

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**DOENÇA ÓSSEA METABÓLICA EM PRIMATAS DO NOVO MUNDO  
MANTIDOS EM CATIVEIRO**

**Autor: Thaís Tosetto Santin**

**PORTO ALEGRE**

**2015/2**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**DOENÇA ÓSSEA METABÓLICA EM PRIMATAS DO NOVO MUNDO  
MANTIDOS EM CATIVEIRO**

**Autor: Thaís Tosetto Santin**

**Trabalho apresentado à Faculdade de  
Veterinária como requisito parcial  
para a obtenção da graduação em  
Medicina Veterinária**

**Orientador: Alan Gomes Pöppl**

**Coorientador: Gisele Guiomara Stein**

**PORTO ALEGRE**

**2015/2**

## LISTA DE SÍMBOLOS, UNIDADES E ABREVIATURAS

ALT	Alanina Aminotranferase
AST	Aspartato Aminotransferase
Ca	Cálcio
DMO	Doença Metabólica dos Ossos
FA	Fosfatase Alcalina
P	Fósforo
g	Gramma
g/dL	Gramas por Decilitro
IM	Intramuscular
IV	Intravenosa
mg/kg	Miligramas por Quilograma
nm	Nanômetro
PNM	Primatas do Novo Mundo
%	Porcento
PTH	Paratormônio
UVB	Radiação Ultravioleta B
SC	Subcutânea
UI	Unidades Internacionais
U/L	Unidades por Litro
VO	Via Oral

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Classificação dos Primatas.....	10
Figura 2 -	Representação da formação da pré-vitamina D3 na pele a partir da exposição solar.....	17
Figura 3 -	Conversão da vitamina D3 à sua forma ativa.....	17
Figura 4 -	Controle Endócrino na Hipocalcemia.....	21
Figura 5 -	<i>Callithrix jacchus</i> com perda dental.....	24
Figura 6 -	Indução de anestesia em paciente <i>C. Jacchus</i> .....	30
Figura 7 -	Paciente <i>C. Jacchus</i> sendo anestesiado com gás isoflurano.....	30
Figura 8 -	Exame clínico após anestesia com isoflurano.....	31
Figura 9 -	Coleta sanguínea da veia femoral de <i>C. Jacchus</i> .....	31
Figura 10 -	Exame radiográfico mostrando acometimento ósseo (1).....	34
Figura 11 -	Exame radiográfico mostrando acometimento ósseo (2).....	35
Figura 12 -	Exame radiográfico mostrando acometimento ósseo (3).....	35

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Comportamento alimentar dos primatas neotropicais de vida livre.....	13
Tabela 2 -	Ações biológicas dos hormônios reguladores da homeostase do cálcio e do fósforo.....	21
Tabela 3 -	Valores de referência obtidos para <i>Callithrix penicillata</i> em seu habitat natural.....	22
Tabela 4 -	Dieta alimentar para Família Callithrichidae mantida em cativeiro.....	28
Tabela 5 -	Resultados dos exames sanguíneos (hemograma e bioquímicos) realizados nos pacientes saguis ( <i>Callithrix sp.</i> ), na Clínica Veterinária Pet Fauna.....	36

## RESUMO

O crescente aumento do interesse e da aquisição de animais silvestres e exóticos por parte da população, para serem criados como pets, elevou a casuística desses animais em clínicas veterinárias, e com frequência estas visitas envolvem problemas de fundo alimentar. Dentre os casos diagnosticados em primatas, especialmente em animais do gênero *Callithrix* (saguís), está presente a doença metabólica dos ossos. A etiologia dessa enfermidade está relacionada à falta de conhecimento a respeito do manejo adequado desses animais. Doenças secundárias como o Hiperparatireoidismo secundário nutricional são favorecidas e ocorrem devido a um desequilíbrio de minerais (Ca/P), deficiência de vitamina D e a não exposição à luz solar direta. O presente trabalho tem por objetivo avaliar uma série de casos de hiperparatireoidismo secundário nutricional em saguís atendidos na Clínica Veterinária Pet Fauna. De 36 pacientes primatas do gênero *Callithrix* atendidos ao longo de cinco anos na Clínica Veterinária Pet Fauna, dez apresentaram sintomatologia compatível com doença metabólica dos ossos, sendo que todos os pacientes que realizaram radiografia apresentaram alterações ósseas e todos os pacientes que realizaram exames bioquímicos apresentaram valores da enzima Fosfatase Alcalina acima dos valores de referência para a espécie. Por isso, é de suma importância que os proprietários sejam instruídos a respeito da nutrição e do manejo adequado desses animais, de forma a prevenir a ocorrência dessa doença.

**PALAVRAS-CHAVE:** Primatas, *Callithrix*, Doença Metabólica dos Ossos, Hiperparatireoidismo Secundário Nutricional

## **ABSTRACT**

*The growing interest of the population in wild and exotic animals has increased the worldwide frequency of these animals' attendance in veterinary clinics and often these visits involve nutritional problems. The metabolic bone diseases figure among the most prevalent disorders diagnosed in primates, especially in animals from the *Callithrix* genus (marmoset). The etiology of these diseases is strongly associated to a lack of knowledge from the owners in the proper management of these animals. Secondary diseases such as nutritional secondary hyperparathyroidism are becoming more and more common and are due to an imbalance of minerals (Ca / P), vitamin D deficiency and insufficient exposure to direct sunlight. This paper describes the mentioned disease taking into account the metabolism of Ca / P and vitamin D, and also emphasizes the importance of nutritional issue and sunlight to the etiology of this disease. Among the thirty-six patients from the *Callithrix* genus that were seen over five years in Clinical Veterinary Pet Fauna, ten had symptoms related to metabolic bone disease. All the patients that underwent radiographic examinations showed bone changes as well as all the ones that underwent biochemical tests presented abnormal alkaline phosphatase levels for the species. Therefore, it is very important to correctly educate the owners about nutrition and the proper management of these animals in order to prevent the occurrence of this disease.*

**KEY WORDS:** *Primates, Callithrix, Metabolic Bone Disease, Hyperparathyroidism Secondary Nutrition*

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>09</b>
<b>1.1</b>	<b>Classificação dos Primatas (Primatas do Novo Mundo).....</b>	<b>09</b>
<b>1.2</b>	<b>Situação dos Primatas Neotropicais.....</b>	<b>09</b>
<b>2</b>	<b>PRIMATAS DO NOVO MUNDO .....</b>	<b>12</b>
<b>2.1</b>	<b>Família <i>Callithrichidae</i>.....</b>	<b>12</b>
<b>2.2</b>	<b>Comportamento e Nutrição em Vida Livre de Calitriquídeos.....</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>FISIOLOGIA DOS PRIMATAS.....</b>	<b>15</b>
<b>3.1</b>	<b>Fisiologia e Metabolismo da Vitamina D.....</b>	<b>15</b>
<b>3.2</b>	<b>Importância da Luz Solar.....</b>	<b>18</b>
<b>4</b>	<b>DOENÇA METABÓLICA DOS ÓSSOS EM PRIMATAS.....</b>	<b>19</b>
<b>4.1</b>	<b>Sistema Endócrino.....</b>	<b>19</b>
<b>4.1.1</b>	<b>Importância do Cálcio e do Fósforo.....</b>	<b>19</b>
<b>4.1.2</b>	<b>Metabolismo da Relação Cálcio e Fósforo.....</b>	<b>20</b>
<b>4.2</b>	<b>Epidemiologia.....</b>	<b>22</b>
<b>4.3</b>	<b>Etiologia.....</b>	<b>23</b>
<b>4.4</b>	<b>Sinais clínicos.....</b>	<b>24</b>
<b>4.5</b>	<b>Diagnóstico.....</b>	<b>25</b>
<b>4.6</b>	<b>Tratamento.....</b>	<b>26</b>
<b>4.6.1</b>	<b>Nutrição.....</b>	<b>27</b>
<b>5</b>	<b>RELATO DE CASOS CLÍNICOS.....</b>	<b>29</b>
<b>5.1</b>	<b>Justificativa.....</b>	<b>29</b>
<b>5.2</b>	<b>Materiais e métodos.....</b>	<b>29</b>
<b>5.3</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>32</b>
<b>5.3.1</b>	<b>Anamnese.....</b>	<b>32</b>
<b>5.3.2</b>	<b>Exame Físico.....</b>	<b>32</b>
<b>5.3.3</b>	<b>Achados Radiográficos.....</b>	<b>32</b>
<b>5.3.4</b>	<b>Achados Laboratoriais.....</b>	<b>33</b>
<b>5.4</b>	<b>Discussão.....</b>	<b>37</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>40</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>41</b>



# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Classificação dos primatas (Primatas do Novo Mundo)

Os Primatas são mamíferos que compreendem a Ordem *Primates*, na qual estão inseridos além dos seres humanos, os macacos do Velho e do Novo Mundo. Atualmente, são contabilizadas 128 espécies, sendo 51 pertencentes ao Novo Mundo (América) e 77 ao Velho Mundo (Ásia e África). Os primatas do Velho Mundo pertencem à infra-ordem *Catarrhini* (*kata* = inferior; *rhini* = nariz), já os macacos do Novo Mundo pertencem à infra-ordem *Platyrrhini* (*platy* = largo; *rhini* = nariz) e vivem exclusivamente no continente americano (ANDRADE, 2006).

Os Primatas do Novo Mundo (PNM) distinguem-se dos do Velho Mundo por inúmeras características físicas desde o septo nasal à dentição, mas, basicamente, os do Novo Mundo apresentam menor porte e alguns grupos apresentam cauda preênsil. São exclusivamente arborícolas, geralmente habitam áreas de florestas e pouco descem ao solo, visto que encontram em abundância, água e alimentos nas copas das árvores (ANDRADE, 2006).

