

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS REALEZA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE, BEM-ESTAR E PRODUÇÃO
ANIMAL SUSTENTÁVEL NA FRONTEIRA SUL

HELOISA VIEIRA CORDEIRO

ASPECTOS ULTRASSONOGRÁFICOS ABDOMINAIS EM CAMUNDONGOS
HÍGIDOS

REALEZA

2025

HELOISA VIEIRA CORDEIRO

**ASPECTOS ULTRASSONOGRÁFICOS ABDOMINAIS EM CAMUNDONGOS
HÍGIDOS**

Tese apresentada ao Curso de Pós-graduação em Saúde,
Bem-estar e Produção Animal Sustentável na Fronteira
Sul da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS),
como requisito para obtenção do título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Braz

REALEZA

2025

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Cordeiro, Heloisa Vieira
ASPECTOS ULTRASSONOGRÁFICOS ABDOMINAIS EM CAMUNDONGOS
HÍGIDOS / Heloisa Vieira Cordeiro. -- 2025.
70 f.:il.

Orientador: Doutor Paulo Henrique Braz

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da
Fronteira Sul, Programa de Pós-Graduação em Saúde,
Bem-Estar e Produção Animal Sustentável Na Fronteira
Sul, Realeza, PR, 2025.

1. Ultrassonografia. 2. Roedor. 3. Camundongo. I.
Braz, Paulo Henrique, orient. II. Universidade Federal
da Fronteira Sul. III. Título.

HELOISA VIEIRA CORDEIRO

**ASPECTOS ULTRASSONOGRÁFICOS ABDOMINAIS EM CAMUNDONGOS
HÍGIDOS**

Tese apresentada ao Curso de Pós-graduação em Saúde, Bem-estar e Produção Animal Sustentável na Fronteira Sul da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), como requisito para obtenção do título de mestre.

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 21/07/2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Paulo Henrique Braz – UFFS
Orientador

Prof. Dr. Gentil Ferreira Gonçalves - UFFS
Avaliador

Prof. Dr. Alexandre Redson Soares da Silva - UNIVASF
Avaliador

Dedico este trabalho a minha família e aos meus amigos, que são a parte mais importante da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Primeiro, agradeço a Deus, que até aqui tem me sustentado. Sem Ti, nada seria possível. Em meio às adversidades e nos momentos em que pensei em desistir, colocaste pessoas no meu caminho que dividiram comigo o peso da caminhada. Agradeço também pela minha família, feita exatamente do jeitinho que precisava ser. Em especial, à minha mãe e à minha irmã, que foram meu alicerce durante toda essa jornada. Duas mulheres guerreiras que me inspiraram e continuam a me inspirar. Ao meu pai que me incentivou a gostar dos animais. Vocês são luz na minha vida em meio a tanta escuridão neste mundo.

Por fim — mas não menos importante —, agradeço ao meu namorado, que, mesmo na correria do dia a dia, sempre esteve ao meu lado, oferecendo seu tempo, paciência e ajuda em tudo que esteve ao seu alcance. Sua parceria é uma bênção divina na minha vida.

Antes do fim, mais uma vez: obrigada, meu Deus.

Porque na esperança fomos salvos. Ora, a esperança que se vê não é esperança; pois o que alguém vê, como o espera? Mas, se esperamos o que não vemos, com paciência o aguardamos.
– Romanos 8:24-25.

RESUMO

Os camundongos (*Mus musculus*) são roedores frequentemente utilizados como modelos experimentais em pesquisas devido à sua baixa expectativa de vida, pequeno porte, facilidade de manejo e reprodução, além de apresentarem semelhanças anatômicas e genéticas com os seres humanos. Apesar de seu amplo uso científico e também como animais de estimação, há escassez de dados na literatura sobre a ultrassonografia abdominal nessa espécie. O objetivo deste estudo foi descrever as características ultrassonográficas abdominais, qualitativas e quantitativas, de camundongos saudáveis. Foram avaliados 20 animais (10 machos e 10 fêmeas), com idades entre 5 e 12 meses e peso entre 25 e 36 g, oriundos do biotério central da UFFS – *campus* Realeza. Os animais foram submetidos à contenção química com midazolam (5 mg/kg, IM) no músculo quadríceps femoral e contenção física por prega dorsal. Realizou-se tricotomia da região xifoide à púbica, seguida de exame ultrassonográfico abdominal completo com equipamento portátil e transdutor linear multifrequencial (8–17 MHz). Foram registrados dados como posicionamento, morfologia, margens, ecogenicidade, ecotextura, vascularização, relações anatômicas com estruturas adjacentes, estratificação parietal, número de contrações peristálticas em 15 segundos e ecogenicidade dos conteúdos biliar, urinário e gastrointestinal. Medidas quantitativas em milímetros incluíram dimensões de adrenais, rins, ovários, testículos, útero, glândulas seminais, parede gástrica, intestinos, baço, vesícula urinária e pâncreas. As imagens foram obtidas nos planos longitudinal e transversal; nos rins, também no plano dorsal. Após o exame, os animais foram submetidos à eutanásia com overdose de isoflurano em câmara inalatória. Quatro espécimes (dois machos e duas fêmeas) tiveram as cavidades torácica e abdominal preenchidas com formaldeído a 10% e foram submersos em formol por 48 horas. Os órgãos foram mensurados com paquímetro digital, utilizando os mesmos parâmetros ultrassonográficos. Outros animais foram fixados em formol para realização de cortes anatômicos e documentação fotográfica. As comparações entre os sexos e entre os métodos (ultrassonográfico e anatomopatológico) foram realizadas com testes estatísticos no software GraphPad Prism® 8.0.2. As medidas obtidas por ultrassonografia foram consistentes com as mensurações anatomopatológicas, sem diferenças estatisticamente significativas. Os dados obtidos contribuem para a formação de um atlas ultrassonográfico da anatomia abdominal de camundongos, com potencial aplicabilidade em diagnóstico veterinário e pesquisa científica.

Palavras-chave: Ecografia; Mensurações; Órgãos; Roedor; Topolino.

ABSTRACT

Mice (*Mus musculus*) are rodents widely used as experimental models in research due to their short lifespan, small size, ease of handling and reproduction, and anatomical and genetic similarities to humans. Despite their frequent use in science and also as pets, there is a lack of data in the literature regarding abdominal ultrasonography in this species. This study aimed to describe the qualitative and quantitative abdominal ultrasonographic features of healthy mice. Twenty animals (10 males and 10 females), aged between 5 and 12 months and weighing 25 to 36 g, were selected from the certified animal facility of UFFS, Realeza campus. Chemical restraint was performed using midazolam (5 mg/kg, IM) in the quadriceps femoris muscle, combined with physical restraint via dorsal skinfold. Trichotomy was performed from the xiphoid to the pubic region, followed by complete abdominal ultrasonographic evaluation using a commercially available portable ultrasound system with a multifrequency linear transducer (8–17 MHz). Parameters such as organ positioning, morphology, margin definition, echogenicity, echotexture, vascularization, anatomical relationships, wall layering, number of peristaltic contractions in 15 seconds, and echogenicity of biliary, urinary, and gastrointestinal contents were recorded. Quantitative measurements (in millimeters) included adrenal gland length and thickness (cranial and caudal poles), kidney length and width, ovarian and testicular dimensions, uterine horn and body thickness, seminal gland thickness, and wall thickness of the stomach, small and large intestines, spleen, urinary bladder, and pancreas. Images were acquired in longitudinal and transverse planes; for kidneys, a dorsal plane was also included. After ultrasonographic evaluation, animals were euthanized with an isoflurane overdose in a customized inhalation chamber. Four specimens (two males and two females) had their thoracic and abdominal cavities filled with 10% formaldehyde and were submerged in formalin for 48 hours. Organ measurements were then performed using a digital caliper, following the same ultrasonographic parameters. Additional specimens were fixed in 10% formalin for anatomical sectioning and photographic documentation. Comparisons between sexes and between ultrasonographic and anatomical data were conducted using statistical tests in GraphPad Prism® 8.0.2. Ultrasonographic measurements were consistent with anatomical findings, with no statistically significant differences between methods or sexes. The results provide a reference atlas of mouse abdominal ultrasonography, which may support veterinary sonographers, clinicians, and researchers in experimental and diagnostic applications.

Key-words: Ecography; Measurement; Organs; Rodent; Topolino.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.1: Indivíduo da espécie <i>Mus musculus</i> criado em laboratório exibindo comportamento de nidificação.....	14
Figura 1.2: Vista da face diafragmática (A) e visceral (B) do fígado e da vesícula biliar do camundongo.....	16
Figura 1.3: Anatomia do estômago do camundongo - Corte longitudinal.....	17
Figura 1.4: Anatomia do trato gastrointestinal do camundongo com ênfase no intestino grosso.	19
Figura 1.5: Anatomia do pâncreas do camundongo: lobos pancreático e relações anatômicas.	20
Figura 1.6: Anatomia esplênica do camundongo.....	22
Figura 1.7: Anatomia renal do camundongo - corte longitudinal. (1) Peça anatômica e (2) Ilustração.....	23
Figura 1.8: Localização das glândulas adrenais do camundongo - vista ventral. (A) Adrenal direita e (B) Adrenal esquerda.....	25
Figura 1.9: Aparelho reprodutor feminino do camundongo - (A) peça anatômica <i>in situ</i> . (B) representação <i>ex situ</i> . Setas: ovários. Ponta de seta: vesícula urinária. K: rins.....	26
Figura 1.10: Anatomia do sistema reprodutivo masculino do camundongo.....	28
Figura 3.1: Modelo dos mini-isoladores utilizados no biotério da UFFS campus Realeza, demonstrando a ventilação feita quando alocados nos <i>racks</i>	37
Figura 3.2: Administração do fármaco sedativo utilizado no estudo por via intramuscular no músculo quadríceps femoral.....	39
Figura 4.1: Diferença nas medidas ultrassonográficas abdominais entre camundongos machos e fêmeas.....	44
Figura 4.2: Diferença entre as medidas anatomopatológicas e ultrassonográficas em camundongos hípidos. ANAT: anatomopatologia; US: ultrassonografia.....	44
Figura 4.3: Diferença entre o número de contrações peristálticas do estômago e duodeno de camundongos em relação ao sexo.....	45
Figura 4.4: Diferença versus média entre os métodos anatomopatológico e ultrassonográfico de mensuração dos órgãos abdominais de camundongos pelo teste de <i>Bland-Altman</i>	46
Figura 4.5: Corte transversal ultrassonográfico e anatomopatológico demonstrando a relação anatômica entre o fígado, o rim direito e o estômago.....	47

Figura 4.6: Relações anatômicas da vesícula biliar e dos lobos hepáticos: vista ultrassonográfica e anatomopatológica.....	47
Figura 4.7: Anatomia gástrica e relação do estômago com o pâncreas: vista ultrassonográfica e anatomopatológica em corte longitudinal.....	48
Figura 4.8: Relação anatômica do ceco com outros órgãos abdominais: vista ultrassonográfica e anatomopatológica.....	49
Figura 4.9: Relação anatômica do corpo do pâncreas: vista ultrassonográfica e anatomopatológica em corte transversal.....	50
Figura 4.10: Baço e relações anatômicas: vista ultrassonográfica e anatomopatológica. A: Plano transversal. B: Plano longitudinal.....	51
Figura 4.11: Aspecto ultrassonográfico dos rins de camundongos. A: corte dorsal, B: corte transversal e C: corte longitudinal.....	52
Figura 4.12: Anatomia do rim do camundongo em corte longitudinal e transversal: vista ultrassonográfica e anatomopatológica.....	52
Figura 4.13: Aspecto ultrassonográfico da vesícula urinária de camundongos. A: corte longitudinal e B: corte transversal. O asterisco representa a urina em seu interior.....	53
Figura 4.14: Vista ultrassonográfica das glândulas adrenais e suas relações anatômicas : A e B: Adrenal esquerda e C e D: Adrenal direita.....	54
Figura 4.15: Anatomia dos testículos (plano longitudinal): Vista ultrassonográfica e anatomopatológica.....	55
Figura 4.16: Vesículas seminais de camundongos hígdos: vista ultrassonográfica em corte longitudinal e anatomopatológica.....	55
Figura 4.17: Anatomia do aparelho genital feminino do camundongo: visão ultrassonográfica do ovário e do corno uterino em corte longitudinal, corpo do útero em corte transversal e visão anatomopatológica.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características qualitativas e quantitativas e órgãos abdominais de.....	39
camundongos hípidos, avaliadas por meio de ultrassonografia diagnóstica.....	39
Tabela 2: Avaliação anatomopatológica dos órgãos de camundongos hípidos: método utilizado para remoção dos órgãos e obtenção de medidas.....	42
Tabela 3: Mediana e intervalo de referência quanto ao número de contrações peristálticas de camundongos hípidos em 15 segundos.....	57
Tabela 4: Medidas ultrassonográfica (mm) dos órgãos de camundongos hípidos.....	57

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
1.1	ANATOMOFISIOLOGIA.....	15
1.1.1	Fígado e vesícula biliar.....	15
1.1.2	Estômago.....	17
1.1.3	Intestino delgado.....	18
1.1.4	Intestino grosso.....	19
1.1.5	Pâncreas.....	20
1.1.6	Baço.....	21
1.1.7	Rins.....	23
1.1.8	Vesícula urinária.....	24
1.1.9	Glândulas adrenais.....	25
1.1.10	Aparelho genital feminino.....	26
1.1.11	Aparelho genital masculino.....	28
1.2	DIAGNÓSTICO POR IMAGEM E USO SUSTENTÁVEL DE ANIMAIS EM PESQUISA.....	30
1.3	ULTRASSONOGRRAFIA.....	31
1.3.1	Princípios básicos de formação da imagem.....	31
1.3.2	Equipamento e formação da imagem.....	32
1.3.3	Formatos de imagem.....	33
1.3.3.1	Modo B ou bidimensional.....	33
1.3.3.2	Modo M ou movimento.....	33
1.3.3.3	Modo <i>doppler</i>	33
1.3.3.4	Biomicroscopia por ultrassom.....	34
2	OBJETIVOS.....	36
2.1	GERAL.....	36
2.2	ESPECÍFICOS.....	36
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	37
3.1	ANIMAIS.....	37
3.2	CONTENÇÃO E PREPARAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA.....	38
3.3	PROCEDIMENTO ULTRASSONOGRÁFICO.....	39
3.4	EUTANÁSIA.....	41
3.5	DISSECAÇÃO ANATÔMICA.....	41

3.6	TABULAÇÃO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	43
4	RESULTADOS.....	44
4.1	FÍGADO E VESÍCULA BILIAR.....	46
4.2	TRATO GASTRINTESTINAL.....	48
4.3	PÂNCREAS.....	49
4.4	BAÇO.....	50
4.5	RINS.....	51
4.6	VESÍCULA URINÁRIA.....	53
4.7	GLÂNDULAS ADRENAIS.....	53
4.8	APARELHO GENITAL MASCULINO.....	54
4.9	APARELHO GENITAL FEMININO.....	56
4.10	MEDIDAS ULTRASSONOGRÁFICAS E NÚMERO DE MOVIMENTOS PERISTÁLTICOS DE CAMUNDONGOS HÍGIDOS.....	57
5	DISCUSSÃO.....	59
6	CONCLUSÃO.....	61
	REFERÊNCIAS.....	62

1 INTRODUÇÃO

O gênero *Mus* compreende um grupo de roedores murinos com cerca de 30 a 40 espécies distribuídas pela Europa, Ásia e África. Dentro deste gênero existem 4 subgêneros: *Coelomys*, *Pyromys*, *Nannomys* e *Mus* (Sage, Atchley e Capanna, 1993).

Os camundongos ou topolinos são pequenos roedores membros da classe Mammalia, ordem Rodentia, família Muridae, gênero *Mus*, espécie *Mus musculus* que foram domesticados por centenas de anos. Aparentemente, são originários da Ásia e da Europa e a espécie amplamente criada em laboratório é uma hibridização das subespécies *M. m. domesticus* e *M. m. musculus* (Figura 1.1) (Teixeira, 2014; Wade *et al.*, 2002).

