, D.; BARTHELEMY, I.; BLOT, S.; CARLIER, P. G (2007). Characterization of dystrophic muscle in Golden Retriever muscular dystrophy dogs by nuclear magnetic resonance imaging. *Neuromuscul Disord.* 17, 575-584. doi: 0.1016 / j.nmd.2007.03.013
- TIDHOLM, A (1997). Retrospective study of congenital heart defects in 151 dogs. *J Small Anim Pract.*, 38, 94-98. doi: 10.1111/j.1748-5827.1997.tb03326.x
- VIANNA, ML, TOBIAS, KM (2005). Atresia ani in the dog: A retrospective study. *J Am Anim Hosp Assoc.*, 41, 317–322. doi: 10.5326/0410317
- VILAR, JM, BATISTA, M, PÉREZ, R, ZAGORSKAIA, A, JOUANISSON, E, DIAZ-BETRANA, L, ROSALE, S (2018). Comparison of 3 anesthetic protocols for the elective cesarean-section in the dog: Effects on the bitch and the newborn puppies. *Anim Reprod Sci.*, 190, 53-62. doi: 10.1016/j.anireprosci.2018.01.007
- VRIES, J, YNTEMA, JL, VAN DIE, CE, CRAMA, N, CORNELISSEN, EAM, HAMEL, BCJ (2010). Jeune syndrome: description of 13 cases and a proposal for follow-up protocol. *Eur J Pediatr.* Berlín, 169, 77-88. doi: 10.1007/s00431-009-0991-3

WAMMES, JCS, FILADELPHO, AL, BIRCK, AJ, PERES, JA, PINTO E SILVA, JRC, FILHO, JG, BARCELOS, RP (2013). Anencefalia, macroglossia e fenda labial em cão: relato de caso. Rev. Cient. Eletrônica Med. Vet., 21, 1–8.

CAPÍTULO III

DISCUSSÃO GERAL

Em nosso estudo foi observado que o não clampeamento do cordão umbilical pode aumentar a vitalidade neonatal, o que diminui o risco de mortalidade. As observações em nossa rotina clínica demonstram que a hipoxemia ocorrem com frequência, o que demonstra a necessidade de um protocolo que minimize a hipóxia durante o parto, e auxilie na recuperação do quadro de animais em sofrimento ou em síndrome da angústia respiratória.

O não clampeamento do cordão umbilical é um método simples de fornecimento de oxigênio e pode de ser realizado nas cesarianas. Nosso estudo demonstrou uma maior vitalidade neonatal em filhotes que foram submetidos a esse procedimento, o que é considerado um benefício, pois a vitalidade normal está relacionada com menor grau de hipoxemia e menores riscos de mortalidade (VASSALO et al., 2015;). Assim como benefícios foram demonstrados em bebês e em animais (RABE et al., 2012; BHATT et al., 2013; ERSDAL, et al., 2014; NEVILL & MEYER, 2015).

Entendemos que somente uma avaliação clínica pode ser considerado um fator limitante para justificar a hipoxemia, e que pesquisas mais profundas com exames complementares como hemogasometria, saturação de oxigênio e lactato sanguíneo podem ser realizadas, mas realçamos que o escore Apgar é um método reconhecido e eficaz para avaliação da viabilidade do recém-nascido e detecção asfixia neonatal, e é essencial como preditor do prognóstico da ninhada a curto prazo, sendo fundamentado em diversos estudos com neonatos caninos (LÚCIO et al., 2009; SILVA et al., 2009; VERONESI et al., 2009; BATISTA et al. 2014; VASSALO et al., 2015, VILAR et al., 2018).

Este estudo abre portas para novas pesquisas sobre o tema, como avaliações mais aprofundadas dos efeitos cardiorrespiratórios e da pressão arterial, e também a avaliação dos efeitos e benefícios a curto e longo prazo do não clampeamento, assim como já constatados na medicina (RABE et al., 2012; ANDERSSON, et al., 2014; ERSDAL, et al., 2014; MCDONALD et al., 2014; NEVILL & MEYER, 2015; TARNOW-MORDI et al., 2017).