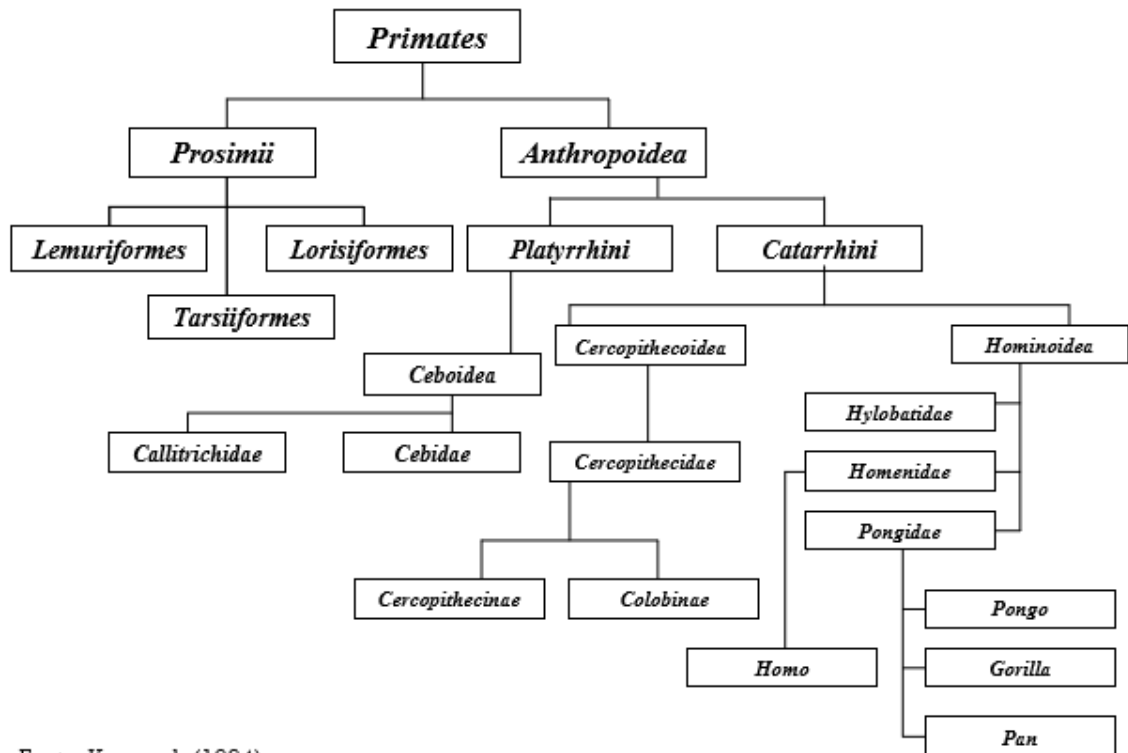
Antigamente os primatas neotropicais (Novo Mundo) eram divididos em duas grandes famílias: *Callitrichidae* e *Cebidae*, além do gênero monoespecífico (*Callimico*) que apresenta características intermediárias às outras duas famílias. Recentemente, trabalhos que se utilizaram de estudos filogenéticos e moleculares, fizeram ajustes na sistemática desse grupo, sendo que alguns pesquisadores colocaram os *Platyrrhini* como possuindo cinco famílias (*Callitrichidae*, *Cebidae*, *Aotidae*, *Pitheciidae* e *Atelidae*) e 18 gêneros (*Cebuella*, *Mico*, *Callithrix*, *Saguinus*, *Leontopithecus*, *Callimico*, *Saimiri*, *Cebus*, *Aotus*, *Callicebus*, *Pithecia*, *Chiropotes*, *Cacajao*, *Alouata*, *Ateles*, *Lagothrix*, *Oreona*, e *Brachyteles*), com 110 espécies e 205 subespécies (VERONA; PISSINATI, 2014). A figura 1 ilustra a taxonomia dos primatas.

## 1.2 Situação dos primatas neotropicais

Na década de 1920, tanto no Brasil como no resto do mundo, ocorreu o estabelecimento das primeiras colônias de primatas não humanos, visto sua abundante

população selvagem, sua adaptabilidade ao cativeiro e sua semelhança com os humanos (ANDRADE, 2006).

Figura 1 - Classificação dos Primatas (ANDRADE, 2006).



Fonte: Kavanagh (1984).

Entre 1956 e 1971, as pesquisas biomédicas utilizando primatas não humanos como modelos experimentais aumentaram expressivamente, e com isso, aumentou a demanda da criação em cativeiro para essa finalidade. A partir disso, a população selvagem entrou em declínio e foi necessário criar restrições à caça e a exportação, e incrementar atividades conservacionistas (ANDRADE, 2006).

Desde o século passado, o bem-estar dos primatas em cativeiro tem melhorado substancialmente como resultado de avanços na pesquisa tanto de dietas balanceadas, como de fatores e condições ambientais mais adequadas, visto que as doenças metabólicas, como as causadas por uma nutrição inadequada, podem causar sérios danos aos tecidos ósseos (FARREL *et al.*, 2015).

Parques zoológicos modernos se especializam nos cuidados para tornar os recintos desses animais mais apropriados, com o intuito de proporcionar um ambiente saudável e estimulante para a vida dos primatas em cativeiro, já que em relação aos animais de vida livre,

esses possuem restrições no que diz respeito ao comportamento e à escolha da alimentação (REES, 2011).

Antigamente, os parques zoológicos eram essencialmente lugares para atração humana e não havia preocupação quanto aos cuidados adequados para os animais que estavam alojados. Somando-se a isso, a profunda falta de conhecimento e de pesquisas no que se refere a nutrição correta desses animais, provavelmente levaram ao óbito precoce e à uma maior prevalência de determinadas doenças que não ocorreriam em estado selvagem. Dentre essas doenças, incluem-se uma variedade de doenças ósseas metabólicas (FARREL *et al.*, 2015; PLIMMER, 1910).

Pequenos primatas como macacos-prego e saguis tiveram sua popularidade aumentada como animais de estimação nas décadas de 1950 e 1960 (TURNER, 1984). Os micos e os saguis (Calitriquídeos) são pequenos primatas da região central da América do Sul. Devido o seu pequeno porte e sua aparência antropomórfica, muitas pessoas estão interessadas em adquirir esses pequenos primatas como animais de estimação (WISSMAN, 2014 ).

Esse apelo tem gerado um aumento da casuística desses animais na Clínica Veterinária em decorrência de doenças causadas por falta de manejo adequado e por desconhecimento sobre a correta nutrição desses primatas. Severas deficiências nutricionais levam esses animais a um quadro de doença óssea metabólica em virtude de uma osteodistrofia fibrosa associada ao hiperparatireoidismo secundário nutricional.

## 2 PRIMATAS DO NOVO MUNDO

### 2.1 Família *Callithrichidae*

Todos os primatas neotropicais possuem hábitos arborícolas e sua ampla distribuição geográfica ocorreu devido a diversas especializações desenvolvidas no decorrer de uma extensa convivência com o meio ambiente, na qual mecanismos fisiológicos e anatômicos tiveram que se adaptar para suprir suas necessidades, dentre elas, a disponibilidade de alimentos (KINDLOVITS; KINDLOVITS, 2009).

Também conhecidos como micos, os primatas do gênero *Callithrix*, pertencem a família *Callithrichidae*, e distinguem-se dos demais primatas por apresentarem uma série de diferenças morfológicas e anatômicas como por exemplo garras ao invés de unhas (HERSHKOVITS, 1977; PUPE, 2010). Isto ocorre diferentemente dos outros primatas que através da evolução trocaram garras por unhas, devido ao modo de vida dos Calitriquídeos, sendo que suas garras facilitam a procura de insetos nas frestas de árvores (KINDLOVITS; KINDLOVITS, 2009)

Apresentam hábito diurno e são animais de pequeno porte, pesando em média 300 a 450g quando atingem a idade adulta. Suas características morfológicas como a presença ou ausência de tufos auriculares e coloração da pelagem varia dentro gênero *Callithrix* (HERSHKOVITS, 1977), o qual apresenta seis espécies endêmicas no Brasil: *Callithrix aurita*, *Callithrix flaviceps*, *Callithrix geoffroyii*, *Callithrix jacchus*, *Callithrix kuhlii*, *Callithrix penicillata* (PUPE, 2010).

Quanto à alimentação dos primatas neotropicais, características anatômicas como as diferenças dentárias são umas das mais relevantes. O número de dentes difere entre os animais que possuem hábitos alimentares distintos, como por exemplo, àqueles adaptados a uma alimentação mais insetívora ou àqueles mais vegetarianos. Os primatas da família *Callithrichidae* são mais insetívoros e gumívoros, e, como essa alimentação não requer muita mastigação com os dentes molares, dos quais apresentam apenas dois. Já os primatas vegetarianos (*Cebidae* e *Atelidae*) possuem três molares em virtude dessa dentição ser fundamental para a trituração das fibras vegetais (KLINDOVITS; KINDLOVITS, 2009).

É possível notar, também, nos gêneros *Callithrix* e *Cebuella* que os incisivos superiores são estreitos e compridos para facilitar a perfuração do tronco de árvores gumíferas. Em relação ao sistema digestório, os primatas onívoros e insetívoros não precisam de um intestino muito comprido, isso porque as proteínas tem processamento mais fácil em

relação a outras substâncias como celulose e amido, sendo assim, primatas herbívoros necessitam uma maior área de extensão do aparelho digestivo para facilitar a ação bacteriana sobre as fibras vegetais (KLINDOVITS; KINDLOVITS, 2009).

## 2.2 Comportamento e nutrição em vida livre de Calitriquídeos

Os Calitriquídeos exploram os recursos alimentares de modo bastante generalista, e com isso, muitas vezes são denominados otimizadores de energia (RYLANDS *et al.*, 1993). Eles são os primatas onívoros mais oportunistas dentre os primatas não humanos (WISSMAN, 2014).

A maioria das espécies pode consumir gomas e sucos doces produzidos por árvores específicas, podendo arrancar, roer e mastigar cascas e galhos também. A goma e os sucos doces suprem uma exigência nutricional que nem sempre é possível encontrar em outros alimentos disponíveis. Os sagüis são considerados gumívoros e os micos são gumívoros sazonais, sendo que o sagüi comum (*Callithrix jacchus*) consome mais goma na natureza do que qualquer outro do mesmo gênero, a qual corresponde a 15% de sua dieta (WISSMAN, 2014).

Em vida livre, a maioria dos Calitriquídeos alimentam-se de frutas, de uma alta porcentagem de insetos, pequenos vertebrados, ovos, néctar, flores, outros tipos de sementes, brotos, aproximadamente 15% de gomas e exsudatos vegetais (os quais são constituídos de altos níveis de cálcio e proteína bruta). Além disso, esses primatas podem consumir quaisquer coisas consideradas comestíveis, como matérias vegetais, grilos, ratos, pássaros, lagartos, sapos, etc. (WISSMAN, 2014). Na tabela 1 é possível verificar o comportamento nutricional de primatas neotropicais em vida livre.

Tabela 1 - Comportamento alimentar dos primatas neotropicais de vida livre.