Figura 1.1: Indivíduo da espécie *Mus musculus* criado em laboratório exibindo comportamento de nidificação



Fonte: Frohlich, 2021.

São animais cosmopolitas, adaptados a uma variedade de condições ambientais. São mais ativos durante a fase escura, sendo classificados como noturnos, os quais possuem períodos de descanso fragmentados durante o dia. São onívoros, e se alimentam principalmente de sementes, grãos e insetos na natureza. São conhecidos por sua característica neofílica, ou seja, são curiosos e exploradores (Robinson-Junker *et al.*, 2019).

Geralmente nascem desprovidos de pelos, com corpo de coloração avermelhada, olhos e orelhas oblterados, pesando em média um grama. Quando adultos pesam cerca de 20 a 40 gramas, apresentando corpo fusiforme, com cauda de comprimento superior ao do corpo. Na

natureza seu pelame é marrom escuro no dorso, com o ventre mais claro, assumindo uma coloração acinzentada. Possuem cinco dedos nas mãos e nos pés, com audição e olfato altamente aguçados, porém com pobre visão, não sendo possível distinguir cores devido à ausência de cones em sua retina (Santos, 2002).

Atingem a maturidade sexual entre 5 e 6 semanas de vida, sendo que as fêmeas tendem a entrar na puberdade antes que os machos. O ciclo estral da fêmea é dividido em proestro, estro, metaestro e diestro e ocorre a cada 4 ou 6 dias ao longo de toda a vida reprodutiva, a menos que sejam interrompidos por uma gestação ou pelo anestro. Quando agrupadas, as fêmeas tendem a permanecer em anestro até que sejam expostas a um macho. A gestação dura em torno de 18 a 21 dias, exceto em fêmeas lactantes, quando esta pode se prolongar por 6 a 16 dias. São altamente prolíferos, com taxa de fecundidade alta e baixo intervalo entre gerações (Lerner *et al.*, 1992; Pocock; Searle; White, 2004; Sage *et al.*, 1981).

Após o parto, a fêmea alimenta a ninhada com leite, o qual é visível a olho nu devido a mancha branca na região gástrica dos filhotes. Os pelos começam a crescer por volta do 3º ou 4º dia de vida, recobrando todo o corpo quando os filhotes atingem idade superior a 7 dias de vida. Com 10 dias os olhos e orelhas se abrem e a erupção dos dentes se inicia, e com 15 dias já se alimentam de sólidos, alcançando o desmame com aproximadamente 18 dias (Santos, 2002).

Requerem pouco de espaço para a sua criação, além de compartilharem diversas particularidades anatômicas e genéticas com os seres humanos, o que faz com que seja uma das principais espécies utilizadas em pesquisas experimentais (Treuting; Dintzis; Montine, 2018).

Dessa forma, desde o início do século XX são usados como modelos genéticos em pesquisas relacionadas à imunologia, toxicologia, metabologia, bem como no estudo de diversas doenças, seus cursos e tratamentos aplicáveis, das quais podem-se destacar diabetes, neoplasmas, obesidade e afecções cardiovasculares (Suckow; Hashway; Pritchett-Corning, 2023).

1.1 ANATOMOFISIOLOGIA

1.1.1 Fígado e vesícula biliar

O fígado está situado na porção cranial da cavidade abdominal e é dividido em 4 lobos: lobo mediano ou quadrado, lobo direito, lobo esquerdo e lobo caudato. Os lobos direito

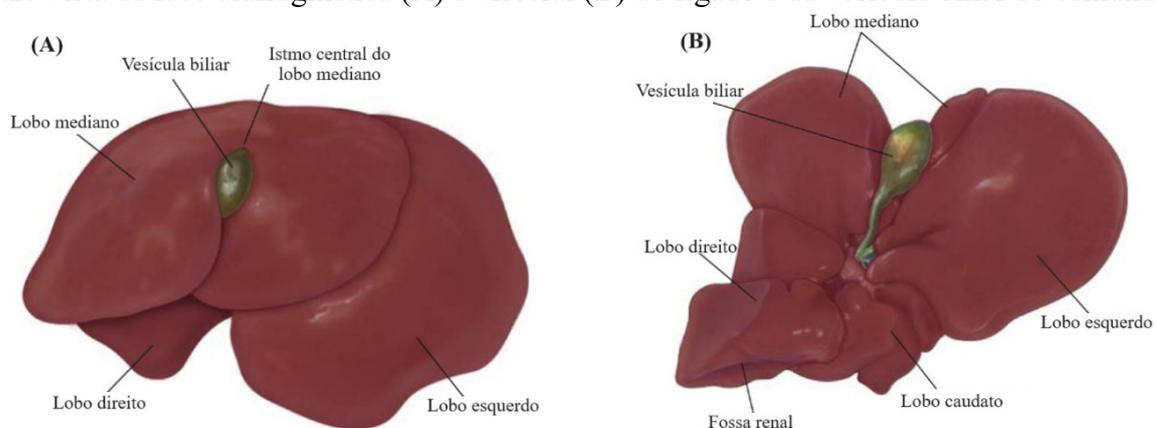
e esquerdo são subdivididos em parte medial e lateral e o lobo caudato é composto pelos processos papilar e caudado (Hollander; Bezooijen; Solleveld, 1987; Navarro *et al.*, 2017).

O lobo esquerdo fica situado à esquerda do esôfago, o lobo direito à direita da veia cava caudal, o lobo quadrado dorsal ao hilo hepático e o lobo quadrado ou medial ventral ao hilo. O processo papilar situa-se adjacente a curvatura menor do estômago e o processo caudado forma junto com a parte do lobo lateral direito a impressão renal (Navarro *et al.*, 2017).

O fígado é um órgão de dupla circulação, e recebe sangue oxigenado da artéria hepática, ramo da artéria celiaca. Além disso, é irrigado pela veia porta, que coleta sangue do estômago, intestino, pâncreas e do baço para metabolização de diversos compostos advindos destes órgãos. Por fim, a drenagem venosa ocorre pelas veias hepáticas, que desembocam na veia cava caudal (Cook, 1965; Hollander; Bezooijen; Solleveld, 1987; Navarro *et al.*, 2017).

A vesícula biliar fica repousada na base de uma profunda bifurcação do lobo mediano no ponto de origem da gordura falciforme (Figura 1.2).

Figura 1.2: Vista da face diafragmática (A) e visceral (B) do fígado e da vesícula biliar do camundongo.



Fonte: Treutizing; Dintzis; Montine (2018).

A união entre os ductos hepáticos e cístico forma o ducto biliar que ao se unir com o ducto pancreático desemboca no duodeno como ducto colédoco a partir da papila duodenal (Hollander; Bezooijen; Solleveld, 1987).

Sendo o fígado um órgão complexo, as suas principais funções em camundongos incluem a síntese e excreção de bile, colesterol, glicose e uma variedade de proteínas, bem como o metabolismo de fármacos, drogas, carboidratos, proteínas, lipídeos, hormônios,

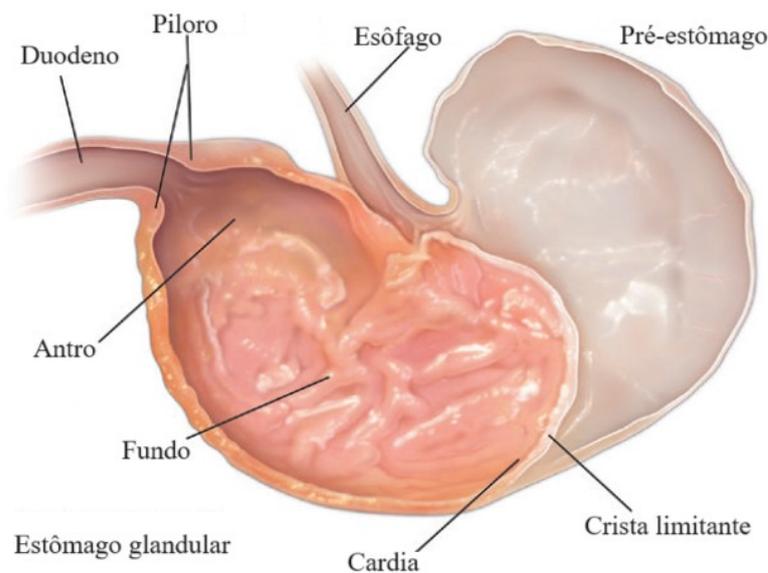
armazenamento de gordura, glicogênio, vitaminas e ferro, fagocitose de corpos estranhos e hematopoese (Harada *et al.*, 1999).

A bile é liberada na papila duodenal devido ao estímulo exercido pela gordura da dieta no interior do lúmen intestinal, o qual provoca a liberação de colecistoquinina, hormônio que promove a contração da vesícula biliar e o relaxamento da papila. As secreções biliares são compostas de ácidos biliares, colesterol e pigmentos biliares como a bilirrubina. Os ácidos biliares são moléculas anfifílicas, com natureza hidrofílica e hidrofóbica, permitindo a solubilização da gordura em água para a sua absorção e das vitaminas lipossolúveis (Hoyt Jr *et al.*, 2007).

1.1.2 Estômago

O estômago fica localizado no abdome cranial esquerdo em contato com o lobo hepático esquerdo. A margem da curvatura menor é curta e côncava em relação a curvatura maior, a qual é longa e convexa. Anatomicamente é dividido em pré estômago, em fundo, o qual é a porção mais extensa e se inicia logo após o cárdia, e em antro, sendo esse subdividido em antro piloro e em canal antral, conforme pode-se identificar na figura 1.3 (Elsayed e El-Gammal, 2024).

Figura 1.3: Anatomia do estômago do camundongo - Corte longitudinal.



Fonte: Adaptado de Treutizing; Dintzis; Montine (2018).

Quanto ao tipo de revestimento, o estômago ainda pode ser dividido em porção não-glandular ou área cárdica, a qual possui epitélio de revestimento do tipo queratinizado assim como o esôfago e em porção mucosa composta pelo fundo e pelo piloro, revestida por epitélio mucoso. Ambas são separadas por uma espessa crista que é formada por uma protuberância do epitélio queratinizado (Leininger *et al.* 1999).

Ramos das artérias mesentéricas craniais e celíaca fornecem suprimento arterial para diferentes porções gástricas e a drenagem venosa é feita pela veia gástrica, a qual conflui para o tronco esquerdo da veia porta hepática (Cook, 1965).

Ao entrar no estômago, o alimento passa direto para a região glandular, que possui glândulas cárdicas produtoras de muco e glândulas fúndicas produtoras de zimogênio e ácido clorídrico. A maior parte da porção glandular é recoberta por glândulas fúndicas, que em suas bases criptais possuem células principais produtoras de lipase, renina e pepsina, substâncias que auxiliam no processo de digestão. (Leininger *et al.* 1999).

A medida que o alimento chega, a musculatura gástrica relaxa, permitindo seu armazenamento na região não-glandular. Conforme há o esvaziamento, a musculatura se contrai, movendo a ingesta armazenada para a região glandular, para que seja quebrada em partículas menores por meio dos compostos químicos produzidos nessa área e pelas contrações gástricas, permitindo sua passagem pelo piloro (Gärtner e Pfaff, 1979).

1.1.3 Intestino delgado

O intestino delgado inicia-se após o esfíncter pilórico e termina na válvula ileocecal, o qual é subdividido em duodeno, jejuno e íleo, medindo cerca de 35 cm de comprimento. Todas as porções intestinais possuem quatro camadas, a mucosa, a submucosa, que contém tecido conjuntivo, nervos, vasos sanguíneos e ductos linfáticos, a muscular, com músculo liso, nervos e gânglios e a serosa que recobre toda a alça intestinal externamente (Shackelford e Elwell 1999).

O duodeno está localizado na porção proximal e é muito curto. É nesta região em que há a desembocadura das secreções biliares e pancreáticas na papila duodenal, permitindo a quebra de proteínas, lipídeos e carboidratos presentes no quimo. O restante do intestino se divide em jejuno, na maior parte da porção proximal e no íleo no terço distal. A irrigação intestinal é proveniente principalmente de ramos da artéria e veia mesentéricas craniais ou superiores (Maynard e Downes, 2019).

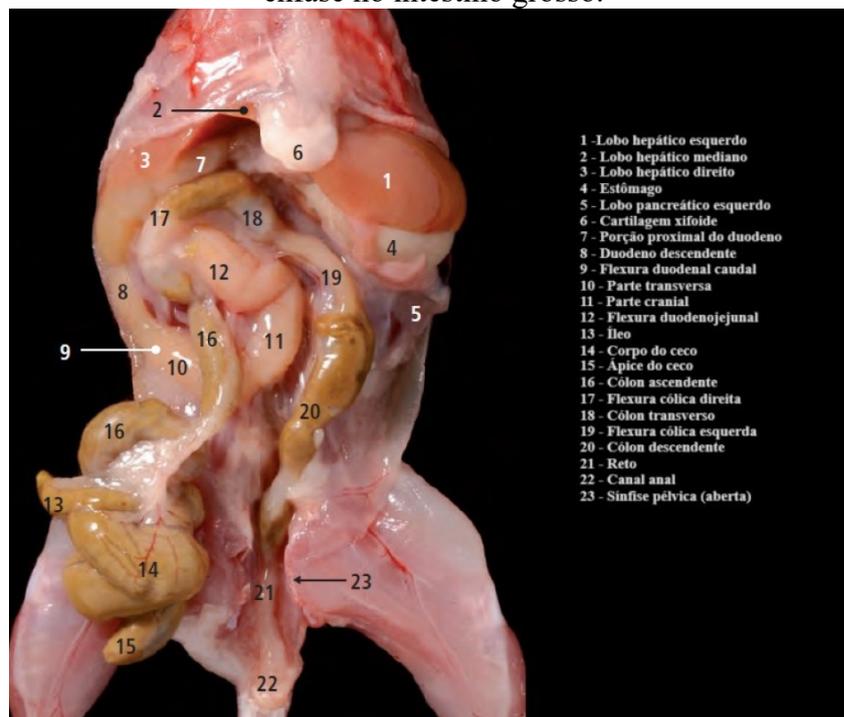
A função do intestino delgado é absorver os nutrientes provenientes da ingesta, e por isso a mucosa possui a presença de diversas criptas e vilosidades para aumentar a superfície de contato luminal com o alimento. A quantidade de vilosidades diminui progressivamente até o íleo, o qual pode ser distinguido das demais porções pela presença de nódulos linfóides ou placas de Peyer na submucosa (Bye; Allan; Trier, 1984; Schneeman, 2002).

A motilidade intestinal decorre de uma complexa interação do sistema nervoso entérico e o sistema nervoso simpático e parassimpático, a qual pode ser comparada com a complexidade da medula espinhal. O peristaltismo é controlado principalmente pela atividade de marca-passo de células intersticiais presentes no plexo mioentérico, em que as contrações podem ser espontâneas ou provocadas pela distensão intestinal, como ocorre durante a entrada do quimo na porção inicial do duodeno (Huizinga 1999).

1.1.4 Intestino grosso

Já o intestino grosso é dividido em cólon, ceco e reto. O cólon é subdividido em cólon proximal ou ascendente, cólon médio ou transverso e cólon distal ou descendente. O ceco é uma grande estrutura curva de fundo cego e representa um terço de todo o intestino grosso (Figura 1.4) (Ruberte; Carretero; Navarro, 2017; Treuting; Dintzis; Montine, 2018).

Figura 1.4: Anatomia do trato gastrointestinal do camundongo com ênfase no intestino grosso.