O presente estudo também avaliou as malformações congênitas em neonatos caninos, demonstrando uma alta incidência e alta mortalidade neonatal por essas anomalias, em semelhança a alguns estudos publicados em outros países (NIELEN et

al., 1998; GILL, 2001; KONDE et al., 2015). Contudo, no Brasil há carência de informações quanto a incidência e mortalidade por defeitos congênitos.

Foi observada alta taxa de malformações em cães de raça pura, dados também encontrados em outros estudos, tornando-se um dado preocupante, pois a incidência de malformações aumentou com o tempo, demonstrando uma provável elevação do índice de cruzamento entre animais da mesma raça durante os anos, para selecionar características estéticas desejadas, e com isso causando a manifestação de genes defeituosos que são perpetuados durante as gerações.

Este estudo alerta quanto a um fator de risco para a viabilidade neonatal que pode ser evitado. É relevante pesquisas que mostrem a incidência das malformações e suas prováveis causas, pois as medidas de prevenção para futuras ninhadas dependerá da identificação da origem dos defeitos.

A neonatologia veterinária é uma área essencial para a clínica veterinária e para reprodução animal. Este estudo proporciona uma maior aproximação dos médicos veterinários com a neonatologia, assim como proporciona o conhecimento de alguns fatores de risco para a mortalidade neonatal, o que pode beneficiar a conduta clínica, diminuir a incompreensão, as negligências, e minimizar a mortalidade.

CONCLUSÕES FINAIS

O não campleamento do cordão umbilical permite aos recém-nascidos uma melhor adaptação da transição para a vida extrauterina. Um maior fluxo sanguíneo pode minimizar a hipoxemia, e proporcionar uma melhor vitalidade, resultando em maiores índices de sobrevivência neonatal.

As malformações congênitas em cães possuem uma alta incidência e alta taxa de mortalidade. Sendo possivelmente causadas em sua maioria por fatores genéticos. Assim, demonstra-se a importância da investigação de defeitos congênitos em todas as ninhadas ao nascimento e nos filhotes que vierem à óbito, além da realização de medidas preventivas para minimizar as perdas neonatais por essas anomalias.

REFERÊNCIAS

AKEY, J. M.; RUHE, A. L.; AKEY, D. T.; WONG, A. K.; CONNELLY, C. F.; MADEOY, J.; THOMAS, J. N.; MARK, W. N. Tracking footprints of artificial selection in the dog genome. *P. Natl. Acad. Sci. USA*. v. 107, p.1160–1165, 2010.

ANDERSEN, A. C. Puppy production to the weaning age. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* v.130, p.151–158, 1957.

ANDERSSON, O.; DOMELLOF, M.; ANDERSSON, D.; HELLSTROM-WEST, L. Effect of delayed vs early umbilical cord clamping on iron status and neuro development at age 12 months: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*. v. 168, n. 6, p. 547-554, 2014.

APGAR, V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr. Res. Anesth. Analg.* v. 32, n. 4, p. 260-267, 1953.

ASHER, L., DIESEL, G., SUMMERS, J.F., MCGREEVY, P.D., COLLINS, L.M. Inherited defects in pedigree dogs. Part 1: Disorders related to breed standards. *Vet. J.* v. 182, p. 402–411, 2009.

BATISTA, M.; MORENO, C.; VILAR, J.; GOLDING, M.; BRITO, C.; SANTANA, M.; ALAMOUNIT, D. Neonatal viability evaluation by Apgar score in puppies delivered by cesarean section in two brachycephalic breeds (English and French bulldog). *Anim. Reprod. Sci.* v. 146, p. 218–226, 2014.

BHATT, S.; ALISON, B. J.; WALLACE, E. M.; CROSSLEY, K. J.; GILL, A. W.; KLUCKOW, M.; TE PAS, A. B.; MORLEY, C. J.; POLGLASE, G. R.; HOOPER, S. B. Delaying cord clamping until ventilation onset improves cardiovascular function at birth in preterm lambs. *J. Physiol.* v. 591, n. 8, p. 2113–2126, 2013.

BRADY, J. P.; JAMES, L. S.; BAKER, M. A. Heart rate changes in the fetus and newborn infant during labor, delivery and the immediate neonatal period. *Am. J. Obstet. Gynecol.* v. 84, p. 1-12, 1962.