	Herbívoro	Frugívoro	Insetívoro	Carnívoro
<i>Callitrichidae</i>				
<i>Callimico</i>	(+)	(+)	(+)	(+)
<i>Callithrix (sagüi)</i>	(+)(+)	(+)(+)	(+)(+)(+)	(+)(+)
<i>Cebuella (sagüi-leãozinho)</i>	(+)	(+)(+)	(+)(+)(+)	(+)(+)
<i>Leontopithecus (mico-leão)</i>	(+)	(+)(+)	(+)(+)(+)	(+)(+)
<i>Saguinus (mico)</i>	(+)		(+)(+)	(+)(+)

(+) = pouco; (+)(+) = médio; (+)(+)(+) = intenso

Fonte: Adaptado de KLINDOVITS; KINDLOVITS, 2009. p109

### 3 FISILOGIA

#### 3.1 Fisiologia e metabolismo da vitamina D

A fisiologia da vitamina D vem sendo estudada em diversos campos da ciência nas últimas décadas, e com isso, tem-se desvendado importantes aspectos em relação à participação dessa substância na manutenção da integridade metabólica dos organismos animais. A partir de muitos trabalhos, mostrou-se que as ações da vitamina D não estão restritas a regulação do metabolismo ósteo-mineral e do controle das concentrações de cálcio e fósforo no organismo (TEIXEIRA, 2012). A vitamina D é um hormônio essencial que regula diversas funções nos animais vertebrados e confere um efeito de proteção contra diversas doenças, contribuindo para muitos processos fisiológicos no organismo, como crescimento e desenvolvimento de ossos, função neuromuscular, sistema imune e reprodutivo, e também, para a saúde cardiovascular (WATSON; MITCHELL, 2014).

A vitamina D é classificada como uma vitamina lipossolúvel e é considerada um nutriente essencial para a vida dos vertebrados, participando integralmente do metabolismo do cálcio e fósforo e, sendo responsável pela mobilização de células tronco para a formação osteoclastos (responsáveis pela remodelação e mobilização do cálcio a partir do osso) (WATSON; MITCHELL, 2014).

A vitamina D pode ser adquirida de duas formas diferentes: síntese endógena após exposição à luz ultravioleta B (UVB) ou através da ingestão direta e absorção pelo trato gastrointestinal (WEBB; HOLICK, 1988). Por ser uma vitamina lipossolúvel, faz-se necessário uma quantidade de gordura para sua absorção no intestino delgado, que se faz a partir do processo de difusão passiva que atua para auxiliar no transporte ativo de cálcio (CLINE, 2012). As fontes de vitamina D na dieta, podem ser provindas de produtos animais que tenham ingerido ou sintetizado vitamina D ou podem ser originárias de fontes vegetais como, por exemplo, o ergocaciferol. Assim que absorvida, a vitamina D pode ser armazenada em diversos tecidos, incluindo fígado, rins, tecido adiposo, e pequenas quantidades nos pulmões e coração (CLINE, 2012).

Embora muitos animais consigam obter quantidades suficientes de vitamina D a partir de suas dietas, animais como Primatas do Novo Mundo (PNM), alguns répteis e também seres humanos, requerem fontes de luz UVB exógenos para conseguir sintetizar uma quantidade suficiente de vitamina D. Os PNM aparentemente não parecem ter a capacidade de utilizar a vitamina D<sub>2</sub>, encontrada na maioria dos vegetais (HUNT, 1963).

Normalmente animais que precisam de fontes exógenas de vitamina D, são aqueles animais vertebrados que possuem hábitos alimentares onívoros ou insetívoros, cujas dietas naturais não contêm níveis suficientemente adequados para sua manutenção, ou ainda, por não possuírem a capacidade de processar a vitamina que ingerem a partir dos alimentos. Muitos animais tem demonstrado a capacidade de sintetizar vitamina D na pele a partir de uma reação fotobioquímica (HOLICK; TIAN; ALLEN, 1995). Esse método de síntese de vitamina D3 na pele ocorre por um processo de exposição aos raios UVB de radiação num espectro de 290 à 320nm, sendo esse espectro importante para ser levado em consideração no desenvolvimento de protocolos para animais mantidos em cativeiro (HOLICK, 1989).

A atividade da vitamina D está diretamente relacionada ao metabolismo do cálcio e fósforo. A vitamina D2, também chamada de ergocalciferol, é sintetizada pelos vegetais. Já a vitamina D3 ou colecalciferol é produzida na pele dos animais a partir do precursor 7-deidrocolesterol, através de radiação UVB. Sintetizada na pele ou adquirida através da ingestão pelos alimentos, a vitamina é transportada ao fígado onde sofrerá um processo de hidroxilação (25[OH]vitamina D ou calcidiol) e estocagem pelo órgão. Para que essa se transforme em um metabólito ativo (1,25[OH]<sub>2</sub>vitamina D ou calcitriol), ela passará por uma segunda hidroxilação nos rins que será feito por intermédio do paratormônio (CARCIOFI; DE OLIVEIRA, 2014).

Sua forma ativa atuará na homeostase das relações Ca:P, aumentando suas concentrações plasmáticas por meio de maior absorção via intestinal e maior reabsorção pelos rins. Nos intestinos, a vitamina D atua de forma a estimular a síntese e transcrição de uma proteína fundamental para a absorção de Ca, sem a qual esse processo não ocorreria. Dessa forma, faz-se necessárias quantidades suficientes dessa vitamina para que o processo de calcificação e desenvolvimento ósseo não fique comprometido (CARCIOFI; DE OLIVEIRA, 2014).

Nos organismos animais, as reservas de vitamina D podem ser mensuradas a partir da dosagem de 25-(OH)D, embora ainda não haja na literatura veterinária atual, valores estabelecidos como padrão de referência para *Callithrix penicillata* (TEIXEIRA, 2012).

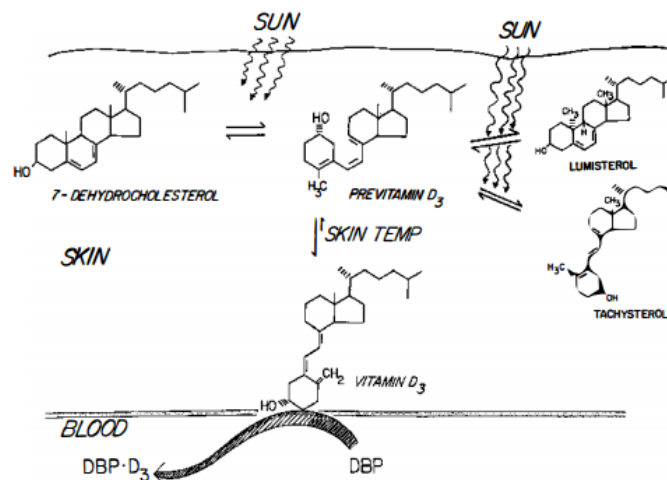
Em virtude da importância da vitamina D e de todas as funções que ela desempenha, é de extrema relevância considerar que todas as espécies de primatas do novo mundo apresentam concentrações superiores dessa vitamina no organismo se comparados à primatas do velho mundo e aos seres humanos (YAMAGUSHI *et al.*, 1986, TEIXEIRA *et al.*, 2010).

Raquitismo e osteomalácia são enfermidades frequentemente diagnosticadas em primatas mantidos em cativeiro (ALLEN *et al.*, 1995) como consequência de uma inadequada



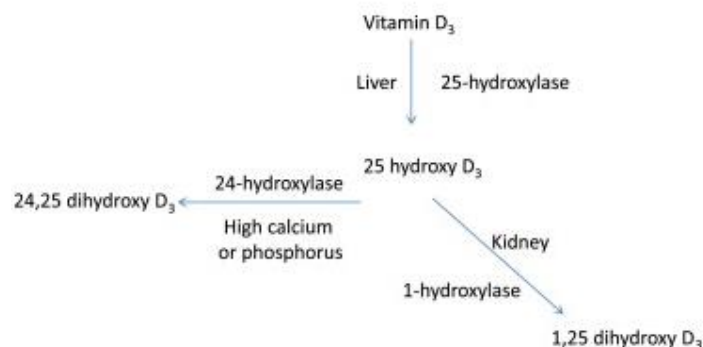
suplementação de vitamina D na dieta, ou ainda quando esses animais não são devidamente expostos ao sol para entrarem em contato com raios UVB, essenciais para a síntese da vitamina D (ULLREY *et al*, 1999).

Figura 2 - Representação da formação da pré-vitamina D3 na pele a partir da exposição solar. A pré-vitamina pode sofrer fotoconversão à lumisterol ou tachisterol, ou ainda, sofrer termo isomerização à Vitamina D3 que será transportada à circulação sanguínea através de uma proteína transportadora (DBP).



Fonte: WEBB; HOLICK, 1988. p 379

Figura 3 - Conversão da vitamina D3 à sua forma ativa. Vitamina D3 é convertida no fígado pela enzima 25-hidroxilase à 25(OH) vitamina D3, e depois convertida à 1,25(OH)2 vitamina D3 ou 24,25(OH)2 vitamina D3 nos rins.



Fonte: CLINE, 2012. p160

### **3.2 Importância da Luz Solar (Radiação Ultravioleta B)**

É fundamental que veterinários e donos de animais exóticos tenham consciência que o fornecimento apropriado de Vitamina D3 através de dieta, exposição aos raios UVB, ou ainda a combinação de ambos, são extremamente necessários para a saúde e bem-estar dos animais criados em cativeiro (WATSON; MITCHELL, 2014).

Devido aos primatas do Novo Mundo não terem a capacidade de usar o ergocalciferol, que é a forma mais abundante de vitamina D na dieta desses animais (ULLREY, 1999), não é incomum surgirem casos de primatas com baixa densidade óssea, osteoporose e fraturas patológicas. Muitas vezes, esses problemas ósseos geram dificuldade para esses animais se alimentarem, e com isso, acabam perdendo peso e condição corporal. Em função disso, muitos zoológicos e instituições suplementam vitamina D3 para Calitriquídeos que são mantidos sem pronta exposição à luz solar (WATSON; MITCHELL, 2014).

A necessidade de uma adequada exposição solar é para que esse hormônio atue efetivamente na manutenção dos ossos e dos demais sistemas metabólicos, e se deve ao fato da necessidade de exposição à radiação UVB na pele do indivíduo para ativar o hormônio a partir de precursores inertes. A exposição insuficiente à luz solar pode comprometer o metabolismo da vitamina D e predispor o animal à hipovitaminose D e conseqüentemente hipocalcemia, hiperparatireoidismo secundário, raquitismo e osteomalácia (TEIXEIRA, 2012)

## 4 DOENÇA ÓSSEA METABÓLICA EM PRIMATAS

Doenças ósseas metabólicas já foram diagnosticadas tanto em seres humanos quanto em primatas não humanos. Além disso, existem relatos da ocorrência em diversas outras espécies de mamíferos, aves, répteis e anfíbios (FOWLER, 1986, HATT; SAINSBURY, 1989).