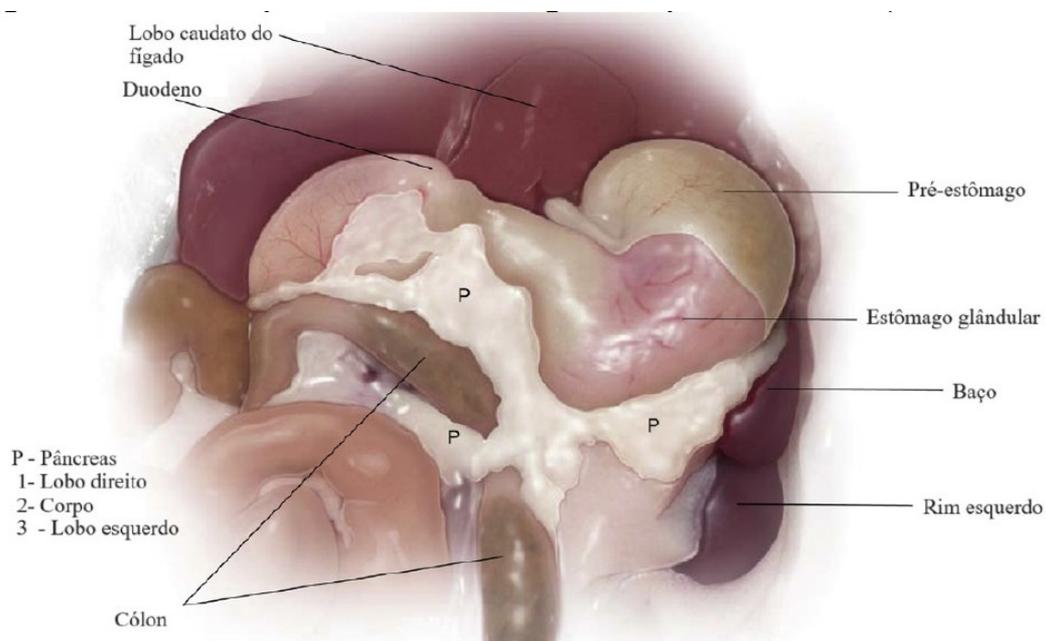
Fonte: Adaptado de Ruberte; Carretero; Navarro (2017).

As principais funções do intestino grosso são a absorção de água, fermentação de material não digerido pela microbiota cecal, e lubrificação das fezes por produção de muco pelas células caliciformes, além de barreira imunológica do trato digestório por meio da microbiota, em que as bactérias benéficas competem com as patogênicas pelo substrato, impedindo sua proliferação excessiva e o desenvolvimento de afecções (Bullard e Weaver 2002).

1.1.5 Pâncreas

O pâncreas dos camundongos possui pobre definição, sendo distribuído ao longo do abdome cranial de forma dentrítica. É anatomicamente dividido em lobo direito ou duodenal, o qual relaciona-se com o órgão que o denomina, em lobo esquerdo ou esplênico que fica na região gastroesplênica e é o lobo mais desenvolvido, e um corpo ou lobo gástrico separando os demais lobos, situado na flexura duodenal cranial, conforme identificado na figura abaixo (Dolenšek; Rupnik; Stožer, 2015).

Figura 1.5: Anatomia do pâncreas do camundongo: lobos pancreático e relações anatômicas.



Fonte: Adaptado de Treutizing; Dintzis; Montine (2018).

Um grande ducto pancreático interlobar drena cada um dos três lobos pancreáticos, os quais se juntam no ducto biliar comum anteriormente ao ducto pancreático comum desembocar no duodeno na região da papila duodenal. Pequenos ductos acessórios podem

desembocar no ducto biliar de forma individual ou diretamente em outras porções do duodeno (Böck; Abdel-Moneim; Egerbacher, 1997; Watabane *et al.*, 1995).

O suprimento arterial pancreático é dado por ramos das artérias mesentérica cranial ou superior no lobo direito e da lieno-pancreática no corpo e no lobo esquerdo pancreático. Já a drenagem venosa ocorre pelas veias pancreática e lieno-pancreática seguindo a mesma configuração citada anteriormente, ambas confluindo e desembocando na veia porta hepática (Cook, 1965).

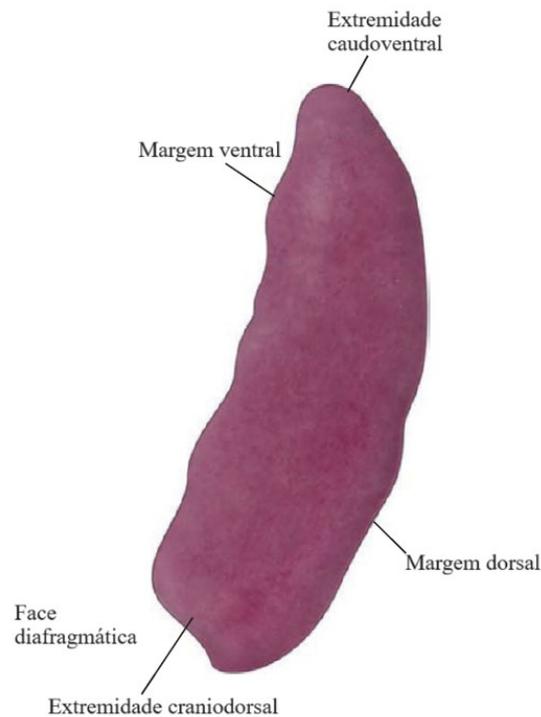
O pâncreas é uma glândula mista, e pode ser funcionalmente dividido em pâncreas endócrino e exócrino. A porção endócrina é composta pelas ilhotas pancreáticas, as quais apresentam no mínimo cinco tipos de células secretoras de hormônio, as células beta, que produzem e secretam insulina, sendo as mais numerosas (constituem cerca de 60 a 80% das ilhotas pancreáticas nesta espécie), as células alfa, que constituem de 10 a 20% das ilhotas pancreáticas e secretam glucagon, as células delta e as células PP que produzem somatostatina e polipeptídeo pancreático, respectivamente, constituindo cerca de 5% da população celular das ilhotas e por fim, as células épsilon, secretoras de grelina, representando menos de 1% das células. Esses hormônios participam do metabolismo da glicose, da digestão e da saciedade (Rahier; Wallon; Henquin, 1981).

Já a porção exócrina é composta por ácinos pancreáticos, os quais possuem três tipos de células, as células acinares, produtoras de lipase e amilase, e as células ductais e centroacinares, que juntas produzem fluido aquoso rico em bicarbonato, participando na quebra da gordura, do amido e do tamponamento do ácido gástrico presente no quimo (Motta *et al.*, 1998).

1.1.6 Baço

O baço é o maior órgão imunológico secundário, e está situado no abdome cranial esquerdo, caudolateral ao estômago ao longo de sua curvatura maior. É margeado por uma cápsula composta de tecido conjuntivo fibroso denso, de fibras elásticas e músculo liso, com parênquima de formato ovalado a triangular e coloração vermelho-escuro a preto azulado e sua anatomia é dividida conforme explicitado na Figura 1.6 (Losco, 1999).

Figura 1.6: Anatomia esplênica do camundongo



Fonte: Adaptado de Treutizing; Dintzis; Montine (2018).

Ramos da artéria celíaca, como as artérias lieno-gástrica, lienal e lieno-pancreática fornecem suprimento arterial ao longo do comprimento do órgão no seu aspecto dorsal. Já a drenagem venosa é feita pelas veias lieno-pancreática e lienal, tributárias da veia porta hepática (Cook, 1965; Dunn, 1954).

Sua função está relacionada a circulação sistêmica, por isso o parênquima não possui vasos linfáticos aferentes e é extremamente vascularizado. Dois compartimentos funcionais podem ser divididos, a polpa vermelha e a polpa branca. A polpa vermelha atua filtrando o sangue, removendo materiais estranhos e realizando hemocatérese, além de realizar hematopoiese em roedores e atuar como reserva de ferro, eritrócitos e plaquetas (Balogh; Horváth; Szakal, 2004).

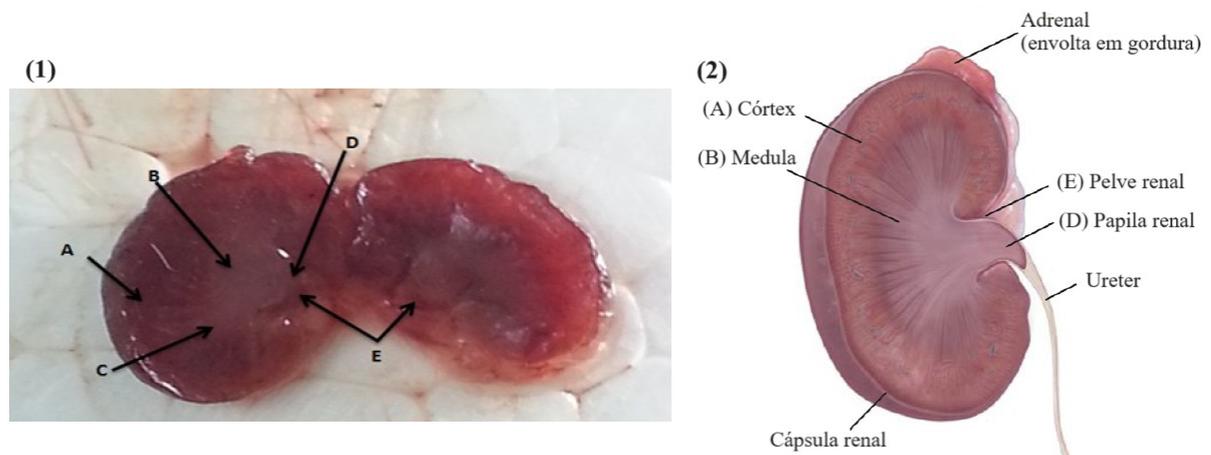
A polpa branca inicia respostas imunes contra antígenos hematológicos e contém cerca de $\frac{1}{4}$ de todos os linfócitos do corpo do indivíduo, constituindo o maior órgão linfoide do organismo. É formada por linfócitos, macrófagos, células dentríticas, células plasmáticas, arteríolas e capilares, os quais constituem uma estrutura reticular, e pode ser subdividida em três subcompartimentos, na bainha linfoide periarteriolar, nos folículos e na zona marginal, povoados por diferentes tipos celulares relacionados à reposta imune (Cesta, 2006; Saito *et al.*, 1988).

1.1.7 Rins

Os rins ficam localizados em posição sublombar, sendo o rim direito ligeiramente mais cranial que o esquerdo, se estendendo da 4ª a 6ª ou 7ª vértebra lombar. São órgãos retroperitoneais, ou seja, apenas sua superfície ventral é recoberta por peritônio. Além disso, há um denso coxim gorduroso retroperitoneal que recobre sua superfície, fornecendo proteção contra traumas e impactos. Sua margem lateral é convexa e a medial é côncava, com a abertura contendo o hilo renal, que compreende a chegada da artéria renal e a saída da veia renal e do ureter ipsilaterais. A artéria renal e a veia renal são ramos da artéria aorta e da veia cava caudal respectivamente. (Liebelt, 1998).

Os rins dos camundongos são classificados como unipiramidais, os quais possuem duas regiões distintas, a córtex e a medular, a qual termina em uma alongada e pontiaguda papila renal, sem subdivisões da pelve renal em cálices maiores ou menores, apresentando apenas as projeções dos recessos pélvicos estendendo-se entre o córtex e a medula. Esta adaptação anatômica da papila renal está relacionada a maior capacidade de concentração de urina em diversos roedores (Figura 1.7) (Mohamed, 2014; Onyeanus *et al.*, 2009).

Figura 1.7: Anatomia renal do camundongo - corte longitudinal. (1) Peça anatômica e (2) Ilustração



Fonte: Adaptado de Mohamed (2014) e Treutizing; Dintzis; Montine (2018).

A unidade funcional renal é denominada néfron, composta por glomérulo, cápsula do glomérulo, túbulos e ductos, além de arteríolas e capilares peritubilares.. O rim do camundongo possui cerca de 14,000 néfrons em comparação com o do ser humano, que possui 1 milhão de néfrons. A camada cortical é formada por glomérulos e túbulos contorcidos proximais e distais, responsáveis pela produção do filtrado e reabsorção de

glicose, proteínas e água, enquanto a região medular abriga a alça do néfron e os ductos coletores, os quais realizam a concentração da urina, além de excreção e reabsorção de eletrólitos e de íons. O leito capilar glomerular, composto por arteríolas aferentes e eferentes trabalham sob alta pressão para permitir a filtração do sangue, enquanto os capilares peritubulares funcionam sob baixa pressão, possibilitando a excreção e absorção de diversas substâncias (Dai *et al.*, 2001; Legato *et al.*, 2003; Schnermann *et al.*, 1998).

Sua morfologia permite desempenhar funções vitais como regulação dos níveis de água e eletrólitos do sangue, retenção de proteínas e de glicose, equilíbrio ácido-base, excreção de produtos nitrogenados, de substâncias tóxicas e de fármacos, além da produção de hormônios como a eritropoietina e renina (Capasso *et al.*, 2001; Schnermann *et al.*, 1998).

1.1.8 Vesícula urinária

A vesícula urinária é um órgão musculomembranoso com formato piriforme, o qual pode variar a depender da magnitude de sua repleção. Pode ser dividida anatomicamente em vértice ou ápice, localizado na região cranial, em corpo e em colo, o qual é contíguo com a uretra. Está situada na porção caudal da cavidade abdominal na região mediana, ventral ao cólon descendente, e é fixada às paredes abdominal ventral e laterais pelos ligamento vesicais mediano e laterais, mantendo o seu posicionamento usual (Carretero *et al.*, 2017; Liebelt, 1998).

Histologicamente sua parede pode ser dividida em três camadas, a mucosa, composta por epitélio urotelial, que serve como uma defesa contra microrganismos e sofre mudanças morfológicas dinâmicas para comportar as diferentes quantidade de urina, a submucosa, rica em fibroblastos, a qual atua como integradora entre as outras duas camadas, e a muscular, composta basicamente pelo músculo liso detrusor, responsável pelo relaxamento e contração vesical para acomodar ou excretar urina (Apodaca; Balestreire; Birder, 2007).

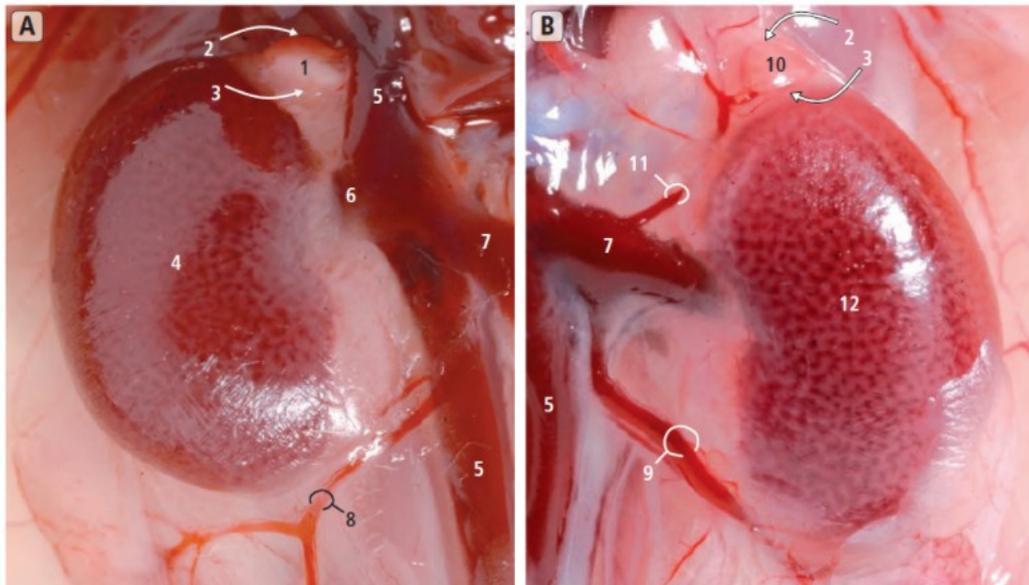
A vesícula urinária é extremamente inervada para ser capaz de integrar todas as camadas com o sistema nervoso central e de exercer sua função básica de armazenar e excretar a urina produzida pelos rins (Baker *et al.*, 2021).