BLUNDEN, A.S. A review of the fading puppy syndrome (also known as fading puppy complex). *Veterinary Annual*, v.26, p.264–269, 1986.

BLUNDEN, T. S. Neonato: defectos congénitos y mortalidade neonatal. In: SIMPSON, G. M.; ENGLAND, G. C. M.; HARVEY, M. J. *Manual de reproducción y neonatología en pequenos animals*. Madrid: Harcourt, 2000.

BRADY, J. P.; JAMES, L. S.; BAKER, M. A. Heart rate changes in the fetus and newborn infant during labor, delivery and the immediate neonatal period. *Am. J. Obstet. Gynecol.* v. 84, p. 1-12, 1962.

CASAL, M. L. Congenital and genetic diseases of puppies before the weaning: can we prevent them? In: VIII International Symposium on Canine and Feline Reproduction, 2016, Paris. *Proceedings of the International Symposium on Canine and Feline Reproduction*. Paris: [s.n.] 2016. p.46. (Abstract).

CERDA-GONZALEZ, S.; DEWEY, C. W. Congenital Diseases of the Craniocervical Junction in the Dog. *Vet. Clin. Small. Anim.* v. 40, p. 121–141, 2010.

CURRY, J. I.; MCKINNEY, P.; THORNTON, J. G.; STRINGER, M. D. The aetiology of gastroschisis. *BJOG*, v. 107, p. 1339-1346, 2000.

DAGONEAU, N.; GOULET, M.; GENEVIÈVE, D. et al. DYNC2H1 mutations cause asphyxiating thoracic dystrophy and short rib-polydactyly syndrome, type III. *Am. J. Hum. Genet.* v.84, p.706–711, 2009.

DAVIDSON, A. P. Neonatal Resuscitation: Improving the Outcome. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* v. 44, p. 191–204, 2014.

DAWES, G. S.; MOTT, J. C.; WIDDICOMBE, J. G.; WYATT, D. G. Changes in the lungs of the new-born lamb. *J. Physiol.* v. 121, p. 114–162, 1953.

DOEBELI, A.; MICHEL, E.; BETTSCHART, R.; HARTNACK, S.; REICHLER, I. M. Apgar score after induction of anesthesia for canine cesarean section with alfaxalone versus propofol. *Theriogenology*, v. 80, p. 850–854, 2013.

DOWNEY, L. Gastroschisis and Omphalocele. In: AGLIO, L.; URMAN, R. *Anesthesiology*. Cham: Springer. 2017. p. 4015-420.

DUONG, A.; STEINMAUS, C.; MC-HALE, C. M.; VAUGHAN, C. P.; ZHANG, L. Reproductive and developmental toxicity of formaldehyde: a systematic review. *Mutat. Res.* v. 728, p.118-138, 2011.

ERSDAL, H. L.; LINDE, J.; MDUMA, E.; AUESTAD, B.; PERLMAN, J. Neonatal outcome following cord clamping after onset of spontaneous respiration. *Pediatrics*, v. 134, n.2, p. 265-272, 2014.

FALCONER, D. S.; MACKAY, T. F. C. *Introduction to quantitative genetics*. 4a ed. Harlow: Longman Group Limited, 1996.

FUJITA, A.; TSUBOI, M.; UCHIDA, K.; NISHIMURA, R. Complex malformations of the urogenital tract in a female dog: Gartner duct cyst, ipsilateral renal agenesis, and ipsilateral hydrometra. *Jpn. J. Vet. Res.* v.64, p.147-152, 2016.

GARDINER, H. M. Response of the fetal heart to changes in load: From hyperplasia to heart failure. *Heart*, v.91, p. 871-873, 2005.

GILL, M. A. *Perinatal and late neonatal mortality in the dog*. 2001. 190f. PhD Thesis - University of Sydney, New South Wales, Australia.

GOUGH, A.; THOMAS, A. *Breed predispositions to disease in dog and cats*. 2th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2011, p. 1-3.

GOVINDARAJ, V.; JOSEPH, J.; NAGAMALLI KUMAR, B.; SOMAN, R. Isolated left-sided pulmonary artery agenesis with left lung hypoplasia: A report of two cases. *J. Postgrad. Med.* v. 63, n.4, p.262–264, 2017.