Uma importante causa de mortalidade em primatas que vivem em cativeiro, especialmente saguis, são as doenças ósseas metabólicas (DOM). Elas caracterizam-se basicamente por osteopenias: osteodistrofia fibrosa, osteomalácia e raquitismo (FOWLER, 1986, BAXTER *et al.*, 2013).

O termo osteodistrofia é originário do grego e corresponde a "osso mal alimentado". Na prática, os nutrientes mais comumente envolvidos nessa enfermidade são o cálcio, o fósforo e a vitamina D (CARCIOFI, DE OLIVEIRA, 2014).

Esses diferentes termos clínicos não são sinônimos e caracterizam entidades distintas. O raquitismo acontece restritamente em filhotes e é decorrente de uma baixa mineralização da osteóide em consequência de uma deficiência de vitamina D. A osteomalácia acomete adultos e é decorrente de uma não mineralização da osteóide por falta de fósforo, ou ainda, deficiência de vitamina D, sendo que nesse caso, o osso perde qualidade e torna-se menos resistente. Já a osteodistrofia fibrosa, resulta de uma desmineralização ocasionada pela ação do paratormônio que retira ativamente cálcio dos ossos, e nesse caso, o tecido ósseo vai sendo substituído por tecido conjuntivo fibroso. Quando a osteodistrofia fibrosa surge como consequência de um desequilíbrio cálcio:fósforo (Ca:P) alimentar, esta manifestação é uma consequência do hiperparatireoidismo secundário nutricional em consequência de uma deficiência de cálcio no organismo, que pode ser absoluta (concentração inferior ao mínimo na dieta) ou relativa (excesso de fósforo impedindo a absorção de cálcio pelo intestino) (CARCIOFI; DE OLIVEIRA, 2014).

### 4.1 Sistema Endócrino

#### 4.1.1 Importância do Cálcio e Fósforo

Os minerais são elementos essenciais na manutenção das funções orgânicas dos animais, participando tanto na composição da estrutura dos tecidos e biomoléculas quanto no

metabolismo (GONZÁLEZ; SILVA, 2006). O cálcio e o fósforo são os minerais que em maior quantidade constituem o corpo animal (CARCIOFI; DE OLIVEIRA, 2014). Cristais de hidroxiapatita são formados por cálcio e fósforo (aproximadamente 2:1) e conferem rigidez ao tecido ósseo, sendo que aproximadamente 98% de cálcio e 80% do fósforo existentes no organismo animal são encontrados no tecido ósseo e dentes (LEWIS; HOTCHKISS; ULLREY, 2005).

O cálcio, além da mineralização óssea, apresenta diversas outras funções de extrema importância, como regulação metabólica, coagulação sanguínea, contração muscular e transmissão de impulsos nervosos (GONZÁLEZ; SILVA, 2006). Dessa forma, a concentração presente no tecido ósseo serve de reservatório, podendo ser utilizado em casos de deficiência dietética de curto prazo, para manter a homeostase do cálcio (LEWIS; HOTCHKISS; ULLREY, 2005).

O fósforo é o segundo mineral mais importante dos ossos, e, somando-se a isso, participa também na composição de proteínas, ácidos nucleicos e fosfolípidos. Como íon fosfato, participa da osmolaridade e equilíbrio ácido-básico dos fluidos do organismo. Em várias espécies, alterações na dieta que causem um desequilíbrio no balanço das relações de Ca:P podem acarretar efeitos sobre o metabolismo ósseo (LEWIS; HOTCHKISS; ULLREY, 2005).

#### 4.1.2 Metabolismo da Relação Cálcio e Fósforo

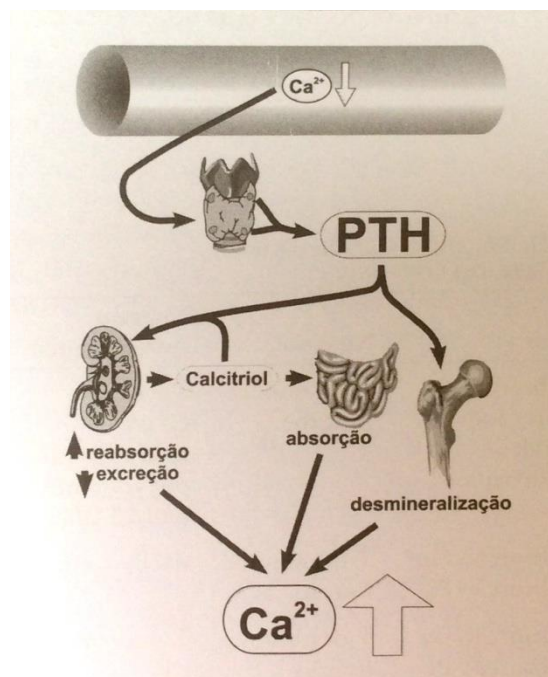
Em virtude das diversas atividades que o cálcio desempenha no organismo animal, como por exemplo, sua participação na função neuromuscular, suas concentrações plasmáticas devem manter-se constantes e, para isso, existem hormônios que regulam tais concentrações.

Diante dos desequilíbrios entre ingestão e demanda desses minerais existe um controle endócrino que permite manter a homeostase do cálcio e do fósforo no organismo (GONZÁLEZ; SILVA, 2006).

O paratormônio (PTH), hormônio da paratireóide, é um polipeptídeo de cadeia simples, que atua como o principal regulador do cálcio sanguíneo. Sua ação ocorre basicamente em dois órgãos-alvos: os túbulos renais e os ossos. Seu efeito imediato é elevar os níveis de cálcio no sangue ao mesmo tempo em que diminui a concentração sérica do fósforo. Nos túbulos renais, simultaneamente ao aumento da reabsorção de cálcio, ocorre um incremento na excreção de fósforo. Na figura 4 pode ser visualizado o controle endócrino na

hipocalcemia. Além disso, também nos rins, o PTH atua para formar o metabólito ativo 1,25-DHC o qual mobiliza cálcio dos ossos e aumenta a absorção de cálcio e fósforo a nível intestinal. No tecido ósseo, o PTH atua de forma a aumentar a desmineralização óssea pelos osteócitos, aumentar a osteólise osteoclástica, inibir a síntese de colágeno nos osteoblastos e aumentar a maturação de células precursoras de osteoblastos e osteoclastos. Dessa forma, ocorre um aumento da liberação de cálcio dos ossos para a corrente sanguínea em consequência da desmineralização óssea e da incapacidade da captação de cálcio pela matriz óssea (GONZÁLEZ; SILVA, 2006). Na tabela 2 é possível verificar as ações dos hormônios que atuam na homeostase do cálcio e di fósforo.

Figura 4 - Controle endócrino na hipocalcemia.



Fonte: GONZÁLEZ; SILVA, 2006. p216

Tabela 2 - Ações Biológicas dos Hormônios Reguladores da Homeostase do Cálcio e do Fósforo.

Hormônio	Sobre o Ca sanguíneo	Sobre o P sanguíneo	No rim	No osso	No trato gastrointestinal
<b>PTH</b>	↑Concentração	↓Concentração	↑Reabsorção Ca ↑Excreção Pi ↑Atividade $1\alpha$ hidroxilase	↑Desmineralização	↑Absorção de Ca e Pi, indiretamente por aumento de 1,25-DHC

<b>Calcitonina</b>	↓Concentração	↓Concentração	↓Reabsorção Ca ↓Reabsorção Pi	↑Desmineralização	Não tem efeito
<b>1,25-DHC</b>	↑Concentração	↑Concentração	↑Reabsorção Ca ↑Reabsorção Pi	↑Desmineralização	↑Absorção de Ca e Pi

Fonte: GONZÁLEZ; SILVA, 2006. p215.

Tabela 3 - Valores obtidos para *Callithrix penicillata* em seu habitat natural.

Variáveis	Valores <i>Callithrix penicillata</i>
25(OH)D (ng/ml)	61,7 ± 20,8
PTH (pg/mL)	275,2 ± 34,1
Cai (mg/dL)	4 ± 0,6

Fonte adaptada de TEIXEIRA, 2012.

## 4.2 Epidemiologia

Em colônias de primatas não humanos criados em cativeiro, os distúrbios metabólicos dos ossos, são as enfermidades mais frequentes encontradas e causam problemas diversos aos pacientes (TEIXEIRA, 2012).

Reconhecidas por mais de 100 anos, as DOM, eram primordialmente designadas "paralisia de gaiola" e, muitas vezes, os primatas acometidos pela enfermidade eram chamados de "aleijados" (BROOKS; BLAIR, 1905).

Deficiências nutricionais em primatas ocorrem mais frequentemente em animais jovens, como os filhotes (principalmente os que foram recentemente desmamados), e também, nos animais mantidos em cativeiro domiciliar que não recebem alimentação balanceada (KINDLOVITS; KLINDOVITS, 2009). Primatas alimentados exclusivamente com frutas e carnes que não recebem suplementação estão sob o risco de desenvolverem doenças ósseas metabólicas (CARCIOFI; DE OLIVEIRA, 2014).

Com o passar dos anos, o desenvolvimento de dietas comerciais balanceadas para primatas criados em cativeiro (com quantidades suficientes de vitamina D3), teve efeito sobre a incidência das doenças ósseas metabólicas (BAXTER *et al.*, 2013). Essas dietas balanceadas, combinadas com um manejo adequado que supre todas as necessidades fisiológicas dos primatas mantidos em cativeiro, diminuiu a incidência dessa doença em primatas criados em laboratórios e em jardins zoológicos, porém, esse resultado não é

igualmente satisfatório para os primatas criados por proprietários como animais de companhia, isso porque eles não são devidamente manejados (HATT; SAINSBURY, 1989).

### 4.3 Etiologia

Deficiências nutricionais em primatas ocorrem mais frequentemente em animais jovens, como os filhotes (principalmente os que foram recentemente desmamados), e também, nos animais mantidos em cativeiro domiciliar que não recebem alimentação balanceada (KINDLOVITS; KLINDOVITS, 2009). Primatas alimentados exclusivamente com frutas e carnes que não recebem suplementação estão sob o risco de desenvolverem doenças ósseas metabólicas (CARCIOFI; DE OLIVEIRA, 2014).

Basicamente a etiologia dessa enfermidade está relacionada à elevada remodelação óssea secundária ao desequilíbrio de cálcio e fósforo, à uma má absorção (podendo estar relacionado com a Síndrome do Emagrecimento Progressivo), à deficiência de vitamina D, e/ou excesso de hormônio da paratireoide (PTH) (BAXTER *et al.*, 2013).

Especialmente os primatas do gênero *Callithrix jacchus*, apresentam um requerimento bastante elevado de vitamina D. Devido a isso, historicamente, essa doença tem sido observada nesses animais em condições de alimentação com dietas contendo quantidades insuficientes de cálcio ou de vitamina D3, ou ainda em animais que não eram devidamente expostos à raios UVB, resultando em hiperparatireoidismo secundário (LUDLAGE; MANSFIELD, 2003).