A irrigação da vesícula urinária ocorre através das artérias e veias vesicais, ramos da artéria e veia ilíacas comuns (Cook, 1965).

1.1.9 Glândulas adrenais

As glândulas adrenais estão localizadas nos polos craniais de cada rim, sendo a adrenal direita mais próxima do rim direito do que a esquerda. Em fêmeas as adrenais são mais largas, mais pesadas e de coloração mais clara que as dos machos, possivelmente devido a maior acúmulo de gordura parenquimatoso. Sua irrigação é dada pelas artérias adrenais cranial e caudal, ramos da celíaca e pela veia adrenal, ramo cranial e caudal, que drenam para as veias renais (Figura 1.8) (Cook, 1965; Frith, 1983; Tanaka e Matsuzawa, 1995; Yarrington, 1996).

Figura 1.8: Localização das glândulas adrenais do camundongo - vista ventral. (A) Adrenal direita e (B) Adrenal esquerda.



1: Adrenal direita; 2: Polo cranial; 3: Polo caudal; 4: Rim direito; 5: Veia cava caudal; 6: Veia renal direita; 7: Veia renal esquerda; 8: Veia ovariana direita; 9: Veia ovariana esquerda; 10: Adrenal esquerda; 11: Ramo caudal da veia adrenal; 12: Rim esquerdo.

Fonte: Adaptado de Ruberte; Carretero; Navarro (2017).

Anatomofisiologicamente pode ser dividida em duas camadas, em córtex e medula. A camada cortical é formada por uma zona glomerulosa, uma zona fasciculata e uma zona X. A zona glomerulosa é composta por células pequenas com citoplasma basofílico, responsáveis pela síntese e secreção de mineralocorticoides como a aldosterona. A zona fasciculata é composta por células de citoplasma eosinofílico, responsáveis pela síntese e secreção de glicocorticoides como o cortisol. Já a zona X fica situada na transição entre o córtex e a medula, no lugar da zona reticulada, e sua função ainda não está estabelecida, havendo especulações quanto a presença de enzimas envolvidas no catabolismo da progesterona. Ela é uma camada transitória, desaparecendo logo após o início da puberdade nos machos, e após a

primeira gestação nas fêmeas. Em fêmeas nulíparas ela tende a degenerar após as 9 semanas de idade (Starkey e Schmidt Jr., 1938; Sucheston e Cannon, 1972).

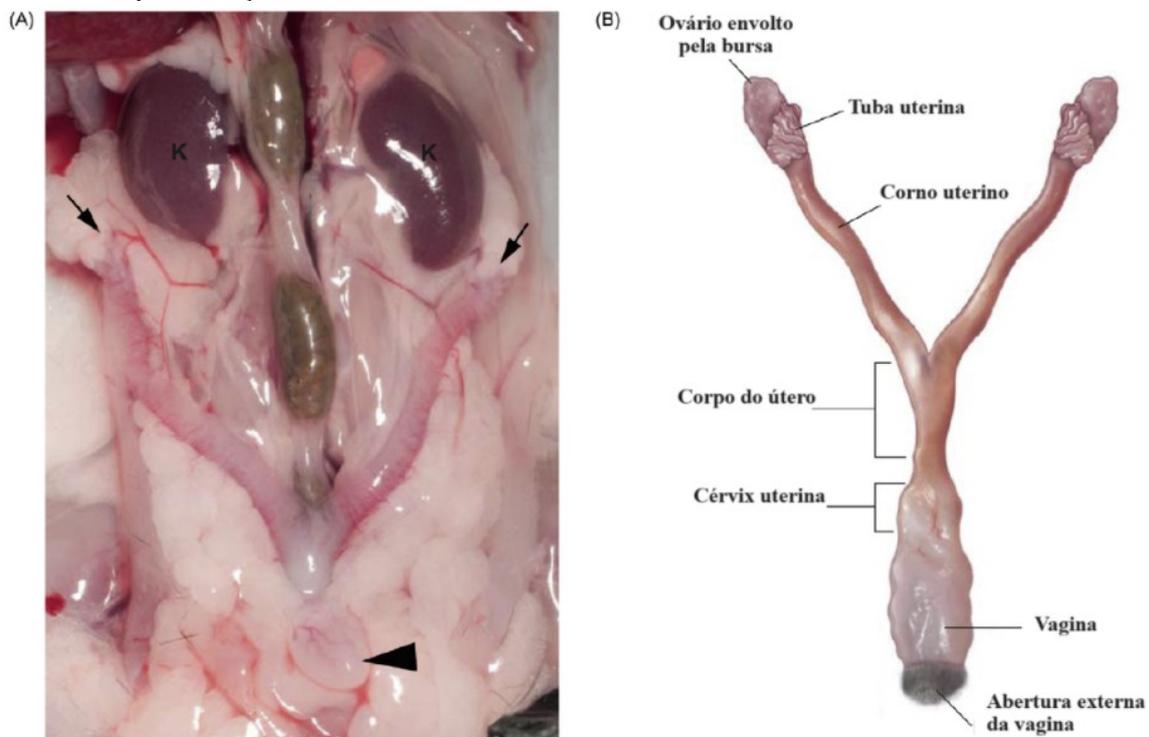
A medula possui origem ectodérmica, formada por células advindas da crista neural e é formada basicamente por células cromafins e vasos sanguíneos. As células cromafins secretam catecolaminas como adrenalina e noradrenalina (Huang; Liu; Yao, 2012).

As glândulas adrenais fazem parte do sistema endócrino, exercendo funções importantes como síntese e secreção de hormônios do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, do sistema renina-angiotensina-aldosterona e de catecolaminas, participando do ciclo circadiano e de reações de luta ou fuga (Huang; Liu; Yao, 2012; Yarrington, 1996).

1.1.10 Aparelho genital feminino

É formado por um par de ovários e útero dividido em dois cornos uterinos longos e em um pequeno corpo uterino que se abre na vagina. Vale a pena ressaltar que nos camundongos, assim como na maioria dos roedores o orifício vaginal é separado do orifício uretral (Figura 1.9) (Martorell, 2017; Pritchett e Taft, 2007).

Figura 1.9: Aparelho reprodutor feminino do camundongo - (A) peça anatômica *in situ*. (B) representação *ex situ*. Setas: ovários. Ponta de seta: vesícula urinária. K: rins.



Fonte: Adaptado de Treutizing; Dintzis; Montine (2018).

Os ovários localizam-se caudal ao rim ipsilateral, suspensos na parede dorsal do abdome pelos ligamentos do mesovário. Seu tamanho depende da fase do ciclo estral, e sua superfície é recoberta pela bursa ovariana, a qual possui tecido adiposo entremeado em suas camadas. O ovário pode ser dividido em duas regiões indistintas macroscopicamente, o córtex e a medula. A medula é a região por onde chega o suprimento arterial advindo da artéria ovariana, ramo da aorta abdominal e por onde saem os ramos que confluem na veia ovariana, a qual desemboca na veia cava caudal, além da chegada e saída de vasos linfáticos e de nervos. Na camada cortical encontram-se folículos em diferentes fases de desenvolvimento, bem como corpos lúteos durante o estro ou na gestação (Cook, 1965; Fekete, 1946; Pritchett e Taft, 2007).

A tuba uterina conecta o ovário com cada corno uterino ipsilateral e é composta por uma mucosa ciliada e por uma camada muscular circular, sendo dividida em ampola, istmo e parte tubária uterina. A ampola é uma porção tubular elástica que se estende ao redor do ovário e se abre em um pequeno infundíbulo. Circunjacente a abertura existem diversas fimbrias ciliadas para captar os oócitos do espaço periovariano, levando-os para o interior da ampola, local onde ocorre a fertilização. O istmo é amplamente tortuoso e enovelado, sendo a porção mais estreita da tuba e se conecta ao útero por meio de uma pequena parte uterina tubária que é intramural e se projeta para o lúmen uterino. Além da função de transporte do epitélio ciliado tubário, essas células produzem componentes que afetam a função espermática e nutrem o embrião (Blandau, 1969; Huang *et al.*, 2004).

O útero do camundongo é classificado como duplex, ou seja, possui dois longos cornos uterinos e um pequeno corpo, assumindo um formato de “Y”. O corpo é dividido por um septo, o que o torna incapaz de propiciar a implantação de embriões. Esta região do útero está situada dorsal à vesícula urinária, suspenso pelo mesométrio. Sua parede possui três camadas, uma camada mucosa, denominada endométrio, composta por lâmina própria além de glândulas e criptas uterinas, a qual é altamente irrigada por vasos sanguíneos, pelo miométrio ou muscular que possui duas camadas de musculatura, uma camada longitudinal externa e uma camada circular interna e pela serosa ou perimétrio, que reverte externamente o útero. Sua vascularização é dada pela artéria uterina, ramo das artérias ilíacas internas e pela veia uterina, ramo da veia ovariana (Hummel *et al.*, 1966; Tose e Guerra, 1991).

A cérvix uterina é uma continuidade do corpo uterino que nos camundongos é separada em dois canais diferentes, os quais se projetam para o interior da vagina em suas porções distais. É composto por tecido conjuntivo denso e possui função protetora, impedindo a ascensão de patógenos da vagina para o lúmen uterino. Próximo da data do parto, esta

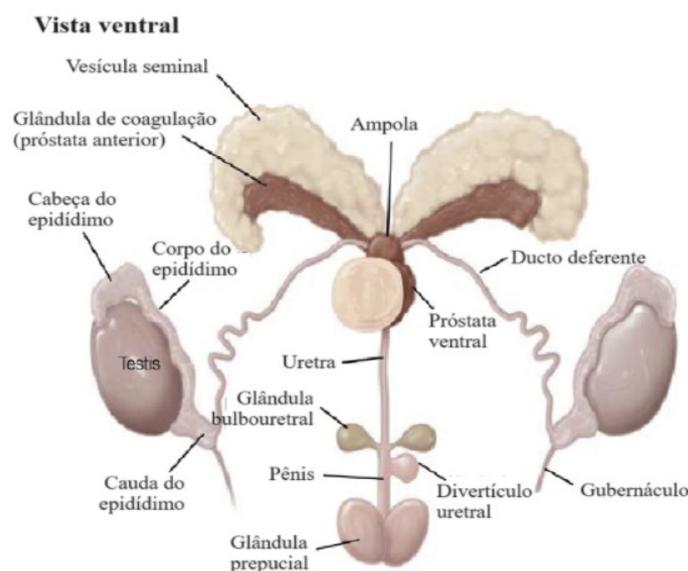
região passa por remodelação, tornando-se mais flexível e permitindo a passagem dos filhotes (Kokenyesi *et al.*, 2004; Rimmer, 1973; Straach *et al.*, 2005).

A vagina é o órgão copulador feminino, de característica musculomembranoso, revestida por epitélio escamoso, o qual sofre mudanças durante as fases do ciclo estral, principalmente em resposta ao estrógeno. Ela se estende da cérvix uterina até a abertura vaginal externa. Anterior a esta abertura se situa o clitóris, análogo a glânde peniana, que é uma estrutura erétil com um pequeno osso clitoriano vestigial. Adjacente ao clitóris encontram-se glândulas sebáceas análogas as glândulas prepuciais (Pritchett e Taft, 2007).

1.1.11 Aparelho genital masculino

É composto por testículos, epidídimo e glândulas anexas como próstata, vesículas seminais, glândulas de coagulação, glândulas bulbouretrais e glândulas prepuciais, além do pênis, que é o órgão copulador, os quais possuem como função a produção de espermatozoides, seu transporte e a secreção dos fluidos seminais. A vascularização dos testículos se dá pela artéria espermática que fornece suprimento arterial, ramo direto da aorta abdominal, e sua drenagem é feita pela veia espermática, a qual desemboca na veia cava caudal. Já as glândulas anexas são irrigadas por ramos arteriais e venosos do tronco pudendo-epigástrico (Figura 1.10) (Cook, 1965; Pritchett e Taft, 2007).

Figura 1.10: Anatomia do sistema reprodutivo masculino do camundongo.



Fonte: Adaptado de Treutizing; Dintzis; Montine (2018).

Os testículos são dois órgãos ovoides, os quais podem situar-se no escroto ou no abdome devido à patência dos canais inguinais durante toda a vida adulta. São recobertos pela túnica albugínea, uma cápsula de tecido conjuntivo importante para a manutenção de pressão intersticial pela sua contração e relaxamento, provocando a movimentação dos fluidos testiculares do testículo para o epidídimo. Septações de tecidos conjuntivos se projetam para o interior da túnica, permitindo a passagem de vasos sanguíneos para dentro do órgão e o dividindo em lóbulos, os quais são formados por inúmeros túbulos seminíferos e tecido intersticial intercalados (Ellis; Buhrlay; Hargrove, 1978; Hummel e Richardson, 1966; Sayers e Smith, 2010).

Os túbulos seminíferos são formados por células espermatogênicas em diferentes fases da espermatogênese e por células de Sertoli, a qual esta última fornece nutrientes para os espermatozoides em formação e atuam como barreira protetora, impedindo o reconhecimento e ataque de células do sistema imune às células espermáticas haploides. Células intersticiais ou de Leydig ficam entre os túbulos seminíferos e produzem testosterona, hormônio importante para a espermatogênese (Griswold, 1998; Robertson *et al.*, 1999).

Ductos excretores compostos pela rete testis, ductos eferentes, epidídimo e ductos deferentes são importantes para a maturação e transporte espermático. O epidídimo pode ser subdividido em cabeça, corpo e cauda, e a maturação espermática ocorre nessa região, sendo que ao chegar na região da cauda os espermatozoides adquirem a capacidade de fertilização (Setchell, 1994).

As glândulas anexas são compostas por vesículas seminais, glândulas de coagulação, pela próstata, glândulas ampulares, bulbouretrais e prepuciais e são necessárias para aumentar o volume do ejaculado, além de influenciarem na motilidade e função espermática (Aumüller e Seitz 1990).

As vesículas seminais são as glândulas anexas mais desenvolvidas, possuem aspecto lobulado e seus ductos entram na uretra na região da ampola dos ductos deferentes. Estão localizadas no abdome caudal, dorsolateralmente a vesícula urinária (Bradshaw e Glenn Wolfe, 1977).

A próstata do camundongo é formada por três pares de glândulas, as glândulas de coagulação ou próstata anterior, a próstata dorsal e a próstata ventral. As glândulas de coagulação situam-se caudalmente as vesículas seminais, com amplo contato com estas. Elas recebem esse nome por promover a coagulação das secreções das vesículas seminais, criando um tampão copulatório no trato reprodutivo feminino. A próstata dorsal e ventral são distribuídas de forma difusa ao redor da uretra, caudodorsal a vesícula urinária e produzem

secreções necessárias para aumentar o volume do ejaculado, além de nutrir e proteger os espermatozoides (Bradshaw e Glenn Wolfe, 1977).

As glândulas ampulares são pequenos túbulos que desembocam no interior da ampola, da qual não se sabe muito sobre sua função, mas que parece estar relacionada a secreção de proteínas que podem alterar a funcionalidade espermática (Donjacour; Thomson; Cunha, 1998).

Já as glândulas bulbouretrais são largas glândulas pareadas, localizadas próximo ao pênis, as quais secretam uma substância mucosa que parece estar associada com a formação do tampão copulatório. As glândulas prepucciais também estão localizadas próximo ao pênis e secretam substâncias sebáceas com feromônios que diminuem a agressividade do macho e promovem a atração das fêmeas (Caldwell e Lepri, 2002; Hart e Greenstein, 1968; Ninomiya e Kimura; 1988).

1.2 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM E USO SUSTENTÁVEL DE ANIMAIS EM PESQUISA

Em 1959 os pesquisadores Russel e Burch propuseram que em nome do bem-estar dos animais de laboratório os cientistas deveriam atender aos princípios dos 3Rs: redução, substituição e refinamento. A substituição significa garantir que a pesquisa possa ser desenvolvida utilizando material de animais não vivos como culturas de células, por métodos computacionais ou em modelos animais menos propensos ao sofrimento. A redução diz respeito a utilizar o número mais baixo de animais para o desenrolar da pesquisa. E o refinamento visa minimizar ou aliviar a dor, o sofrimento e angústia provocada nos animais (Russel *et al.*, 1959; Wachsmuth *et al.*, 2021).