GREENE, C. E.; VANDEVELDE, M.; BRAUND, K. Lissencephaly in two Lhasa Apso dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* v.169, p. 405–410, 1976.

GRISEN, G. Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies. *Early Hum. Dev.* v. 81, p. 423-428, 2005.

GROPPETTI D, PECILE A, DEL CARRO AP, COPLEY K, MINERO M, CREMONESI F. Evaluation of newborn canine viability by means of umbilical vein lactate measurement, apgar score and uterine tocodynamometry. *Theriogenology*, v.74, n.7, p.1187-1196, 2010.

HIGGINS, A.; NICHOLAS, F. W. The breeding of pedigree dogs – time for strong leadership. *Vet. J.* v. 178, p. 157-158, 2008.

HOSKINS, J. D. *Veterinary pediatrics: dogs and cats from birth to six months*. 3th ed. Philadelphia: Saunders, 2001, p.371-395.

HUTCHON, D. J. R. Early versus delayed cord clamping at birth; in sickness and in health. *Fetal Matern. Med. Rev.* p. 1-9, 2013.

INDREBØ, A.; TRANGERUD, C.; MOE, L. Canine neonatal mortality in four large breeds. *Acta Vet. Scand.* v.49, (Suppl 1), p. 1-5, 2007.

JAMKHANDI, P. G.; CHINTAWAR, K. D.; CHANDAK, P. G. Teratogenicity: a mechanism based short review on common teratogenic agents. *Asian Pac. J. Trop. Dis.* v. 4, n. 6, p. 421-432, 2014.

KHATERIA, A. C.; LAKSHMINRUSIMHA, S.; RABE, H.; MCADAMS, R.; MERCER, J. S. Placental transfusion: a review. *J. Perinatol.* v.37, p. 105-111, 2017.

KONDE, A. M.; GITAU, G. K.; KIPTOON, J.; GAKUYA, D. Puppy morbidity and mortality among breeding kennels in Nairobi, Kenya. *J. J. Vet. Sci. Res.* v.1, n.4, p. 1-7, 2015.

LAKSHMINRUSIMHA, S.; SWARTZ, D. D.; GUGINO, S. F.; MA, C.; WYNN, K. A.; RYAN, R. M.; RUSSELL, J. A.; STEINHORN, R. H. Oxygen concentration and pulmonary hemodynamics in newborn lambs with pulmonary hypertension. *Pediatr. Res.* v. 66, n. 5, p. 539–544, 2009.

LAMM, C. G.; NJAA, B. L. Clinical approach to abortion, stillbirth, and neonatal death in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* v. 42, p. 501-513, 2012.

LANSKY, S.; FRICHE, A. A. L.; SILVA, A. A. M.; CAMPOS, D.; BITTENCOURT, S. D. A.; CARVALHO, M. L.; FRIAS, P. G.; CAVALCANTE, R. S.; CUNHA, A. J. L. A. Pesquisa Nascer do Brasil: Perfil da mortalidade neonatal e avaliação da assistência à gestante e ao recém-nascido. Pesquisa Nascer no Brasil. *Cad. Saude Publica.* v. 30, p. 192-207, 2014.

LEIPOLD, H. W. Nature and causes of congenital defects of dogs. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* v.8, p.47 – 78, 1978.

LE VAILLANT, C.; BENETEAU, C.; CHAN-LECONTE, N.; DAVID, A.; RITEAU, A. S. Beckwith-Wiedemann syndrome: What do you search in prenatal diagnosis? About 14 cases. *Gyneco.l Obstet. Fertil.* v.43, n.11, p.705-11, 2015.

LINDERKAMP, O.; NELLE, M.; KRAUS, M.; ZILOW, E. P. The effect of early and late cord-clamping on blood viscosity and other hemorheological parameters in full-term neonates. *Acta Paediatr.* v.81, p. 745-750, 1992.

LO, P.Y.; WU, H. D.; HSIEH, O. F.; HU, K. C.; LIN, C. H. Congenital unilateral pulmonary artery anomaly resulting in pulmonary hypoplasia in a 3-year-old adult cat. *J. Small Anim. Pract.* v.59, n.1, p.59, 2018.