Frequentemente observado em animais de zoológico, o hiperparatireoidismo secundário nutricional, ocorre devido à ação de um mecanismo compensatório que visa corrigir os desequilíbrios minerais crônicos ocasionados por dietas desbalanceadas, como por exemplo, dietas com baixo teor de cálcio e/ou excesso de fósforo, e deficiência de vitamina D.

A diminuição da relação Ca:P, leva o animal a apresentar uma hipocalcemia de origem nutricional, sendo essa compensada pela estimulação prolongada da paratireoide. O excesso de ingestão de fósforo e sua consequente absorção intestinal levam a um quadro de hiperfosfatemia, que é seguido por uma diminuição da absorção de cálcio e aumento da excreção renal desse íon. Além disso, deficiências de vitamina D contribuem para a menor absorção de cálcio pelo intestino e consequente hipocalcemia (GONZÁLEZ; SILVA, 2006).

#### 4.4 Sinais Clínicos

Em animais jovens, a doença apresenta-se principalmente na forma de raquitismo, já em animais adultos, na forma de osteomalácia (LUDLAGE; MANSFIELD, 2003).

Sinais clínicos comumente apresentados por animais com essa enfermidade incluem letargia, anemia, inapetência, evidência radiográfica de desmineralização óssea, fraturas patológicas, e deformidades esqueléticas (HATT; SAINSBURY, 1989; POTKAY, 1992). Além disso, também podemos citar os sintomas apresentados por animais que possuem deficiência de cálcio, como retardo no crescimento, redução de atividade física, alterações posturais, claudicação, sensibilidade dolorosa de membros, paralisias transitórias, diminuição da ingestão de alimentos (CARCIOFI; DE OLIVEIRA, 2014).

Em primatas afetados pela osteodistrofia fibrosa, o primeiro local onde se pode observar reabsorção óssea é o periodonto, e os sinais clínicos mais comumente encontrados são deformidades faciais (com tumefação dos ossos da face), incapacidade de preensão, mastigação, e até perda dental, como pode ser visualizado na figura 5 (KLINDOVITS; KINDLOVITS, 2009).

Figura 5 - *Callithrix jacchus* com perda dental. *C. jacchus* com perda de dentes incisivos superiores e perda total dos dentes incisivos inferiores como consequência da osteodistrofia fibrosa, na Clínica Veterinária Pet fauna.

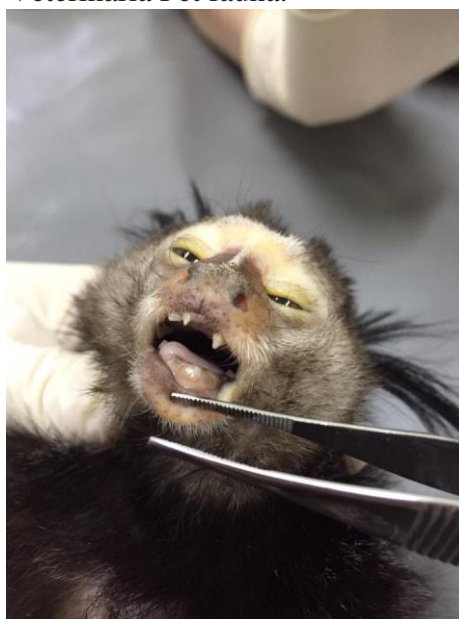


Foto: Dra. MV. Gisele Guimara Stein



#### 4.5 Diagnóstico

O diagnóstico precoce dessa enfermidade é de fundamental importância para que rapidamente erros de manejo possam ser corrigidos e, com isso, o paciente consiga se restabelecer (KINDLOVITS; KLINDOVITS, 2009).

O diagnóstico presuntivo é realizado com base no histórico do primata, mais especificamente em relação à sua dieta desbalanceada e a não exposição à luz solar direta (HATT; SAINSBURY, 1989), somando-se a isso, é importante a realização de exame físico completo, assim como exames complementares como hemograma, exames bioquímicos e radiográficos (LUDLAGE; MANSFIELD, 2003).

As imagens radiográficas dos primatas que apresentam doenças metabólicas dos ossos servem para avaliar quantitativamente a integridade e a densidade óssea (BAXTER, 2013) e frequentemente revelam áreas multifocais de maior radiolucência no córtex dos ossos longos de todo o esqueleto. Fraturas patológicas assim como fraturas em "galho-verde" também podem ser encontradas. Em casos mais graves da doença, não são incomuns achados como deformidades de coluna espinhal e de mandíbula (HATT; SAINSBURY, 1989; WISSMAN, 2014; OLSON *et al*, 2015). Em animais jovens com raquitismo, deformidades no carpo e na cauda também são comuns (WISSMAN, 2014).

Embora os exames radiográficos sejam de suma importância para o diagnóstico de DOM, é importante ressaltar sua baixa sensibilidade, visto que a desmineralização óssea precisa ser superior a 30% para que seja detectada nesse exame (CARCIOFI; DE OLIVEIRA, 2014).

Existem parâmetros bioquímicos que também podem ser analisados, como os marcadores específicos para avaliar o sistema esquelético: Fosfatase Alcalina (FA), indicando ação de osteoblastos e osteoclastos em função de renovação óssea, e o hormônio da paratireóide (PTH) (BAXTER, 2013). Além disso, também podem ser feita avaliação sérica de cálcio, fósforo e vitamina D3 (JUNGE *et al*, 2000), embora seja importante considerar que os valores bioquímicos séricos ou plasmáticos não servem como diagnóstico exclusivo, visto que esses valores podem estar compensados por mecanismos do organismo do animal com o progresso da doença (MADER, 2000).

Como diagnóstico diferencial para essa enfermidade, é importante ressaltar a insuficiência renal crônica, com consequente hiperparatireoidismo secundário renal, tumor ósseo disseminado, hiperparatireoidismo primário decorrente de neoplasias ou hiperplasia de paratireóides, e ainda hipervitaminose D (HATT; SAINSBURY, 1989).

## 4.6 Tratamento

Assim como o diagnóstico precoce é fundamental, o primeiro e principal passo a ser dado a partir do diagnóstico, é a correção da dieta e do manejo desses animais mantidos em cativeiro (KINDLOVITS; KLINDOVITS, 2009). O tratamento das osteopenias tem como fator primordial a alteração da dieta desses primatas (CARCIOFI; DE OLIVEIRA, 2014).

Animais que apresentam raquitismo, que são mantidos dentro de casa, e que em virtude disso não conseguem sintetizar a vitamina D3 na pele a partir dos raios UVB, devem ser tratados com vitamina D3, ou podem receber essa vitamina via dieta (LEWIS; HOTCHKISS; ULLREY, 2005; CARCIOFI; DE OLIVEIRA, 2014).

Os saguis, ao contrário de outros primatas (como os Símios), necessitam de altas quantidades de vitamina D para manter seu correto metabolismo, sendo o que o excesso para esses outros primatas pode causar intoxicações. As fontes de vitamina D3 são apenas os alimentos de origem animal (proteínas animais e óleos de fígado de peixe), porém, a fonte de eleição, sempre será a luz solar. Isso porque mesmo com o excesso de radiação, não há registros de casos de hipervitaminose, diferentemente de casos onde ocorre o abuso de doses em preparações de vitamina D (KINDLOVITS, 2009). A luz solar que os animais devem receber deve ser de forma direta, porque os raios UVB responsáveis pela formação da vitamina D3, são filtrados por vidros e outros materiais utilizados para construir recintos, ou mesmo as janelas das casas (BURGER; GEHRMANN; FERGUSON, 2007).

A suplementação de luz UVB para Calitriquídeos que são mantidos em cativeiros fechados sem a exposição direta à luz solar é comumente recomendada, sendo que essa suplementação pode ser obtida pelo fornecimento de raios UVB através de lâmpadas artificiais específicas. É importante considerar o tempo de durabilidade desses materiais, pois devido a sua degradação, muitas vezes ainda emitem luz, mas os raios luminosos não possuem mais o mesmo comprimento de onda, não proporcionando mais os mesmos benefícios (WATSON; MITCHELL, 2014).

Segundo Wissman 1999, uma terapia adequada para tratar primatas com DOM e que tem surtido efeito principalmente em primatas jovens, é um regime que requer calcitonina de salmão combinada com vitamina D3 injetável, além de suplementação de cálcio (injetável e oral). A calcitonina de salmão, é uma forma sintética da calcitonina que age de forma contrária ao PTH, antagonizando seus efeitos e, com isso, inibindo a perda óssea (LUDLAGE, MANSFIELD, 2003; WISSMAN, 2014 ). O tratamento com as injeções de calcitonina de salmão deve ser realizado após um pré-tratamento com suplementação de cálcio por 2 a 3

dias. Deve ser fornecido ao paciente todo o tratamento suporte para melhorar sua condição física (WISSMAN, 2014).

De acordo com Carpenter 2010, doses de 200 mg/kg de gluconato de cálcio (SC,IM,IV) são recomendadas para tratamento terapêutico e profilático em casos de hiperparatireoidismo secundário nutricional em primatas, assim como 5.000 UI de ergocalciferol de depósito (IM), uma vez, e ergocalciferol 400 UI VO a cada 24 horas até a resolução das anormalidades clínicas e radiográficas. Recomenda-se também doses diárias de 250 UI/dia (VO) de vitamina D3 para saguis alojados em lugares fechados sem acesso direto à luz UV.

Sainsbury, 1991 e Martin *et al*, 1986, publicaram valores recomendados para saguis para a ingestão diária: 100 IU de vitamina D3/kg e 250 mg de cálcio/kg, sendo a proporção Ca:P sugerida de 1,5 a 2:1. Com a introdução de dietas balanceadas com adequada concentração de cálcio e de vitamina D3, a incidência de DOM tende a diminuir (LUDLAGE, MANSFIELD, 2003).

#### **4.6.1 Nutrição**

O estado nutricional dos primatas exerce um papel fundamental na qualidade de vida desses animais mantidos em cativeiro. Ele interfere no crescimento, na longevidade, na reprodução e também no sistema imunológico, conferindo maior resistência contra doenças (KINDLOVITS; KINDLOVITS, 2009).

Para isso, é necessária a preparação de dietas adequadas para esses primatas, levando em consideração as particularidades de cada espécie e, também, os estágios do ciclo de vida como crescimento, reprodução e manutenção vital. Uma nutrição adequada para esses animais envolve em torno de 50 nutrientes essenciais (ANDRADE, 2006; KINDLOVITS; KINDLOVITS, 2009).