Baseado no princípio dos 3Rs, o uso do diagnóstico por imagem pode auxiliar na redução, refinamento e substituição do número de animais em pesquisas. Ao permitir comparações pareadas e sequenciais, bem como fornecer informações para tomada de decisões em pesquisas farmacológicas quanto a segurança e viabilidade no uso dos animais para tal fim, o diagnóstico por imagem auxilia no princípio de redução. A depender da técnica empregada, a possibilidade de percepção de discretas mudanças morfofuncionais e nas dimensões dos órgãos, o emprego de técnicas imaginológicas não-invasivas possibilita detectar anormalidades sem o uso de protocolos dolorosos ou pouco sensíveis, permitindo o refinamento da pesquisa. Ainda, o estabelecimento de biomarcadores imaginológicos em modelos animais de doenças humanas possibilitam decisões precoces e mais eficientes em

ensaios clínicos. Além disso, diminuem a dependência dos modelos animais e podem permitir a substituição do uso de animais pela experimentação por ensaios clínicos humanos aprimorados (Beckmann 2006; Beckmann e Ledermann, 2017; Ripoll *et al.*, 2008; Rudin e Weissleder 2003).

1.3 ULTRASSONOGRAFIA

A ultrassonografia é um método de imagem não-invasivo, acessível e seguro que pode fornecer uma ampla variedade de informações acerca dos tecidos e das diferentes afecções que os acometem. É utilizado na medicina veterinária, principalmente na clínica de pequenos animais como auxílio diagnóstico para elucidação de diversos sinais clínicos (Meomartino *et al.*, 2021).

Este método imaginológico abrange uma gama de técnicas e modos, das quais na espécie em questão, podemos destacar a ultrassonografia em modo B, em modo M, modo *doppler* e a biomicroscopia ultrassonográfica como principais técnicas utilizadas (Cootney, 2001).

1.3.1 Princípios básicos de formação da imagem

O ultrassom é caracterizado como uma onda sonora mecânica, não audível ao ouvido humano, com frequência superior a 20.000 ciclos/seg, expresso em hertz (Hz). A ultrassonografia diagnóstica geralmente utiliza frequência superior a 2 MHz. As ondas sonoras são transmitidas pelo transdutor e interagem com os tecidos moles a depender de sua impedância acústica. A impedância acústica está relacionada a velocidade de transmissão do som e da densidade do tecido, sendo que na maioria dos tecidos moles, a velocidade de propagação é de aproximadamente 1540 m/seg (Foster *et al.*, 2000; Merritt, 1998).

Quanto maior a diferença de densidade entre os tecidos, mais ondas são refletidas e captadas pelo transdutor, as quais são vistas como áreas brilhantes na imagem final em modo brilho. Por conta desta propriedade o ultrassom possui maior utilidade na avaliação dos tecidos moles e apresenta limitações na avaliação de estruturas ósseas e repletas de gás. Apesar de o tecido ósseo possuir alta velocidade de propagação do som, provoca reflexão da maior parte das ondas e o ar promove má distribuição do som. Estas características em interfaces ósseas e gasosas com os tecidos moles faz com que a maior parte das ondas sonoras seja refletida, diminuindo a penetração das mesmas em tecidos mais profundos, além de formação de artefatos (Seidel *et al.*, 2000).

A resolução do ultrassom é a propriedade responsável pela distinção de dois pontos próximos entre si com precisão, sendo importante na avaliação de pequenas estruturas como os órgãos de pequenos roedores. A resolução pode ser dividida em temporal e espacial, em que esta última ainda é subdividida em axial e lateral (Cootney, 2001).

A resolução axial é a capacidade de distinção de duas estruturas próximas situadas paralelamente ao eixo de propagação do ultrassom, a qual depende do comprimento de onda e da frequência do pulso da onda sonora. Se o comprimento de onda for superior a distância entre os dois pontos, esses serão interpretados como um só na imagem. Quanto maior a frequência utilizada, menor o comprimento de onda e conseqüentemente melhor a resolução axial (Cootney, 2001).

A resolução lateral refere-se a capacidade de distinção de duas estruturas diferentes orientadas perpendicularmente ao feixe de propagação da onda sonora, a qual depende da largura do feixe e da frequência da onda sonora. Quanto mais estreita a largura do feixe, maior a resolução lateral fornecida. A frequência de repetição da onda é diretamente proporcional a resolução lateral. (Merrit, 1998).

A resolução temporal é a capacidade de distinção de dois eventos no tempo, e é importante a se considerar na realização de ecocardiografia em pequenos roedores, devido à frequência cardíaca rápida, que varia de 400 a 600 batimentos/min em camundongos. A resolução temporal é dada por quadros de imagem por segundo, expressos em Hz (Cootney, 2001).

1.3.2 Equipamento e formação da imagem

Os equipamentos ultrassonográficos são formados por uma unidade central de processamento (CPU), por um ou vários transdutores, um monitor e um sistema de armazenamento de imagens. A CPU realiza o controle e o processamento das funções do equipamento, além de ser responsável pela entrada de outros componentes como o transdutor e monitor. Ela também capta e analisa a entrada advinda do transdutor para construção da imagem, além de fornecer ferramentas para obtenção de medidas quantitativas e de análise (Cootney, 2001).

O transdutor é responsável pela produção de ondas sonoras e de captação dos ecos refletidos. Contém em seu interior cristais piezoelétricos que vibram quando submetidos a uma corrente elétrica, produzindo som e que são deformados quando recebem ondas sonoras, produzindo pequenas correntes elétricas. As ondas sonoras produzidas pelos cristais são

focalizadas na forma de feixe e transmitidas pelos tecidos moles corporais na região alvo. Há uma pequena pausa para captar os ecos. Cada tecido possui uma impedância acústica ligeiramente diferente, que é relativa a sua densidade. Na interface entre tecidos de diferentes densidades, há uma diferença na impedância acústica, e ondas sonoras são refletidas na forma de ecos. Esses deformam os cristais piezoelétricos no transdutor e produzem correntes elétricas, que são convertidos pela CPU na imagem exibida no monitor com cores variando do preto ao branco, passando por diversos tons de cinza a depender da intensidade do eco refletido (Merritt, 1998).

1.3.3 Formatos de imagem

1.3.3.1 Modo B ou bidimensional

É o formato de imagem mais utilizado, em que é construído e exibido no monitor como uma imagem bidimensional em escala de cinza em tempo real. Além de serem utilizadas como método de avaliação estrutural, e de movimentação, é utilizado como orientação para outros tipos de imagem como o modo M, *doppler* espectral e *doppler* colorido, permitindo a otimização do modo adicional pelo operador (Treeby *et al.*, 2011).

1.3.3.2 Modo M ou movimento

É o formato de imagem mais utilizado na ecocardiografia, sendo obtido com um único feixe de ultrassom transmitido através do coração ou de outra região alvo e a imagem capturada é exibida ao longo do tempo. Geralmente é utilizado em conjunto com o modo B, e quando acionado exibe traçados que registram profundidade no eixo vertical ao longo do tempo no eixo horizontal. Estes traçados são especialmente úteis na mensuração de espessura das câmaras cardíacas e avaliação quantitativa do movimento valvar ou do miocárdio em relação ao tempo durante fases do ciclo cardíaco (Mattoon e Nyland, 2020; Moran e Thomson, 2020).

1.3.3.3 Modo *doppler*

É o método que utiliza do princípio do desvio *doppler* para determinar a velocidade e a direção do fluxo sanguíneo. Os principais tipos de *doppler* são: *doppler* espectral, *doppler* colorido e *doppler* de amplitude. A imagem é formada devido à diferença da frequência da

onda sonora emitida em relação a refletida por um alvo em movimento. Quando as células sanguíneas estão se movimentando em direção ao transdutor, a frequência refletida é superior a emitida. Se as células estão se movimentando no sentido contrário ao transdutor, a frequência refletida é inferior a emitida. Essa diferença entre as frequências emitida e refletida é denominada desvio *doppler* e quanto maior o desvio *doppler*, maior a velocidade do fluxo sanguíneo (Merritt, 1998).

O *doppler* espectral pode ser de onda contínua ou pulsada e é caracterizado por exibir a velocidade do fluxo sanguíneo em um local específico ao longo do tempo. No *doppler* de onda pulsada existe apenas um cristal no interior do transdutor que emite o som e capta o eco, enquanto no de onda contínua existem dois cristais no interior do transdutor, um que emite continuamente ondas sonoras e outro que capta os ecos de retorno da interação com os tecidos (Moran e Thomson, 2020).

O *doppler* de fluxo pode ser colorido ou de amplitude. O *doppler* colorido avalia a presença ou ausência de fluxo sanguíneo, bem como a direção do mesmo, que é dada pela codificação da velocidade média das células sanguíneas em tons de azul e vermelho. Vasos codificados de azul indicam movimentação do sangue na direção oposta ao transdutor e vasos codificados de vermelho indicam aproximação do fluxo sanguíneo em direção ao transdutor. Já o *doppler* de amplitude é capaz de avaliar apenas a presença ou ausência de fluxo em uma região (Moran e Thomson, 2020).

1.3.3.4 Biomicroscopia por ultrassom

É uma técnica utilizada para visibilizar tecidos em resolução microscópica por meio de imagens ultrassonográficas. Este sistema utiliza transdutores que operam em frequência extremamente alta, variando de 30 a 100 MHz, e podem gerar imagens em modo B, modo *doppler* espectral pulsado e contínuo e em modo *doppler* colorido. Sua utilização permite a identificação de fluxos de arteríolas com diâmetro de 15 a 20 μm , como demonstrado por Goertz *et al.* (2000) em orelhas de camundongos. É utilizado principalmente para avaliação ocular e dérmica (Foster *et al.*, 2000).

Apesar da frequente utilização de camundongos como modelo experimental e de sua crescente manutenção como animal de estimação em cativeiro, existem poucos dados disponíveis na literatura acerca de tratamentos e de diagnóstico por imagem, principalmente na área de ultrassonografia abdominal (Tully, 2009).

Pesquisas com avaliação de aneurismas aórticos, ultrassonografia *doppler*, biomicroscopia ultrassonográfica, de quantificação embrionária e placentária e de acompanhamento gestacional estão entre os principais artigos publicados com ultrassonografia abdominal em camundongos, porém não há dados acerca das características ultrassonográficas abdominais, nem determinando se a ultrassonografia é um método confiável para avaliação quantitativa dos órgãos desta região (Foster *et al.*, 2002; Martin-Mcnulty *et al.*, 2005; Mu *et al.*, 2008; Ruberte; Carretero; Navarro, 2017; Sawada *et al.*, 2019; Stypmann, 2007).

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Verificar e descrever as características qualitativas e quantitativas ultrassonográficas abdominais mais comumente utilizadas durante uma varredura ultrassonográfica de rotina em camundongos hígidos.

2.2 ESPECÍFICOS

- Verificar e descrever as características sonográficas dos órgãos abdominais em animais hígidos;
- Mensurar os órgãos abdominais por meio de ultrassonografia;
- Determinar se o sexo do animal possui influência sob as medidas ultrassonográficas;
- Comparar as medidas ultrassonográficas com as medidas anatômicas *ex vivo*;

3 MATERIAL E MÉTODOS

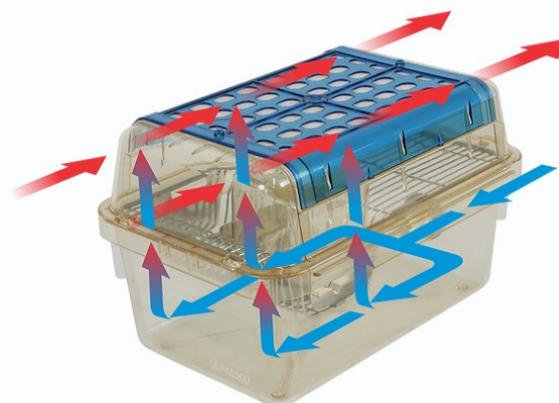
3.1 ANIMAIS

Após a aprovação do projeto de pesquisa pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), protocolada sob o nº 1997020524, 20 camundongos heterozigotos¹ saudáveis foram selecionados, sendo 10 fêmeas e 10 machos, com peso entre 25 a 36 g e idade de 5 a 12 meses, todos advindos do biotério da Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Realeza cadastrado no CIAEP sob nº 02.0118.2019.

O biotério é classificado como nível de biossegurança 2, com acesso restrito, além de utilização obrigatória de pedilúvio e equipamentos de segurança individual (EPIs) em sua entrada.

Os camundongos ficavam alojados em sistema fechado de mini-isoladores Ventilife Alesco®, acoplados a *racks* ventiladas, os quais possuem medidas de 207 mm de altura, 216 mm de largura e 316 mm de comprimento, com 451 cm² de área de piso (Figura 3.1). A densidade de animais por microambiente não excedia o número de cinco camundongos.

Figura 3.1: Modelo dos mini-isoladores utilizados no biotério da UFFS *campus* Realeza, demonstrando a ventilação feita quando alocados nos *racks*.



● Entrada de Ar
● Saída de Ar

Fonte: Alesco®, 2024.

1 O cálculo amostral para determinar o tamanho da população foi realizado no software G*power® considerando baixo efeito de tamanho (0.6 ou 60%), médio nível de significância (0.05 ou 5%) e médio poder estatístico de (0.7 ou 70%).

A aclimação ambiental era rigorosamente ajustada, com presença de exaustores para a dissipação de odores e circulação adequada do ar no interior da sala. A temperatura era mantida na faixa ótima de $23\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2$, e um temporizador programável foi utilizado para controlar o ciclo de luz, o qual possui período de claro e escuro de 12 horas cada, com fase luminosa iniciando às 6 h e terminando às 18 h e luminosidade de 1200 lumens.

A cama utilizada no microambiente dos animais era do tipo maravalha de *Pinus sp.* esterilizada por autoclavagem e por raios UV.

A dieta dos roedores era composta por ração peletizada comercial e por água em bebedouro automático, os quais haviam sido previamente esterilizados em fluxo laminar com raios UV antes do fornecimento. Tanto a água quanto a ração eram ofertadas *ad libitum* aos animais.

Os indivíduos não foram condicionados a manipulação devido à ausência de condições necessárias para manter o bem-estar fora do ambiente do biotério.

Não houve instituição de jejum hídrico e alimentar devido ao rápido metabolismo da espécie, evitando situações como hipoglicemia e desidratação, conforme o preconizado pelo CONCEA.

3.2 CONTENÇÃO E PREPARAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA

Cada animal foi submetido a contenção física por apreensão delicada da base cauda e da pele do dorso com dedos em formato de pinça, formando uma prega de pele. Cloridrato de midazolam na dose de 5 mg/kg por via intramuscular com auxílio de seringa de insulina de 1 ml acoplada a agulha 26 G foi aplicado no músculo quádriceps femoral para realização da contenção química. Pausa de cerca de 5 a 10 minutos foi realizada, até que o animal permitisse a manipulação sem sinais de desconforto ou relutância, possibilitando a realização da varredura abdominal de forma tranquila e com mínimo estresse possível.

Após a sedação, procedeu-se com tricotomia da região abdominal com auxílio da máquina de tosa elétrica da marca *Oster*[®] A6 *Slim* desde a cartilagem xifóide até a região retropúbica. Avaliação ultrassonográfica abdominal total foi realizada pelo mesmo examinador² para mitigar variabilidade interobservador. Para a varredura ultrassonográfica um transdutor linear multifrequencial (8 - 17 MHz) na frequência de 17 MHz conectado a equipamento ultrassonográfico comercial móvel³ foi utilizado. A figura 3.2 demonstra o método utilizado para sedação dos animais do estudo.

2 Examinador com 4 anos de experiência.

3 Modelo eCube 8 da marca Imex[®].

Figura 3.2: Administração do fármaco sedativo utilizado no estudo por via intramuscular no músculo quadríceps femoral.