LOURENÇO, M. L. G. Cuidados com neonatos e filhotes. In: JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; DE ANDRADE NETO, J. P. *Tratado de medicina interna de cães e gatos*. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2015.

LOURENÇO, M. L. G.; MACHADO, L. H. A. Características do período de transição fetal-neonatal e particularidades fisiológicas do neonato canino. *Rev. bras. reprod. anim.* v. 37, n. 4, p. 303-308, 2013.

LÚCIO, C. F.; SILVA, L. C.; RODRIGUES, J. A.; VEIGA, G. A.; VANNUCCHI, C. I. Acid–base changes in canine neonates following normal birth or dystocia. *Reprod. Domest. Anim.* v.44, p.208-210, 2009.

MCDONALD, S. J.; MIDDLETON, P.; DOWSWELL, T.; MORRIS, P. S. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes (Review). *Evid. Based. Child. Health.* v. 9, n.3, p.303-397, 2014.

MERCER, J. S. Neonatal transitional physiology: A new paradigm. *Journal of Perinatology and Neonatal Nursing.* v. 15, n.4, p.56-75, 2001.

MEYER, M. P.; MILDENHALL, L. Delayed cord clamping and blood flow in the superior vena cava in preterm infants: an observational study. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal.* v. 97, n. 6, p. 484–486, 2012.

MILANI, C.; CORRÒ, M.; DRIGO, M.; ROTA, A. Antimicrobial resistance in bacteria from breeding dogs housed in kennels with differing neonatal mortality and use of antibiotics. *Theriogenology*, v. 78, p. 1321–1328, 2012.

MONTENEGRO, C. A. B.; REZENDE FILHO, J. *Obstetrícia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010, p. 70.

MOON, P. F.; ERB, H. N.; LUDDERS, J. W.; GLEED, R. D.; PASCOE, P. J. Perioperative risk factors for puppies delivered by cesarean section in the United States and Canada. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* v. 36, p. 359-368, 2000.

MOON, P. F.; MASSAT, B. J.; PASCOE, P. J. Neonatal critical care. *Clinical Theriogenology*, v. 31, n.2, p. 343-367, 2001.

MORON, A. F. *Medicina fetal na prática obstétrica*. 1 ed. São Paulo, SP: Santos editora, 2013, p. 220.

MÜNNICH, A. The pathological newborn in small animals: The neonate is not a small adult. *Vet. Res. Commun.* v. 32, p. 81-85, 2008.

MÜNNICH, A.; KÜCHENMEISTER, U. Causes, diagnosis and therapy of common diseases in neonatal puppies in the first days of life: Cornerstones of practical approach. *Reprod. Domest. Anim.*, v. 49, (Suppl 2), p. 64–74, 2014.

NEVILL, E.; MEYER, M. P. Effect of delayed cord clamping (DCC) on breathing and transition at birth in very preterm infants. *Early Hum. Dev.* v.91, n.7, p. 407-411, 2015.

NIELEN, A. L. J.; VAN DER GAAG, I.; KNOL, B. W.; SCHUKKEN, Y. H. Investigation of mortality and pathological changes in a 14-month birth cohort of boxer puppies. *Vet. Rec.* v. 142, p. 602-606, 1998.

PALMER, J. E. Neonatal foal resuscitation. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* v. 23, p. 159–182, 2007.

PANDYA, K. A.; KOGA, H.; OKAWADA, M.; CORAN, A. G.; YAMATAKA, A.; TEITELBAUM, D. H. Vaginal anomalies and atresia associated with imperforate anus: Diagnosis and surgical management. *J. Pediatr. Surg.* v. 50, p.431–437, 2015.

PEKIN, A. T.; KERIMOĞLU, O. S.; YILMAZ, S. A.; KEBAPCILAR, A. G.; BAKBAK, B. G.; ÇELİK, Ç. Pentalogy of Cantrell accompanied by scoliosis and pes equinovarus deformity at 12 weeks gestation. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* v. XLII, n. 3. p. 392-394, 2014.

PETERSON, M. E.; KUTZLER, M. A. *Small Animal Pediatrics*. 1th ed. Saint Louis: Elsevier, 2011. p.4.