Para que os primatas se adaptem bem ao cativo, é necessário oferecer uma dieta semelhante àquela encontrada na natureza, entretanto, pouco são os estudos que foram feitos para determinar a quantidade, e a qualidade dos nutrientes que devem compor a dieta (KINDLOVITS; KLINDOVITS, 2009). No habitat natural, em vida livre, os primatas consomem grande variedade de alimentos tanto de origem animal quanto vegetal. As proporções relativas dos diferentes tipos de alimento como frutas, folhas, ovos de pássaros e invertebrados diferem entre as espécies, e com isso, torna-se difícil estabelecer exatamente a proporções de nutrientes dessa dieta, (ANDRADE, 2006) embora Coimbra-Filho *et al*. (1981)

tenha descrito que primatas neotropicais em cativeiro que recebem dieta de acordo com seus hábitos alimentares, precisam de gordura (5%), fibra (4,5%), vitamina D (6.000 U) e vitamina A (5.000 U). Para fêmeas gestantes ou lactantes pode ser fornecido cálcio com caseína 1g por adulto/dia em virtude de sua maior necessidade para manutenção dos filhotes (KLINDOVITS; KINDLOVITS, 2009).

Os animais devem ser alimentados no mínimo duas vezes ao dia, de forma a evitar variações bruscas nos teores sanguíneos de glicose, estimular os processos fisiológicos e comportamentais e minimizar problemas com a possibilidade de dilatação gástrica. De manhã, deve ser fornecida a parte da dieta com teores mais elevados de proteínas, energia, gordura, vitaminas e minerais, ficando para a parte da tarde, as verduras, frutas, legumes e demais suplementos (ANDRADE, 2006; KINDLOVITS; KLINDOVITS, 2009).

Saguis adultos que pesam em torno de 500g de peso comem, em média, 150 g de alimento por dia, sendo que 50g (vitaminas, proteínas e sais minerais) devem ser fornecidos pela manhã e 100g (frutas e tenébrios) à tarde, (KINDLOVITS, KLINDOVITS, 2009) conforme mostrado na tabela 4. Alimentos vivos são fornecidos em dias alternados.

Tabela 4 - Dieta alimentar para Família *Callithrichidae* mantida em cativeiro.

Dieta da Manhã (7h)	Dieta da tarde (12h)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Água</li> <li>• Porção <b>protéico-calórica</b> + <b>vitaminas, sais minerais</b></li> <li>• Pão integral</li> <li>• Ração canina molhada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Banana</li> <li>• Frutas da época</li> <li>• Alimento vivo: tenébrios e gafanhoto</li> </ul>

Fonte: adaptado de KLINDOVITS; KINDLOVITS, 2009

## 5 RELATO DE CASOS CLÍNICOS

### 5.1 Justificativa

Ao longo dos últimos anos houve um aumento no interesse por criação de pets exóticos e silvestres no Brasil, e com isso, a casuística nas clínicas veterinárias também aumentou. Dentre as patologias apresentadas na clínica veterinária, as doenças metabólicas dos ossos, são frequentemente diagnosticadas em primatas criados como animais de estimação. Isso ocorre por desconhecimento por parte dos proprietários, que acabam por oferecer aos seus primatas, dietas desbalanceadas nas suas relações de cálcio e fósforo, e também, por não oferecer adequada exposição à luz solar direta (HATT; SAINBURY, 1989).

Em virtude da casuística encontrada ao longo de cinco anos na Clínica Veterinária Pet Fauna, localizada na cidade de Porto Alegre - RS, especializada no atendimento de animais silvestres e pets exóticos, e, devido ao fato dessa doença repercutir basicamente por erros de nutrição e de manejo por parte dos proprietários, se dá a importância do estudo sobre essa doença. Dessa forma, os veterinários podem melhor instruir os proprietários sobre os cuidados adequados, além de diagnosticar e tratar seus pacientes, oferecendo todo o suporte necessário, e por isso, o objetivo deste relato é estudar uma série de casos com vistas a propor estratégias de prevenção.

### 5.2 Materiais e Métodos

Foi realizado um estudo transversal retrospectivo nos prontuários da Clínica Veterinária Pet Fauna, localizada na cidade de Porto Alegre - RS. Foram selecionados e analisados os prontuários de Calitriquídeos atendidos ao longo dos últimos cinco anos de atendimento da clínica. Foram 36 pacientes primatas atendidos, do gênero *Callithrix*, espécies *C. jacchus* (Sagui de Tufo-branco), *C. penicillata* (Sagui de Tufo-preto) e *C. geoffroyi* (Sagui de Cara Branca).

Em virtude dos achados de anamnese e exame clínico, sugestivos de doença metabólica dos ossos, foram requeridos exames completos como radiografia, hemograma e bioquímicos (FA, ALT, AST e Creatinina). Nem todos os proprietários aceitaram realizar todos os exames.

Para a coleta de materiais e realização dos exames radiográficos e sanguíneos, foi necessária a sedação dos animais (figuras 6, 7 e 8) para melhor abordagem dos pacientes

devido ao comportamento agressivo que muitos podem apresentar e também para gerar menos estresse ao manejo. Este procedimento foi realizado com indução e manutenção de anestesia inalatória com gás isoflurano. Os exames radiográficos foram realizados nas posições ventrodorsal e laterolateral, e a coleta sanguínea foi realizada com seringa de 1ml e agulha 13x0,45mm (ou 26G) em micro tubos com e sem EDTA a partir da veia femoral (figura 9). Sete pacientes coletaram sangue para a realização de hemograma e bioquímicos e cinco pacientes realizaram radiografias.

Figura 6 - Indução de anestesia em paciente *C. Jacchus*. Uso de caixa indutora com fluxo de gás isoflurano, na Clínica veterinária Pet Fauna.



Figura 7 - Paciente *C. Jacchus* sendo anestesiado com gás isoflurano. Uso de máscara indutora com fluxo de gás isoflurano, na Clínica Veterinária Pet Fauna.



Figura 8 - Exame clínico de palpação em paciente Sagui (*Callithrix geoffroyi*) após anestesia com gás isoflurano, na Clínica Veterinária Pet Fauna



Figura 9 - Coleta de sangue da veia femoral direita de sagui (*Callithrix geoffroyi*). Procedimento realizado após anestesia com gás isoflurano, na Clínica Veterinária Pet Fauna.



## 5.3 Resultados

### 5.3.1 Anamnese

Dentre os 36 saguis atendidos, dez pacientes (28%) chegaram à clínica veterinária apresentando um quadro sugestivo de osteodistrofia. Em consulta, ao investigar o histórico e realizar a anamnese, contatou-se que a principal queixa dos proprietários era em relação à dificuldade de locomoção e a prostração dos primatas. Alguns proprietários relataram que seus saguis eram muito ativos, mas que haviam parado de pular, brincar e muitas vezes claudicavam, sendo que em um caso, o sagui chegou a cair da gaiola. Também foi relatado, por parte dos proprietários, que dois pacientes apresentavam dor à manipulação.

Foram realizadas perguntas básicas referentes ao manejo e a alimentação dos primatas. Em todos os 10 casos, foram identificados que os saguis basicamente recebiam frutas como principal componente da alimentação. Alguns proprietários relataram que ofereciam carne, tenébrios (larvas do *Tenebrio molitor*), alimentação humana e outras guloseimas como sorvetes e doces. Em relação ao manejo de luz solar, foi constatado que os primatas não eram expostos ao sol frequentemente.

### 5.3.2 Exame clínico

Ao exame clínico, alguns primatas se encontravam abaixo do peso ideal e se locomoviam com dificuldade dentro da gaiola, apresentando uma postura encurvada. Em um paciente, foi observado que seus membros posteriores estavam rotados internamente e outro paciente apresentava perda de dentição (alguns dentes incisivos superiores e todos incisivos inferiores). Demais parâmetros como frequência cardíaca e respiratória, e coloração de mucosas não apresentavam alterações.

### 5.3.3 Achados Radiográficos

Dos cinco pacientes que realizaram exame radiográfico, dois apresentaram diminuição na radiopacidade óssea, com leve rarefação em alguns pontos. Um paciente apresentou rarefação óssea mais acentuada, principalmente em articulações da escápula e coxofemoral, e três pacientes apresentaram fratura óssea, um, com fratura em vértebra sacral, apresentando também cintura pélvica diminuída (figura 10) e o outro, com fratura de fêmur esquerdo,



apresentando também bastante alteração óssea no fêmur, além da tíbia e da pelve. O paciente com cintura pélvica diminuída retornou à Clínica Veterinária após alguns meses e suas novas radiografias revelaram duas fraturas no fêmur direito (uma fratura completa e outra incompleta), uma fratura incompleta no fêmur esquerdo e fratura incompleta na tíbia direita (figuras 11 e 12).

#### 5.3.4 Achados laboratoriais

Dos oito pacientes que coletaram sangue, todos apresentaram alterações nas concentrações de FA, sendo que em todos os casos, a enzima apresentou-se acima dos valores de referência encontrados para a espécie. De dois pacientes que obtivemos os valores de AST, apenas um apresentou concentrações acima dos valores de referência para essa enzima, e de quatro pacientes que obtivemos os valores de ALT, dois apresentaram-se acima dos valores de referência. Os quatro pacientes que mensuraram Creatinina apresentaram valores dentro do padrão de normalidade para a espécie. Os valores encontrados nos exames dos pacientes encontram-se na tabela 5.

Em relação ao hemograma, apenas um paciente apresentou leve anemia regenerativa, Eritrócitos:  $4,96 \times 10^6/uL$  (6,1 a  $7,7 \times 10^6/uL$ ); Hemoglobina: 11,9 g/dL (13,3 a 17,7 g/dL); Hematócrito: 38% (42 a 55%).

Figura 10 - Exame radiográfico para mostrar acometimento ósseo (1). Radiografia de paciente sagui (*Callithrix jacchus*) apresentando cintura pélvica diminuída (setas) em virtude da deficiência nutricional e hiperparatireoidismo secundário nutricional, na Clínica Veterinária Pet Fauna.