Fonte: A autoria própria, 2024.

3.3 PROCEDIMENTO ULTRASSONOGRÁFICO

Todos os órgãos foram varridos em cortes longitudinal e transversal, exceto o rim, em que houve adição da varredura em corte dorsal, com obtenção de imagens sequencialmente. Avaliação quanto as características qualitativas e quantitativas foi realizada conforme apresentado na Tabela 1, sendo todas as medidas obtidas em unidade de medida de milímetros.

Tabela 1: Características qualitativas e quantitativas e órgãos abdominais de camundongos hípidos, avaliadas por meio de ultrassonografia diagnóstica.

Órgão	Características qualitativas	Características quantitativas
Fígado	Localização, formato das margens, relações anatômicas, ecogenicidade, ecotextura.	-

Vesícula biliar	Localização, formato, ecogenicidade do conteúdo luminal	Espessura da parede ventral em corte longitudinal
Estômago	Localização, estratificação parietal, conteúdo luminal, artefatos ultrassonográficos	Espessura da parede e número de contrações peristálticas em 15 segundos.
Intestino delgado	Localização de cada segmento, estratificação parietal, conteúdo luminal, artefatos ultrassonográficos	Espessura da parede em corte longitudinal e número de contrações peristálticas em 15 segundos.
Intestino grosso	Localização de cada segmento, estratificação parietal, conteúdo luminal, artefatos ultrassonográficos	Espessura da parede em corte transversal
Pâncreas	Localização, formato, ecogenicidade, ecotextura e relações anatômicas	Espessura em corte longitudinal
Baço	Localização, formato de suas margens, ecogenicidade, ecotextura e relações anatômicas	Espessura em corte transversal
Rins	Localização, formato, ecogenicidade, ecotextura, diferenciação corticomedular e aspecto da pelve renal	Comprimento e largura em corte dorsal ou longitudinal
Glândulas adrenais	Localização, formato do órgão e de suas margens, ecogenicidade, ecotextura e diferenciação corticomedular.	Comprimento e espessura dos polos cranial e caudal em corte longitudinal
Vesícula urinária	Localização, formato, ecogenicidade do conteúdo luminal e estratificação parietal.	Espessura da parede ventral em corte longitudinal
Ovários	Localização, formato, ecogenicidade e ecotextura	Comprimento e largura em corte longitudinal
Corpo do útero e cornos uterinos	Localização, formato, ecogenicidade, ecotextura e estratificação parietal.	Diâmetro em corte longitudinal
Testículos	Localização, formato, ecogenicidade, ecotextura e avaliação da distinção mediastinal	Comprimento e largura em corte longitudinal
Vesículas seminais	Localização, formato, ecogenicidade e ecotextura	Espessura em corte longitudinal

Fonte: Autoria própria, 2025.

3.4 EUTANÁSIA

Após o exame ultrassonográfico, os animais retornaram para o alojamento em microambiente até o momento da eutanásia, mantidos em sala com temperatura controlada a 23°C.

O método de eutanásia utilizado no estudo foi do tipo químico por overdose de isoflurano em uma câmara inalatória confeccionada para o experimento, tendo as seguintes características: 8 mm de espessura, 17 cm de altura, 26 cm de comprimento e 17 cm largura com tampa para fechamento através de trava. Em uma das extremidades está acoplado vaporizador não calibrado e compressor de ar adaptado. Grupo de 2 a 5 animais foram alocados no interior de caixa organizadora. O compressor de ar foi ligado com o vaporizador totalmente aberto contendo isoflurano da marca Isoforine® (Cristália - apresentação 240mL-1mg/mL) em estado líquido no seu interior até que houvesse perda da consciência. Os animais permaneceram cerca de 10 minutos no interior da câmara inalatória. Posteriormente foi realizada pausa de 10 minutos após o desligamento da câmara inalatória e a confirmação do óbito foi realizada pela constatação de assistolia com auxílio de equipamento de *doppler* vascular (DV 610 Medmega®), de apneia por avaliação da movimentação respiratória e de insensibilidade por pinçamento da cauda com auxílio de pinça hemostática.

3.5 DISSECAÇÃO ANATÔMICA

A dissecação anatômica e mensuração de todos os órgãos de 4 espécimes (2 machos e 2 fêmeas) foram realizados para determinar a confiabilidade das medidas obtidas pela ultrassonografia. Após a eutanásia, injeção de formaldeído a 10% foi feita no volume de 10 ml cada nas cavidades torácica e abdominal com seringa de 10 ml acoplada à agulha 20G. Posteriormente, foram submersos em frascos hermeticamente fechados de vidro em formaldeído a 10% por 48 horas antes das análises.

Com auxílio de lâmina nº 23 acoplada a cabo de bisturi e tesoura do tipo Iris houve abertura da parede abdominal desde o xifóide até a região retropúbica com incisão na linha média ventral. Quatro cortes em sentido transversal nas bordas cranial e caudal direitas e esquerdas, perpendiculares à primeira incisão foram feitos para rebater ambas as paredes em sentido lateral, expondo totalmente os órgãos abdominais.

Posteriormente, mensurações *ex situ* foram realizadas em unidade de medida em milímetros com auxílio de paquímetro do tipo digital, além de cortes anatômicos para confecção de atlas seguindo os cortes sonográficos realizados na varredura abdominal conforme a seguinte técnica:

Tabela 2: Avaliação anatomopatológica dos órgãos de camundongos hígidos: método utilizado para remoção dos órgãos e obtenção de medidas

Órgão	Metodologia	Mensurações realizadas
Fígado	Removidos da cavidade após corte com tesoura de íris na região do hilo. Preparação de peças com ou sem cortes anatômicos para obtenção de fotos em fundo azul.	-
Vesícula biliar	Removidas do fígado após ligadura com fio de nylon na altura do ducto cístico.	Espessura da parede
Estômago e intestino	Removidos em bloco da cavidade abdominal após ligadura do esôfago e do reto com fio de nylon. Realizado corte longitudinal com bisturi em cada segmento para expor a parede. Preparação de peças com cortes anatômicos para obtenção de fotos em fundo azul.	Espessura da parede
Pâncreas	Removidos em bloco em conjunto com o trato gastrintestinal. Fotos obtidas em fundo azul.	Espessura do órgão
Baço	Removidos em bloco em conjunto com o trato gastrintestinal. Fotos obtidas em fundo azul.	Espessura da parede em corte transversal
Rins	Removidos da cavidade abdominal após corte com tesoura de íris na região do hilo. Preparação de peças com cortes anatômicos para obtenção de fotos em fundo azul.	Comprimento e largura
Vesícula urinária	Removidas da cavidade após ligadura da uretra com fio de nylon. Realizado corte longitudinal para exposição da parede.	Espessura da parede
Glândulas adrenais	Removidas da cavidade após dissecação da região retroperitoneal.	Comprimento e espessura dos polos cranial e caudal

Ovários	Removidos em bloco da cavidade após corte dos ligamentos suspensores dos ovários e da região de corpo uterino com bisturi. Fotografias obtidas em fundo azul.	Comprimento e largura
Corpo do útero e cornos uterinos	Removidos em bloco da cavidade após corte dos ligamentos suspensores dos ovários e da região de corpo uterino com bisturi. Fotografias obtidas em fundo azul.	Diâmetro em corte longitudinal
Testículos	Dissecação e rebatimento da pele dos testículos para exposição dos órgãos. Fotografias obtidas em fundo azul.	Comprimento e largura
Vesículas seminais	Removidas da cavidade abdominal em conjunto com a vesícula urinária. Fotografias obtidas em fundo azul.	Espessura

3.6 TABULAÇÃO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram tabulados em planilhas eletrônicas do tipo LibreOffice® Calc, e as médias e seus respectivos desvios-padrão (DP) foram calculados e registrados. Toda análise estatística posterior foi feita no programa GraphPad Prism® 8.0.2.

A avaliação sobre a distribuição normal dos dados foi realizada com a aplicação do teste de *Shapiro-Wilk*.

Os dados ultrassonográficos entre os grupos de sexo foram classificados como não paramétricos e avaliados por meio do teste de *Mann-Whitney*.

Já a comparação entre o peristaltismo duodenal entre os grupos de sexo foram classificados como paramétricos e avaliados pelo teste de T-não pareado, enquanto o peristaltismo gástrico foi avaliado pelo teste de *Mann-Whitney* devido a distribuição do tipo não paramétrica.

A comparação entre os dados ultrassonográficos e anatomopatológicos foi feita por teste de *Mann-Whitney*, considerando $P < 0,05$.

Ainda, teste de *Bland-Altman* foi realizado para analisar a correlação entre as mensurações anatomopatológicas, que é o método de avaliação considerado padrão ouro e as medidas obtidas por ultrassonografia.

4 RESULTADOS

As medidas ultrassonográficas não apresentaram diferença estatística significativa ao teste de *Mann-Whitney* entre os grupos de sexo, nem em comparação às medidas anatomopatológicas obtidas, conforme se pode avaliar nas Figuras 4.1 e 4.2.

Figura 4.1: Diferença nas medidas ultrassonográficas abdominais entre camundongos machos e fêmeas.

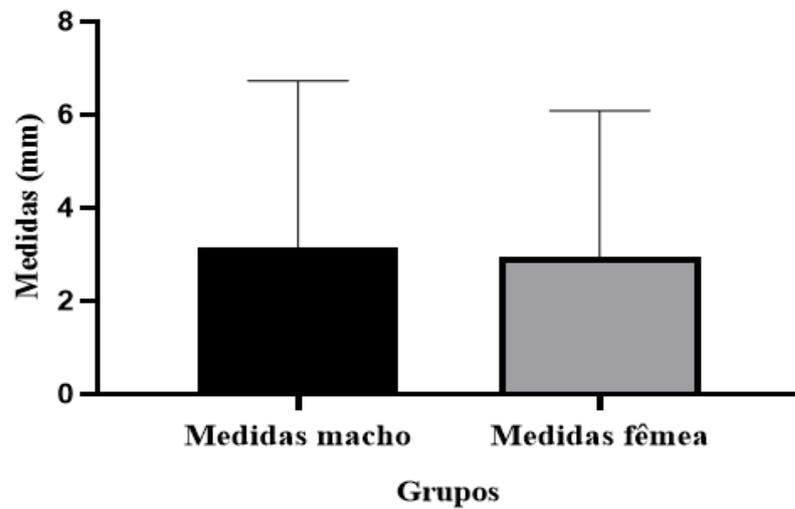
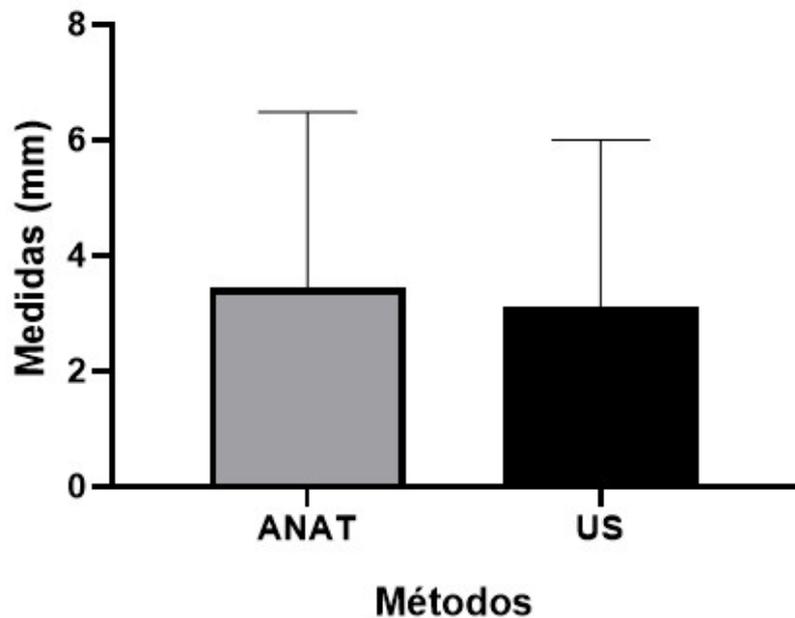
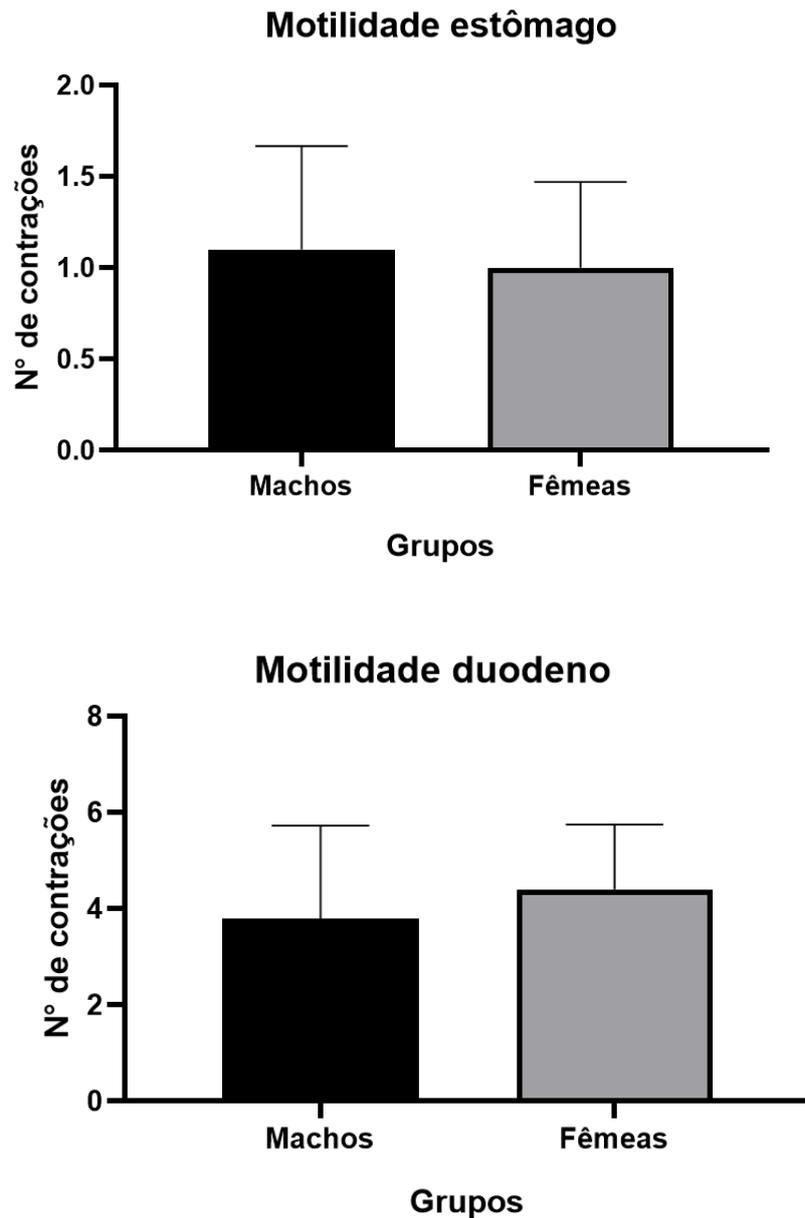


Figura 4.2: Diferença entre as medidas anatomopatológicas e ultrassonográficas em camundongos hípidos. ANAT: anatomopatologia; US: ultrassonografia



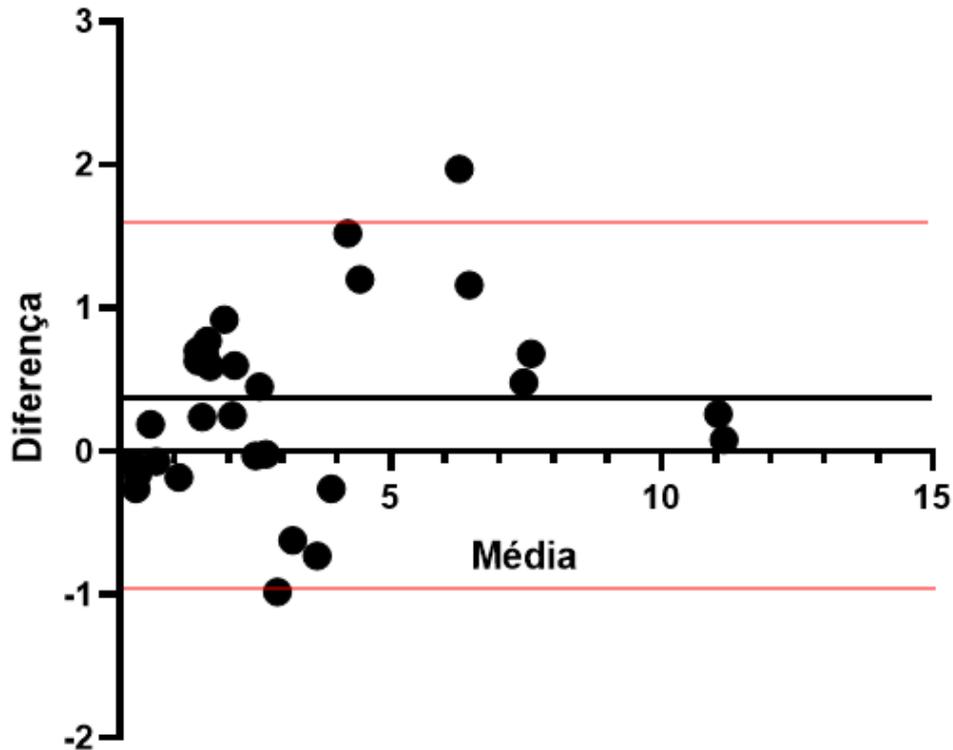
Os dados referente a motilidade gástrica e duodenal também não apresentaram diferença estatística significativa comparando os grupos de sexo por meio do teste de *Mann-Whitney* e de teste T-não pareado respectivamente, conforme a Figura 4.3.