PHILIP, A. G.; YEE, A. B.; ROSADO, H.; SURTI, N.; TSAMTSOURIS, U. M.; INGALL, D. A transfusão placentária como fenômeno intra-uterino em partos complicados pela angústia fetal. *BMJ.* v. 2, p. 11-13, 1969.

POLGLASE, G. R.; MILLER, S. L.; BARTON, S. K.; KLUCKOW, M.; GILL, A. W.; HOOPER, S. B.; TOLCOS, M. Respiratory support for premature neonates in the delivery room: Effects on cardiovascular function and the development of brain injury. *Pediatr. Res.* v. 75, p. 682-688, 2014.

POTKAY, S.; BACHER, J. D. Morbidity and mortality in a closed fox hound breeding colony. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* v.27, p.78–84, 1977.

PRATS, A.; DUMON, C.; GARCIA, F.; MARTÍ, S.; COLL, V. *Neonatologia y pediatria*. 1. ed. Buenos Aires: Inter-médica, 2004.

RABE, H.; DIAZ-ROSSELLO, J.L.; DULEY, L.; DOWSWELL, T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst. Rev.* v. 8, n. CD003248, p. 1-84, 2012.

RAHAL, S. C.; VICENTE, C. S.; MORTARI, A. C.; MAMPRIM, M. J.; CAPORALLI, E. H. G. Rectovaginal fistula with anal atresia in 5 dogs. *Can. Vet. J.* v. 48, n. 8, p.827–830, 2007.

RIZK, F.; SALAMEH, P.; HAMADÉ, A. Congenital anomalies: Prevalence and risk factors. *HRPUB*, v.2, p.58–63, 2014.

SCHOENEBECK, J. J.; OSTRANDER, E. A. Insights into morphology and disease from the dog genome project. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* v. 30, p.535–560, 2014.

SILVA, L. C. G.; LÚCIO, C. F.; RODRIGUES, J. A.; VEIGA, G. A.; VANNUCCHI, C. I. Neonatal clinical evaluation, blood gas and radiographic assessment after normal birth, vaginal dystocia or caesarean in dogs. *Reprod. Domest. Anim.* v.44, n. 2, p.160-163, 2009.

SKOLNICK, A. A. Apgar quartet plays perinatologist's instruments. *JAMA*. v. 276, n. 24, p. 1939–1940, 1996.

SORRIBAS, C. E. *Atlas de neonatologia e pediatria em cães*. São Paulo: MedVet, 2013, p. 164, 168, 349-350.

SUNAM, G. CERAN, S. Pulmonary artery agenesis and lung hypoplasia. *Eur. J. Gen. Med.* v.6, p.265-267, 2009.

THOMAS, E. G.; HIGGINS, C.; WESTGATE, M.; LIN, A. E.; ANDERKA, M.; HOLMES, L. B. Malformations surveillance: Comparison between findings at birth and age 1 year. *Birth Defects Res.* v.110, p. 142-147, 2018.

TIDHOLM, A. Retrospective study of congenital heart defects in 151 dogs. *J. Small Anim. Pract.* v. 38, p. 94-98, 1997.

TRAAS A. M. Resuscitation of canine and feline neonates. *Theriogenology*, v. 70, p. 343–348, 2008.

UWINS, C.; HUTCHON, D. J. R. Delayed umbilical cord clamping after childbirth: potential benefits to baby's health. *Pediatric Health Med. Ther.* v. 5, p. 161–171, 2014.

VAN DER WEYDEN, G. C.; TAVERNE, M. A.; DIELEMAN, S. J.; WURTH, Y.; BEAVERS, M. M.; VAN OORD, H. A. Physiological aspects of pregnancy and parturition in dogs. *Reprod. Suppl.* v. 39, p. 211–224, 1989.

VAN RHEENEN, P.; GRUSCHKE, S.; BRABIN, B. J. Delayed umbilical cord clamping for reducing anaemia in LBW infants--implications for developing countries. *Ann. Trop. Paediatr.* v. 26, p. 157-167, 2006.

VANNUCCI, R. C. Hypoxic-ischemic encephalopathy. *Amer. J. Perinatol.* v. 17, n.3, p. 113-120, 2000.