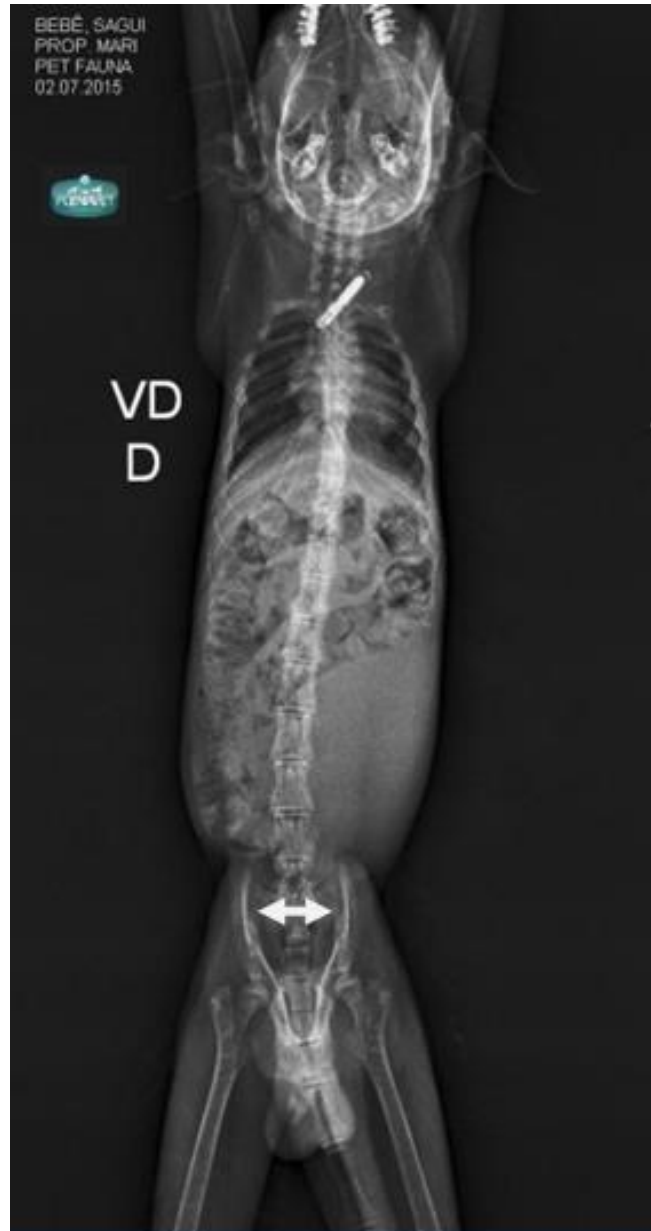


Figura 11 - Exame radiográfico para mostrar acometimento ósseo (2). Radiografia de paciente sagui (*Callithrix jacchus*), apresentando fraturas em fêmur direito e esquerdo (setas), e perda de radiopacidade óssea dos ossos longos, na Clínica Veterinária Pet Fauna.

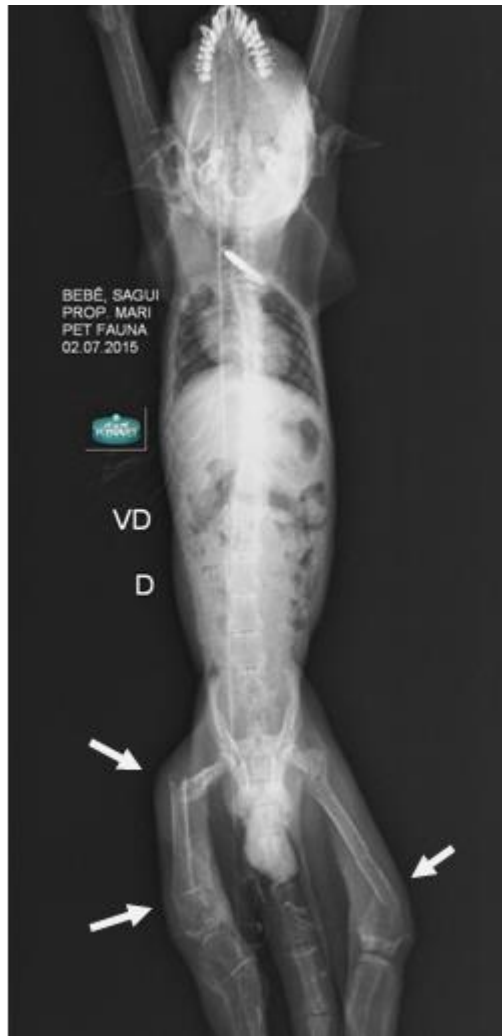


Figura 12 - Exame radiográfico para mostrar acometimento ósseo (3). Radiografia de paciente sagui (*Callithrix jacchus*), apresentando fratura completa em fêmur direito proximal (seta 1), fratura incompleta em "ramo verde" de fêmur direito distal (seta 2) e de tíbia direita (seta 3).



Tabela 5 - Resultado dos exames sanguíneos (hemograma e bioquímicos) realizados nos pacientes saguis (*Callithrix sp.*), na Clínica veterinária Pet Fauna em um período de cinco anos.

Paciente	Anemia	FA (41 a 75 U/L)	ALT (9,5 a 10,2 UI/L)	AST (103 a 189 U/L)	Creatinina (mg/dL)
01	sim	85 *		2724,0 *	0,2
02	não	2201,0 *	68,0 *		
03	não	472,0 *			
04	não	180,0 *		159,0	
05	não	902,0 *	<3,0		
06	não	663,0 *	15,0*		0,2
07	não	664,0 *	9,0		0,3
08	não	3182,0*	11,0*		0,4

\* Valores enzimáticos superiores aos valores de referência encontrados para *Callithrix sp.*

## 5.4 Discussão

Os dez primatas (28%) atendidos na clínica com sinais compatíveis com DOM recebiam dietas inadequadas quanto as suas concentrações de cálcio, visto que a alimentação era basicamente composta por frutas, que não apresentam grande quantidade desse mineral (HATT; SAINSBURY, 1989). Além disso, em conversa com os proprietários, descobriu-se que os saguis viviam em gaiolas dentro de residências e que não eram expostos à luz solar direta, e com isso não recebiam concentrações adequadas de luz ultravioleta B, necessárias para a síntese de vitamina D3 (ULLREY *et al.*, 1999). Os primatas do gênero *Callithrix*, especialmente da espécie *C. jacchus*, apresentam altas necessidades de vitamina D3 para manterem seu metabolismo de forma adequada, e com isso, dietas deficientes em cálcio, ou com desbalanço na sua relação com fósforo, ou ainda animais que não são devidamente manejados e recebem pouca exposição à luz solar, são suscetíveis a apresentar uma doença osteometabólica, em virtude de um hiperparatireoidismo secundário nutricional (LUDLAGE; MANSFIELD, 2003).

Dos 5 pacientes que realizaram exames radiográficos, 100% apresentaram alterações condizentes com a patologia. As alterações encontradas nos exames radiográficos dos pacientes como rarefação óssea, perda de radiopacidade e fraturas patológicas (tanto completas como incompletas em "ramo verde"), são características de ossos fragilizados, que sofreram desmineralização devido à ação do hormônio da paratireóide. O PTH, nesse caso, tende a agir de maneira a compensar a falta de cálcio (de origem nutricional, ou por falta de absorção de cálcio nos intestinos devido à deficiência de vitamina D3) tentando reverter a hipocalcemia, retirando o cálcio dos ossos para devolver à circulação (GONZÁLEZ; SILVA, 2006).

Segundo Du Boulay e Crawford (1968), os achados radiológicos de primatas mantidos em cativeiros que apresentam doenças osteometabólicas são alterações ósseas caracterizadas por perda de córtex de ossos longos e de coluna vertebral, que tem como consequências desde pequenas deformações ósseas até fraturas patológicas (fraturas completas e fraturas em "ramo verde") (HATT; SAINSBURY, 1989), como visto nos casos onde a radiografia demonstrou perda de radiopacidade em função da rarefação óssea (desmineralização e perda de córtex) e também as fraturas patológicas tanto completas quando em "ramo verde" mostradas nas figuras 10, 11 e 12. Em casos severos, deformidades na mandíbula também podem ser encontradas (WISSMAN, 2014), como é o caso do paciente *C. jacchus* com perda de dentição

(incisivos superiores e inferiores) em função de alterações mandibulares decorrentes da osteopatia.

Todos os pacientes de que foram mensuradas as concentrações de Fosfatase Alcalina obtiveram resultados acima dos valores de referência. A FA é uma enzima presente em diversos tecidos na forma de isoenzimas, e por estar presente nos ossos também, pode encontrar-se elevada em enfermidades que acometam os ossos como é o caso de hiperparatireoidismo e suas consequentes fraturas (GONZÁLEZ; SILVA, 2006). Os elevados valores de FA apresentados pelos exames realizados nos pacientes corroboram com os achados de literatura, os quais evidenciam que altas concentrações de FA, se devem à ação dos osteoclástos em resposta ao hiperparatireoidismo secundário (HATT; SAINSBURY, 1989), contudo, para uma afirmação mais fidedigna, se faz necessária a mensuração da isoenzima óssea, e não apenas da FA total.

A anemia visualizada em apenas um dos dez casos, é um sinal clínico comum em primatas que apresentam essa patologia, juntamente com outros sinais como letargia, prostração, inapetência, (HATT; SAINSBURY, 1989; LUDLAGE; MANSFIELD, 2003) também relatados pelos proprietários em consulta. Algumas hipóteses são aventadas a respeito da origem da anemia nesse primata sendo que a mais provável é que tenha relação com a má nutrição e com o seu estado de inanição.

Em virtude do histórico de alimentação desbalanceada desses pacientes e da ausência de manejo de luz solar, aliado aos exames radiográficos que obtiveram alterações ósseas condizentes com a patologia e alterações bioquímicas na enzima FA (altas concentrações também condizentes com a patologia), o diagnóstico presuntivo foi osteopatia metabólica em função de um hiperparatireoidismo secundário nutricional. Como diagnóstico diferencial para essa enfermidade, a doença renal crônica seguida de um hiperparatireoidismo secundário renal não foi descartada em primeira instância apesar de os pacientes não apresentarem sintomatologia que fosse ao encontro à falha renal (HATT; SAINSBURY, 1989).

Os primatas apesar de apresentarem uma má condição corporal e revelarem um histórico de perda de peso, não apresentavam sinais clássicos como poliúria e polidipsia, somando-se a isso, os resultados dos exames bioquímicos revelarem níveis séricos de creatinina dentro dos padrões de normalidade e ao exame radiográfico seus rins não apresentaram alterações visíveis (como diminuição do tamanho renal). Além disso, o único paciente que estava anêmico apresentava um quadro de anemia regenerativa, diferentemente de um paciente com doença renal crônica (GRAUER, 2010).

A osteodistrofia é um dos componentes da Síndrome Urêmica, que ocorre em consequência do acúmulo de elementos da urina no sangue em função da perda de néfrons e diminuição da taxa de filtração glomerular. Os distúrbios hormonais como a diminuição da produção de calcitriol desempenha um papel importante na patogênese da Doença Renal Crônica (DRC), levando ao desenvolvimento de hiperparatireoidismo, com aumento de PTH na tentativa de manter as concentrações plasmáticas adequadas de cálcio e fósforo, porque além da hiperfosfatemia (resultado da diminuição da excreção de fósforo em pacientes com DRC), ocorre a diminuição da ativação renal de Vitamina D3 ativa (1,25 di-OH colecalciferol), e com isso, a diminuição da absorção de cálcio pelo intestino (GRAUER, 2010).