Figura 4.3: Diferença entre o número de contrações peristálticas do estômago e duodeno de camundongos em relação ao sexo



O teste de *Bland-Altman* demonstra que não há viés de proporção das diferenças entre os dois métodos de mensuração, com diferença média esperada entre as medidas sonográficas em relação as anatomopatológicas de 0,33 mm e que a maioria dos valores obtidos encontram-se dentro do intervalo de confiança de 95% previamente estabelecido (Figura 4.4).

Figura 4.4: Diferença versus média entre os métodos anatomopatológico e ultrassonográfico de mensuração dos órgãos abdominais de camundongos pelo teste de *Bland-Altman*



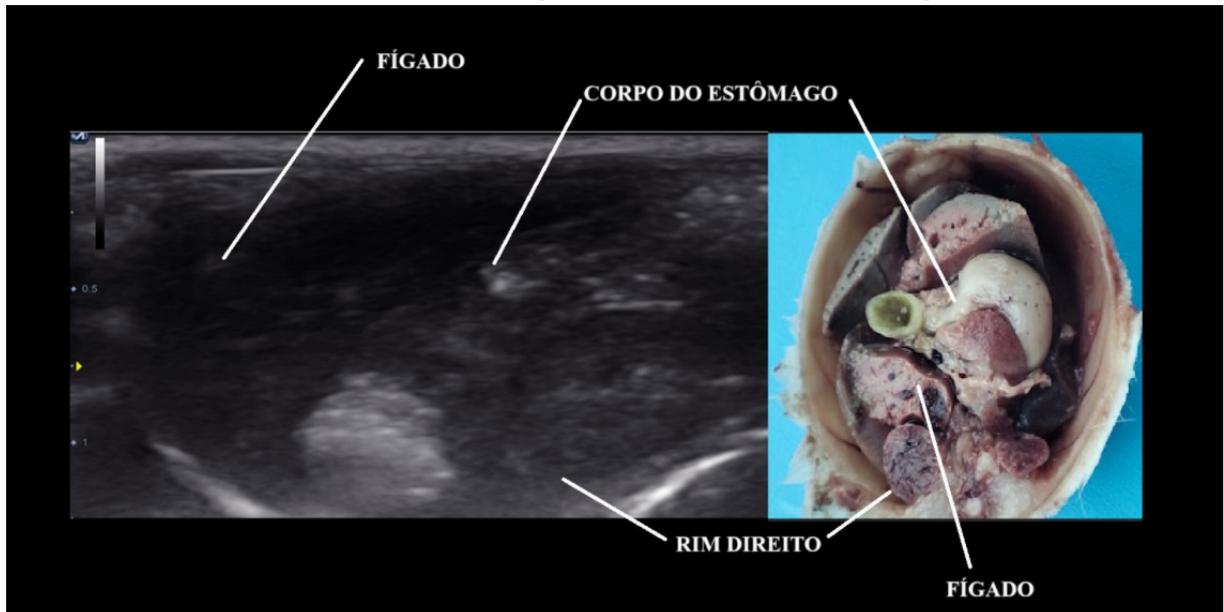
4.1 FÍGADO E VESÍCULA BILIAR

O fígado estava situado na parte cranial da cavidade abdominal, em íntimo contato com o estômago e duodeno em sua porção mediana e com o baço e o rim direito lateralmente.

Uma fina linha hiperecogênica correspondente ao diafragma margeava o parênquima cranialmente, dividindo a cavidade torácica da abdominal.

É discretamente hipoeecogênico a isoecogênico em relação a camada cortical renal e possui paredes vasculares hiperecogênicas referentes aos vasos portais. Sua ecotextura é fina, de aspecto liso e os ápice de suas margens são afiladas e bem definidas (Figura 4.5).

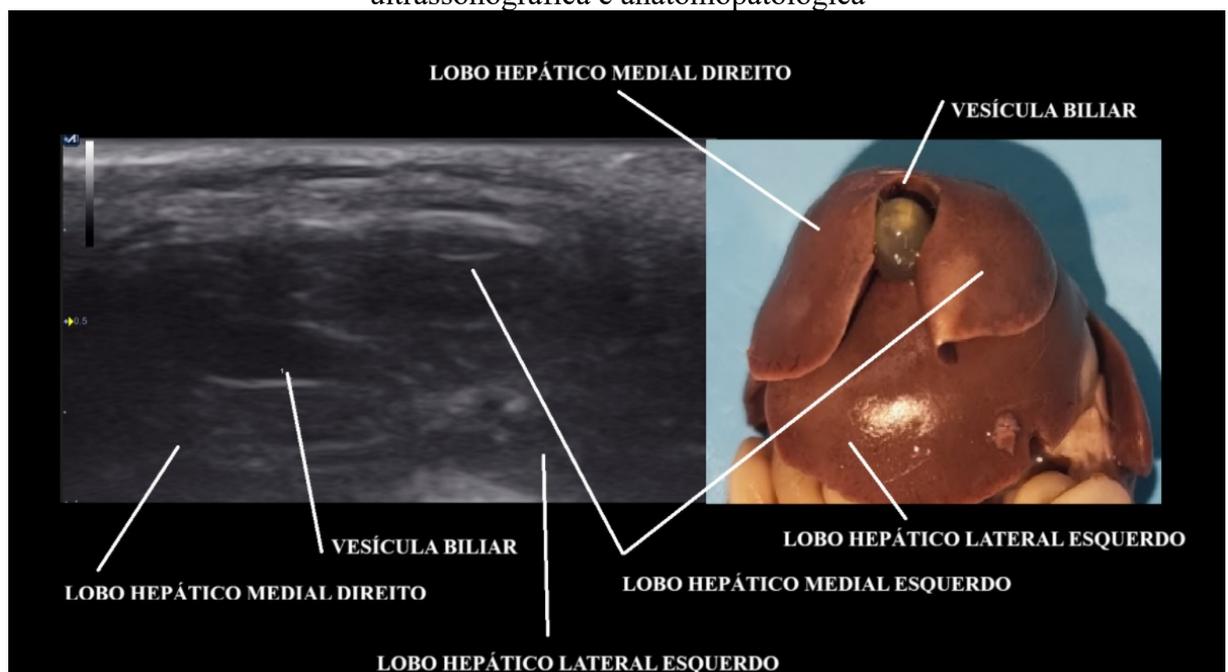
Figura 4.5: Corte transversal ultrassonográfico e anatomopatológico demonstrando a relação anatômica entre o fígado, o rim direito e o estômago



Fonte: Autoria própria, 2024.

Em sua porção mediana à lateral direita fica repousada a vesícula biliar, a qual possui formato piriforme, paredes hiperecogênicas e conteúdo luminal anecogênico característico (bile), com quantidade variável, a qual parecia estar relacionada ao grau de repleção gastrointestinal (Figura 4.6).

Figura 4.6: Relações anatômicas da vesícula biliar e dos lobos hepáticos: vista ultrassonográfica e anatomopatológica



Fonte: Autoria própria, 2024.

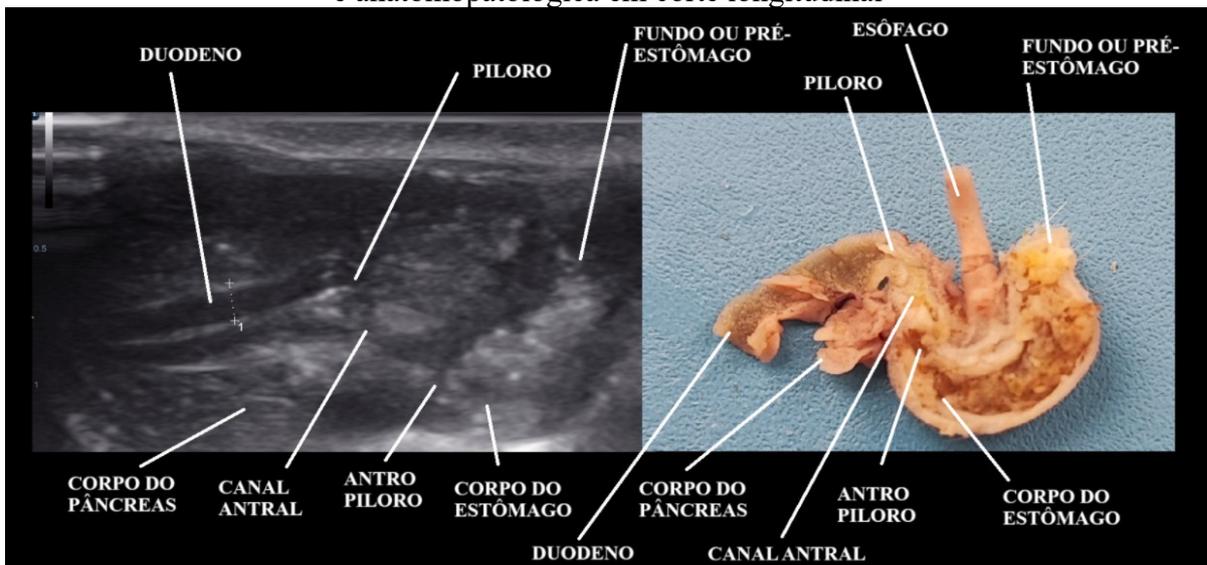
4.2 TRATO GASTRINTESTINAL

O estômago localiza-se na porção cranial esquerda a mediana da cavidade abdominal e possui formato semelhante a um “U”, com transição piloroduodenal quase retilínea.

O fundo do estômago ou pré-estômago era facilmente identificável angulando o transdutor em sentido a cavidade torácica, o qual encontrava-se repleto de conteúdo hiperecogênico de maior densidade sonográfica. A distinção entre corpo, antro piloro e canal antral era pouco definida.

O aspecto ultrassonográfico da estratificação mural segue o já relatado para outros mamíferos, tendo uma camada mucosa hipoeecogênica, submucosa hiperecogênica, muscular hipoeecogênica e serosa hiperecogênica, todas aparentemente com espessura semelhante (Figura 4.7).

Figura 4.7: Anatomia gástrica e relação do estômago com o pâncreas: vista ultrassonográfica e anatomopatológica em corte longitudinal



Fonte: Autoria própria, 2024.

O conteúdo luminal era hiperecogênico formador de fraco sombreamento acústico posterior e as contrações peristálticas eram vigorosas em número que variava de 0 a 2 movimentos peristálticos em 15 segundos.

A porção piloroduodenal relacionava-se intimamente com o corpo do pâncreas, constituindo referencial anatômico para sua localização.

O duodeno estava situado na porção cranial da cavidade abdominal à direita do plano mediano e é repleto de conteúdo luminal hiperecogênico mucoso. A estratificação mural é igual ao do estômago, sendo a camada mucosa de espessura predominante.

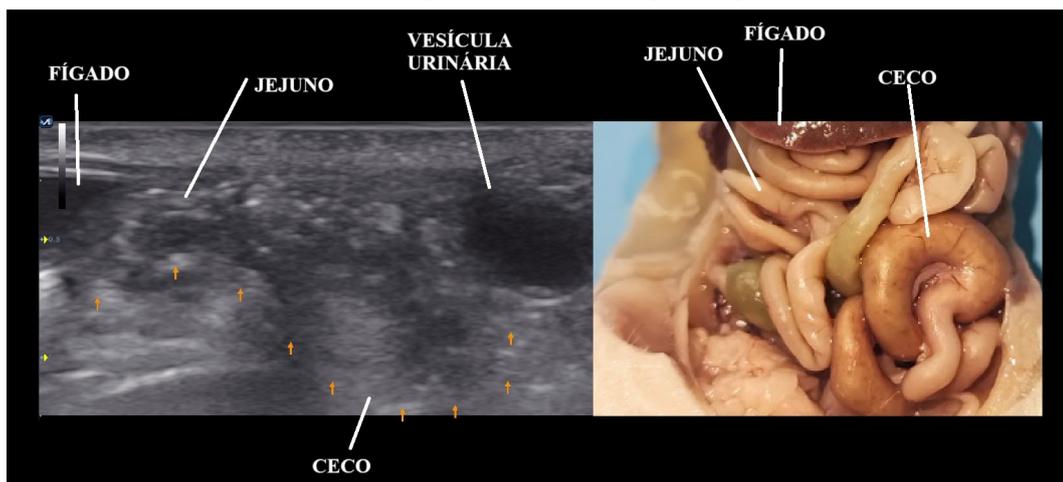
As contrações peristálticas possuem menor vigorosidade, porém maior número, variando de 2 a 8 contrações em 15 segundos.

As alças de jejuno e íleo possuem menor espessura mural e aparentam ter maior número de contrações peristálticas, sendo de difícil mensuração e avaliação ultrassonográfica com o equipamento utilizado.

O cólon descendente era facilmente identificável devido a sua localização anatômica, encontrando-se ventralmente o rim esquerdo e dorsalmente a vesícula urinária. Com paredes extremamente finas, a identificação de sua estratificação mural é dificultosa devido a baixa profundidade do mesmo. Apresenta-se repleto de conteúdo hiperecogênico formador de sombreamento acústico posterior com formato de colar de pérolas (fezes em formato de cibalas).

O ceco estava localizado à direita do plano mediano em abdome médio, com paredes extremamente finas, conteúdo hiperecogênico pastoso a gasoso, o qual muitas vezes se estendia para o lado esquerdo da cavidade abdominal em porção caudal, próximo a vesícula urinária (Figura 4.8).