VANNUCCHI, C. I.; LOURENÇO, M. L. G. Neonatologia. In: CRIVELLENTI, L. Z.; BORIN-CRIVELLENTI, S. *Casos de rotina em medicina veterinária de pequenos animais*. 3 ed. São Paulo, SP: Medvet, 2015.

VANNUCCHI, C. I.; SILVA, L. C. G.; LÚCIO, C. F.; REGAZZI, F. M.; VEIGA, G. A. L.; ANGRIMANI, D. S. Prenatal and Neonatal Adaptations with a Focus on the Respiratory System. *Reprod. Domest. Anim.* v.47, p. 177–181, 2012.

VASSALO, F. G.; SIMÕES, C. R. B.; SUDANO, M. J.; PRESTES, N. C.; LOPES, M. D.; CHIACCHIO, S. B.; LOURENÇO, M. L. G. Topics in the routine assessment of newborn puppy viability. *Top. Companion Anim. Med.* v. 30, p. 16-21, 2015.

VERONESI, M. C.; PANZANI, S.; FAUSTINI, M.; ROTA, A. An Apgar scoring system for routine assessment of newborn puppy viability and short-term survival prognosis. *Theriogenology*, v. 72. p. 401–407, 2009.

VIANNA, M. L.; TOBIAS, K. M. Atresia ani in the dog: A retrospective study. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* v. 41, p.317–322, 2005.

VILAR, J. M.; BATISTA, M.; PÉREZ, R.; ZAGORSKAIA, A.; JOUANISSON, E.; DIAZ-BETRANA, L.; ROSALE, S. Comparison of 3 anesthetic protocols for the elective cesarean-section in the dog: Effects on the bitch and the newborn puppies. *Anim .Reprod. Sci.* v. 190, p. 53-62, 2018.

VRIES, J.; YNTEMA, J. L.; VAN DIE, C. E.; CRAMA, N.; CORNELISSEN, E. A. M.; HAMEL, B. C. J. Jeune syndrome: description of 13 cases and a proposal for follow-up protocol. *Eur. J. Pediatr.* Berlim, v.169, n.1, p.77-88, 2010.

WAMMES, J. C. S.; FILADELPHO, A. L.; BIRCK, A. J.; PERES, J. A.; PINTO E SILVA, J. R. C.; GUAZZELLI FILHO, J.; BARCELOS, R. P. Anencefalia, macroglossia e fenda labial em cão: relato de caso. *Rev. Cient. Eletrônica Med. Vet.* v. 21, n.1, p.1–8, 2013.

WIBERG, N.; KALLÉN, K; OLOFSSON, P. Delayed umbilical cord clamping at birth has effects on arterial and venous blood gases and lactate concentrations. *BJOG.* v. 115, p. 697–703, 2008.

ZONE, M. A.; WANKE, M. M. Diagnosis of canine fetal health by ultrasonography. *Reprod. Suppl.* v. 57, p. 215–219, 2001.

YAO, A. J.; LIND, J. Blood flow in the umbilical vessels during the third stage of labor. *Biology of the Neonate.* v. 25, p. 186-193, 1974.

APÊNDICE

Seção 1



Figura 1. Clampeamento do cordão umbilical em neonato canino.