As demais enzimas ALT e AST, foram requeridas para melhor avaliar o quadro clínico dos primatas, visto que muitos se apresentavam desnutridos e com baixo escore de condição corporal. Três pacientes apresentaram níveis acima dos valores de referência para ALT e um paciente apresentou AST elevada. Apesar disso, não foi encontrado em literatura correlação direta do aumento dessas enzimas com a patologia da doença, devendo esse aumento estar relacionado com lesão hepática concomitante. Outros parâmetros como concentração de cálcio e fósforo não foram mensurados pois devido aos custos despendidos com os exames, os proprietários não autorizaram a realização de todas as avaliações sugeridas pelos veterinários da clínica.

## 6 CONCLUSÃO

Difícilmente em cativeiro conseguimos reproduzir um ambiente semelhante ao que os primatas encontram na natureza, e oferecer a diversidade de nutrientes que eles precisam ingerir em sua dieta. Somando-se a isso, a desinformação por parte de proprietários, tem acarretado sérios danos à saúde desses primatas criados como animais de estimação.

Por isso, é de suma importância que os proprietários sejam instruídos a respeito da nutrição e do manejo adequado desses animais, de forma a prevenir a ocorrência dessa doença. Basicamente a prevenção de doenças metabólicas dos ossos em primatas do novo mundo, como os saguis, consiste em fornecer em uma dieta correta (contendo adequados níveis de cálcio e fósforo) e também permitir livre acesso ao sol, para que dessa forma a vitamina D3 possa ser sintetizada e o cálcio possa ser absorvido.



## REFERÊNCIAS

- ALLEN, M. E.; OFTEDAL, O. T.; HORST, R. L. Remarkable differences in the response to dietary vitamin D among species of reptiles and primates: is ultraviolet B light essential. **Biological effects of light**, p. 13-18, 1995.
- ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; DE OLIVEIRA, R. S. **Animais de laboratório: criação e experimentação**. SciELO-Editora FIOCRUZ, 2006.
- ANDRADE, A. *et al.* **Biologia, manejo e medicina de primatas não humanos na pesquisa biomédica**. SciELO-Editora FIOCRUZ, 2010.
- ANDRADE, M. C. R. Criação e Manejo de Primatas Não-Humanos. **Animais de Laboratório: criação e experimentação**, p. 143, 2006.
- BAXTER, V. K. *et al.* Serum albumin and body weight as biomarkers for the antemortem identification of bone and gastrointestinal disease in the common marmoset. 2013.
- BELL, N. H. Vitamin D-endocrine system. **Journal of Clinical Investigation**, v. 76, n. 1, p.1, 1985.
- BROOKS, H.; BLAIR, W. R. Osteomalacia of primates in captivity: a clinical and pathological study of “cage paralysis.” In: **The Ninth Annual Report of the New York Zoological Society**. p.135-189, 1905.
- BURGER, M. R.; GEHRMANN, W. H.; FERGUSON, G. W. Evaluation of UVB reduction by materials commonly used in reptile husbandry. **Zoo biology**, v. 26, n. 5, p. 417-423, 2007.
- CARCIOFI, A. C.; DE OLIVEIRA, L. D. Doenças Nutricionais. In: CUBAS, Z. L.; SILVA, J. C. R.; CATÃO-DIAS, J. L. **Tratado de Animais Selvagens - Medicina Veterinária**. 2ª Edição. São Paulo: Roca, 2014. Cap. 53. p. 838-863.
- CARPENTER, J. W. Formulário de animais Exóticos. 3ª Edição. São Paulo: Editora MedVet Ltda, 2010. p524-529
- CLINE, J. Calcium and vitamin d metabolism, deficiency, and excess. **Topics in companion animal medicine**, v. 27, n. 4, p. 159-164, 2012.
- FARRELL, M.; RANDO, C.; GARROD, B. Lessons from the Past: Metabolic Bone Disease in Historical Captive Primates. **International Journal of Primatology**, v. 36, n. 2, p. 398-411, 2015.
- FOWLER, M. E. Zoo and Wild Ani-mal Medicine. 2nd ed. Ed M. E. Fowler. Philadelphia, W. B. Saunders, 1986. p70.
- GONZÁLEZ, F. H. D; SILVA, S. C. Bioquímica clínica de minerais. In: **Introdução à Bioquímica Clínica Veterinária**. 2 edição. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2006.

GRAUER, G. F. Insuficiência Renal Aguda e Doença Renal Crônica. In: NELSON, R. W.; COUTO C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 4ª Ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier Ltda, 2010. p674-669.

HALLORAN, B. P.; DE LUCA, H. F. Effect of vitamin D deficiency on skeletal development during early growth in the rat. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 209, n. 1, p. 7-14, 1981.

HATT, J. M.; SAINSBURY, A. W. Unusual case of metabolic bone disease in a common marmoset (*Callithrix jacchus*). **The Veterinary record**, v. 143, n. 3, p. 78-80, 1998.

HUNT, R. D. et al. Vitamins D2 and D3 in new world primates: influence on calcium absorption. **Science**, v. 157, n. 3791, p. 943-945, 1967.

HERSHKOVITZ, P. **Living new world monkeys (Platyrrhini)**. University of Chicago Press, 1977.

HOLICK, M. F. Phylogenetic and evolutionary aspects of vitamin D from phytoplankton to humans. **Vertebrate endocrinology: fundamentals and biomedical implications**, v. 3, p. 7-43, 1989.

HOLICK, M. F.; TIAN, X. Q.; ALLEN, M. Evolutionary importance for the membrane enhancement of the production of vitamin D3 in the skin of poikilothermic animals. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 92, n. 8, p. 3124-3126, 1995.

JUNGE, R. E. *et al.* Management and prevention of vitamin D deficiency rickets in captive-born juvenile chimpanzees (*Pan troglodytes*). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v. 31, n. 3, p. 361-369, 2000.

KINDLOVITS, A.; KINDLOVITS, L. M. Fundamentos de Fisiologia em Primatas Neotropicais. **Clínica e Terapêutica em primatas neotropicais**, 2. ed. Rio de Janeiro: L. F. Livros, 2009, cap. 5, p103-112.

KINDLOVITS, A.; KINDLOVITS, L. M. Fundamentos de Fisiologia em Primatas Neotropicais. **Clínica e Terapêutica em primatas neotropicais**, 2. ed. Rio de Janeiro: L. F. Livros, 2009, cap. 15, p245-264.

KINDLOVITS, A.; KINDLOVITS, L. M. Fundamentos de Fisiologia em Primatas Neotropicais. **Clínica e Terapêutica em primatas neotropicais**, 2. ed. Rio de Janeiro: L. F. Livros, 2009, cap. 24, p331.

LEWIS, S. M.; HOTCHKISS, C. E.; ULLREY, D. E. Nutrition and Nutritional Diseases. **The Laboratory Primate**, 2005.

LUDLAGE, E.; MANSFIELD, K. Clinical care and diseases of the common marmoset (*Callithrix jacchus*). **Comparative medicine**, v. 53, n. 4, p. 369-382, 2003.

MADER, D. R. Reptilian Metabolic Disorders. In: FUDGE, M. A. **Laboratory medicine avian and exotic pets**. Philadelphia: Saunders, 2000. p.212.

OLSON, E. J. *et al.* Bone Disease in the Common Marmoset Radiographic and Histological Findings. **Veterinary pathology**, p. 0300985815589354, 2015.

PLIMMER, H. G. Report on the Deaths which occurred in the Zoological Gardens during 1909. In: **Proceedings of the Zoological Society of London**. Blackwell Publishing Ltd, 1910. p 131-136.

POTKAY, S. Diseases of the Callitrichidae: a review. **Journal of medical primatology**, v. 21, n. 4, p. 189-236, 1992.

PUPE, R. C. **Avaliação do consumo de goma arábica e guar no comportamento alimentar e peso de micos-estrela cativos (*Callithrix penicillata*)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Sociais) - Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, Brasília, 2010.

REES, P. A. **An introduction to zoo biology and management**. John Wiley & Sons, 2011.

RYLANDS, A. B.; MITTERMEIER, R. A. The diversity of the New World primates (Platyrrhini): an annotated taxonomy. In: **South American primates**. Springer New York, 2009. p. 23-54.

TEIXEIRA, D. S. *et al.* 25-Hydroxy-vitamin D levels among *Callithrix penicillata* primate species raised in captivity. **Journal of medical primatology**, v. 39, n. 2, p. 77-82, 2010.

TEIXEIRA, D. S. **Avaliação dos níveis de vitamina D [25 (OH) D] e de paratormônio [PTH] e cálcio iônico [Cai] no sagui do cerrado (*Callithrix penicillata*-E. Geoffroy, 1812-Primates) em habitat natural**. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - faculdade de Ciências da saúde de Brasília, Brasília, 2012.

TURNER, T. The risks and problems associated with the importation of dogs, cats and other mammals. I. Rabies. **British Veterinary Journal**, v. 140, n. 2, p. 96-106, 1984.

ULLREY, D. E. *et al.* Vitamin D intakes by cotton-top tamarins (*Saguinus oedipus*) and associated serum 25-hydroxyvitamin D concentrations. **Zoo biology**, v. 18, n. 6, p. 473-480, 1999.

VERONA, C; PISSINATI, A. Primates - Primatas do Novo Mundo. In: CUBAS, Z. L.; SILVA, J. C. R.; CATÃO-DIAS, J. L. **Tratado de Animais Selvagens - Medicina Veterinária**. 2ª Edição. São Paulo: Roca, 2014. p723.

WATSON, M. K.; MITCHELL, M. A. Vitamin D and ultraviolet B radiation considerations for exotic pets. **Journal of Exotic Pet Medicine**, v. 23, n. 4, p. 369-379, 2014.

WEBB, A. R.; HOLICK, M. F. The role of sunlight in the cutaneous production of vitamin D3. **Annual review of nutrition**, v. 8, n. 1, p. 375-399, 1988.

WISSMAN, M. A. Husbandry and Medical Care of Callitrichids. **Journal of Exotic Pet Medicine**, v. 23, n. 4, p. 347-362, 2014.

YAMAGUCHI, A. *et al.* Bone in the marmoset: a resemblance to vitamin D-dependent rickets, type II. **Calcified tissue international**, v. 39, n. 1, p. 22-27, 1986.