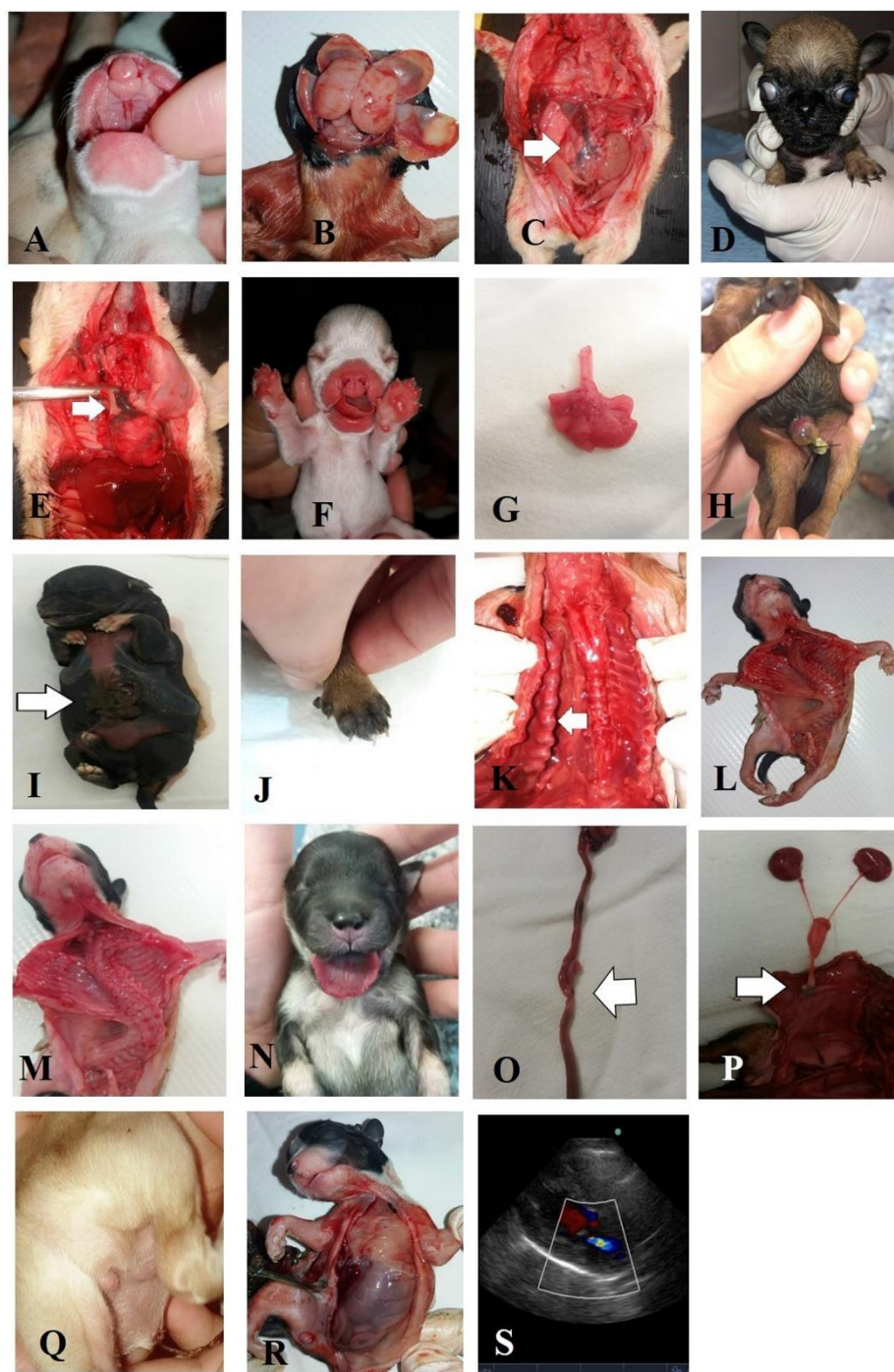
Serviço de Reprodução de Pequenos Animais do Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária da FMVZ – Unesp, Câmpus Botucatu, São Paulo, Brasil.



Figura 2. Não clampeamento do cordão umbilical. A= Retirada do neonato com o cordão intacto juntamente com a placenta. Nota-se o cordão umbilical preenchido com sangue. B= Nota-se o cordão esbranquiçado após as avaliações, demonstrando a transferência de sangue.

Serviço de Reprodução de Pequenos Animais do Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária da FMVZ – Unesp, Câmpus Botucatu, São Paulo, Brasil.

Seção 2



A= Fenda palatina; B= Lissencefalia; C= Agenesia renal unilateral; D= Hidrocefalia; E=Hipoplasia de costelas; F= Lábio leporino; G= Hipoplasia de pulmão; H= Onfalocele; I= Gastrosquise; J= Polidactilia; K= Duplicação do gradil costal direito; L= Equinovaro; M= Escoliose; N= Macroglossia; O= Aplasia segmentar do intestino; P= Persistência de úraco; Q= Atresia anal e vaginal; R= Agenesia muscular abdominal; S= Displasia valvar mitral.

Figura 1. Malformações em neonatos caninos.

Serviço de Reprodução de Pequenos Animais do Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária da FMVZ – Unesp, Câmpus Botucatu, São Paulo, Brasil.