Figura 4.8: Relação anatômica do ceco com outros órgãos abdominais: vista ultrassonográfica e anatomopatológica



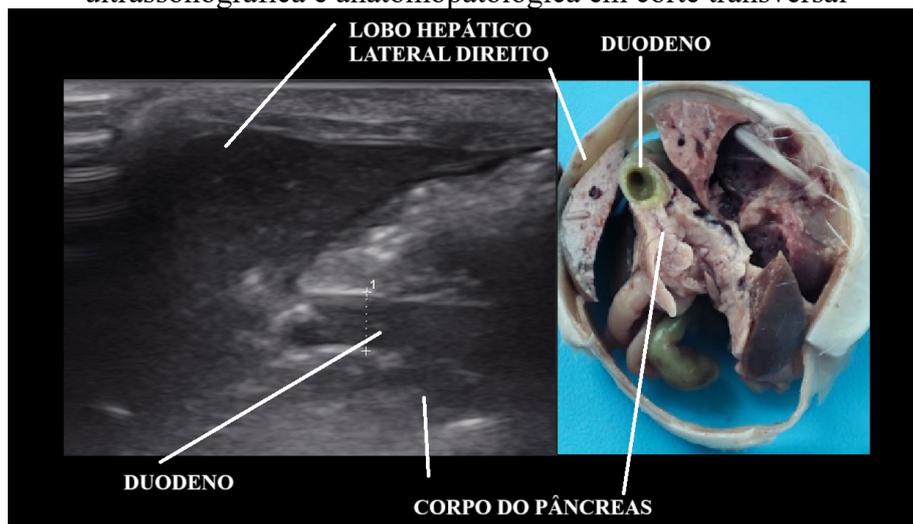
Fonte: Autoria própria, 2024.

4.3 PÂNCREAS

Localizado na porção cranial da cavidade abdominal, caudal do estômago e medial ao início do duodeno, o pâncreas foi mais facilmente visibilizados na flexura piloroduodenal, em

sua porção de transição entre corpo e lobo direito. É isoecogênico em relação ao mesentério, com margens indefinidas e possui pequena estrutura tubular com paredes hiperecogênicas em sua porção central, a qual pode corresponder ao ducto pancreático ou a veia pancreatoduodenal (Figura 4.9).

Figura 4.9: Relação anatômica do corpo do pâncreas: vista ultrassonográfica e anatomopatológica em corte transversal

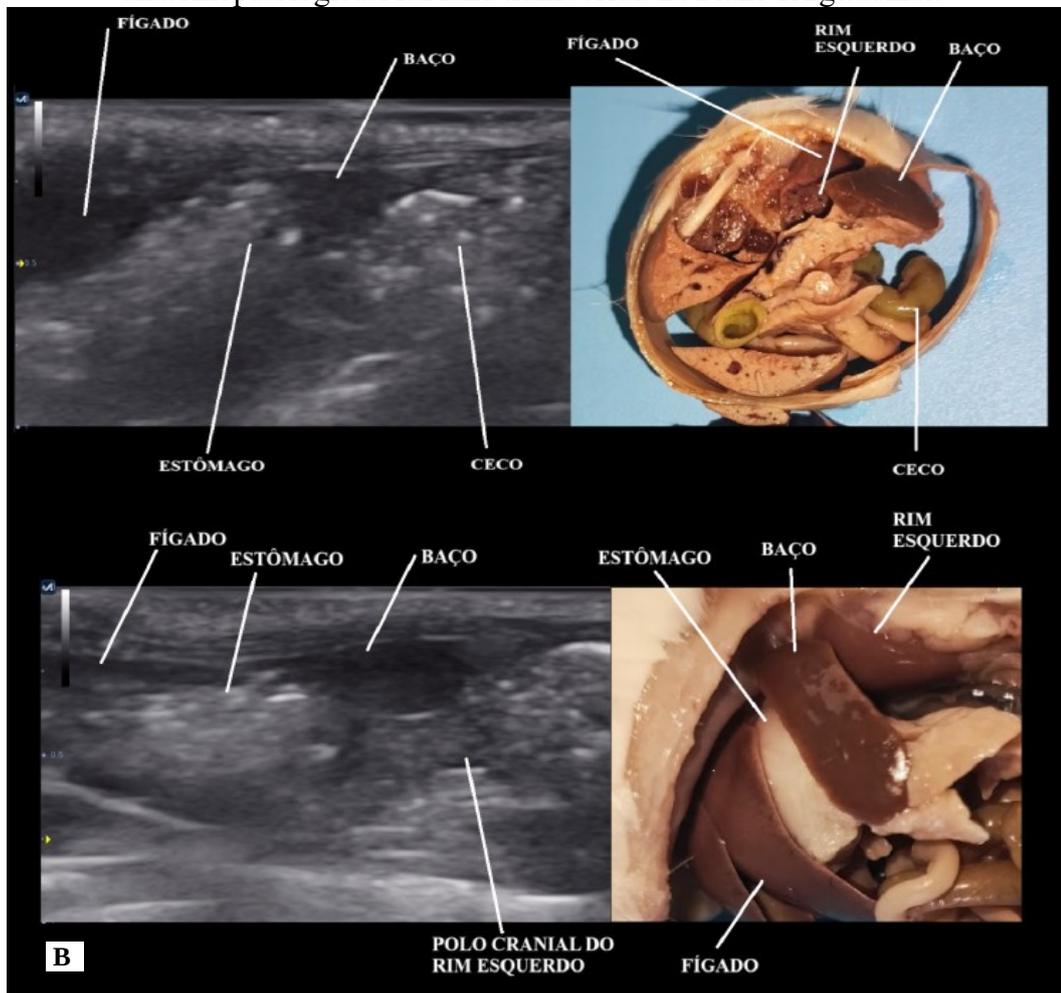


Fonte: Autoria própria, 2024.

4.4 BAÇO

Situava-se no abdome cranial a médio lateral esquerdo, lateralmente ao respectivo rim, margeando a curvatura maior do estômago. No corpo transversal assumia um formato triangular e no longitudinal um formato levemente mais alongado, porém ainda triangular, sendo seu parênquima hipoecogênico em relação a cortical renal e isoecogênico ao fígado, com ecotextura lisa a levemente granulada, margeado por fina cápsula hiperecogênica, com margens regulares e extremidades afiladas (Figuras 4.10 e 4.11).

A Figura 4.10: Baço e relações anatômicas: vista ultrassonográfica e anatomopatológica. A: Plano transversal. B: Plano longitudinal.



Fonte: Autoria própria, 2024.

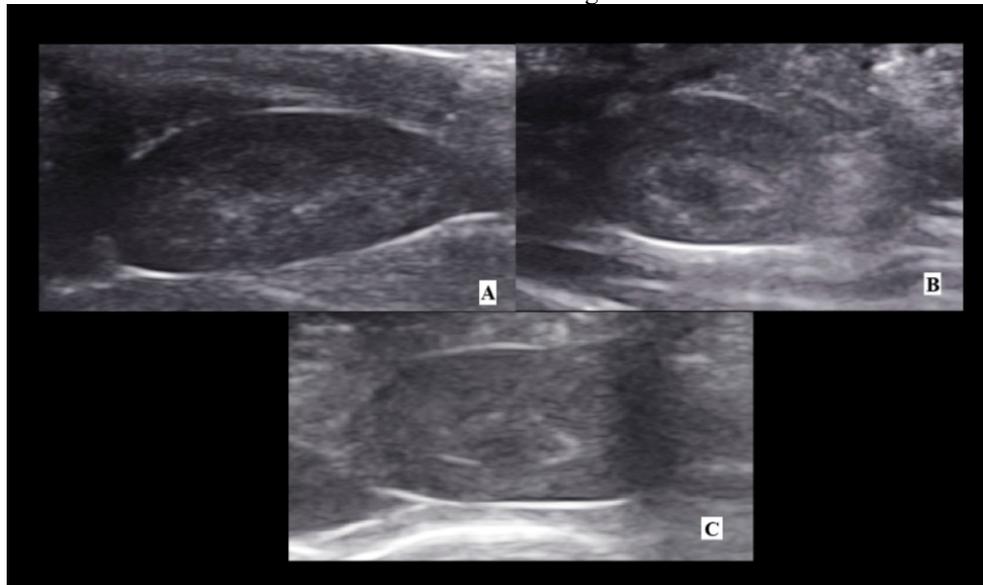
4.5 RINS

Encontravam-se em posição sublombar na porção cranial da cavidade abdominal, sendo mais facilmente identificados colocando o transdutor paralelamente a coluna vertebral.

O rim direito era mais cranial que o esquerdo, estando em íntimo contato com o lobo caudato do fígado. Já o rim esquerdo encontrava-se justaposto ao baço medialmente.

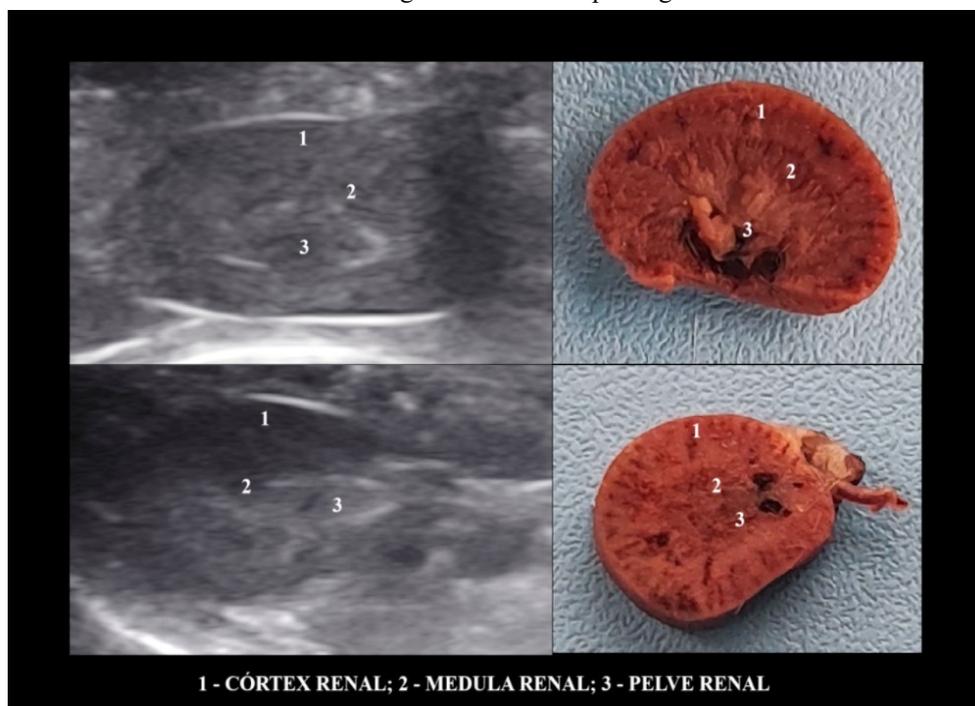
Com formato oval a elipsoide, o parênquima era margeado por fina cápsula hiperecogênica, com camada cortical hipocogênica em relação a medular, a qual possuía áreas hiperecogênicas relacionadas a tecido gordurosos na região da papila renal e do seio renal. No corte longitudinal e transversal a pelve era facilmente distinguível dos demais tecidos (Figuras 4.11 e 4.12).

Figura 4.11: Aspecto ultrassonográfico dos rins de camundongos. A: corte dorsal, B: corte transversal e C: corte longitudinal



Fonte: Autoria própria, 2024.

Figura 4.12: Anatomia do rim do camundongo em corte longitudinal e transversal: vista ultrassonográfica e anatomopatológica



Fonte: Autoria própria, 2024.

4.6 VESÍCULA URINÁRIA

Situava-se no abdome caudal na linha mediana, de formato variando entre piriforme em corte longitudinal a oval em corte transversal, sendo caracterizada por sua parede hipoecogênica, a qual assume aspecto trilaminar quando com baixa repleção, com conteúdo luminal anecogênico (urina) em seu interior (Figura 4.13).

Figura 4.13: Aspecto ultrassonográfico da vesícula urinária de camundongos. A: corte longitudinal e B: corte transversal. O asterisco representa a urina em seu interior



Fonte: Autoria própria, 2024.

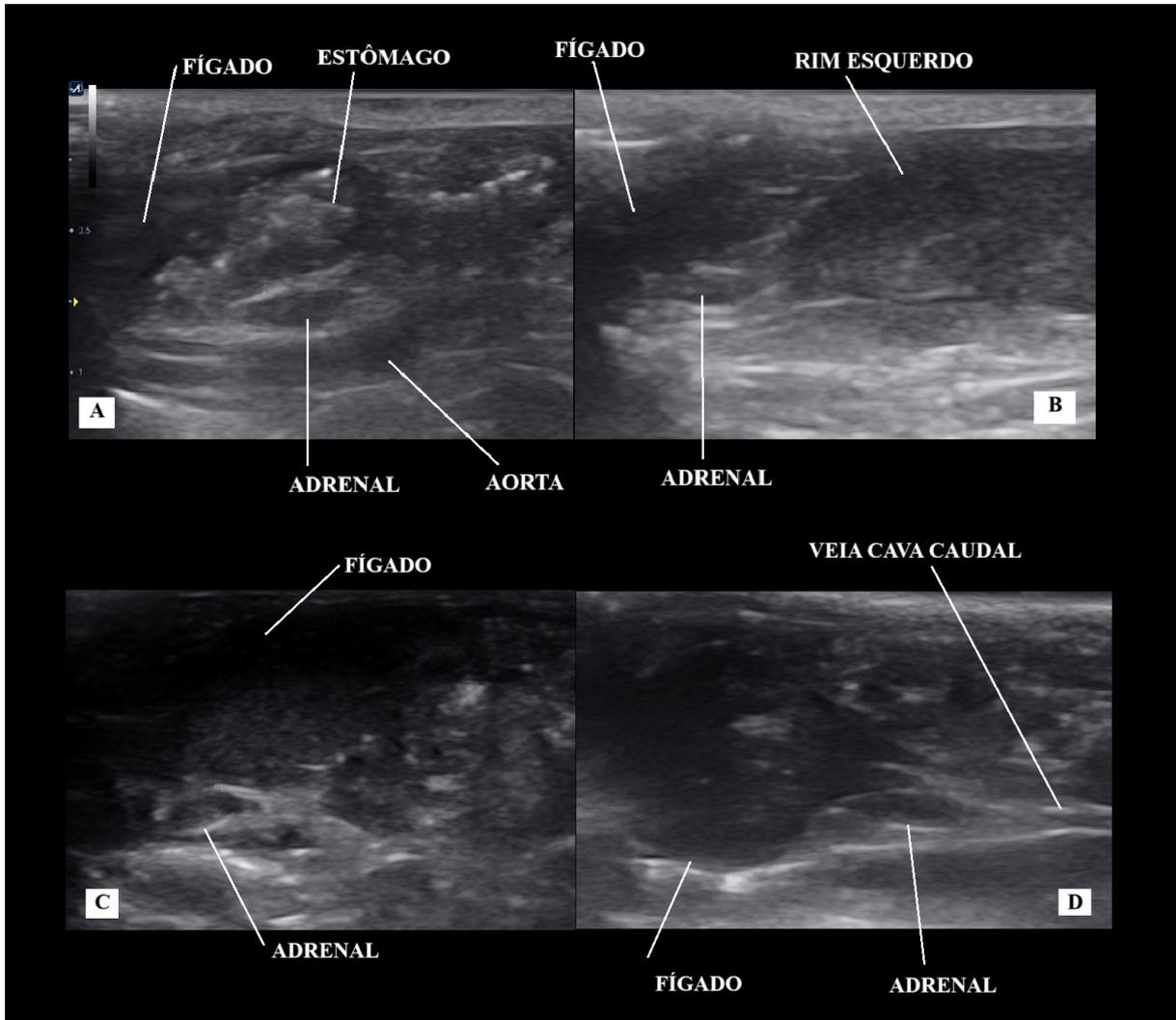
A espessura da parede foi medida na porção ventral da vesícula urinária.

4.7 GLÂNDULAS ADRENAIS

Situavam-se na região craniomedial aos polos craniais renais, sendo de difícil avaliação em animais inquietos ou com trato gastrintestinal repleto. A adrenal esquerda estava intimamente relacionada a aorta, encontrando-se lateralmente à este e a direita a veia cava, também situada lateralmente ao seu trajeto.

Com formato ovalado a elíptico, possuem margens bem definidas, com parênquima hipoecogênico e em alguns animais foi possível identificar leve diferenciação corticomedular, com a camada cortical externa hipoecogênica e medular interna hiperecogênica (Figura 4.14).

Figura 4.14: Vista ultrassonográfica das glândulas adrenais e suas relações anatômicas : A e B: Adrenal esquerda e C e D: Adrenal direita



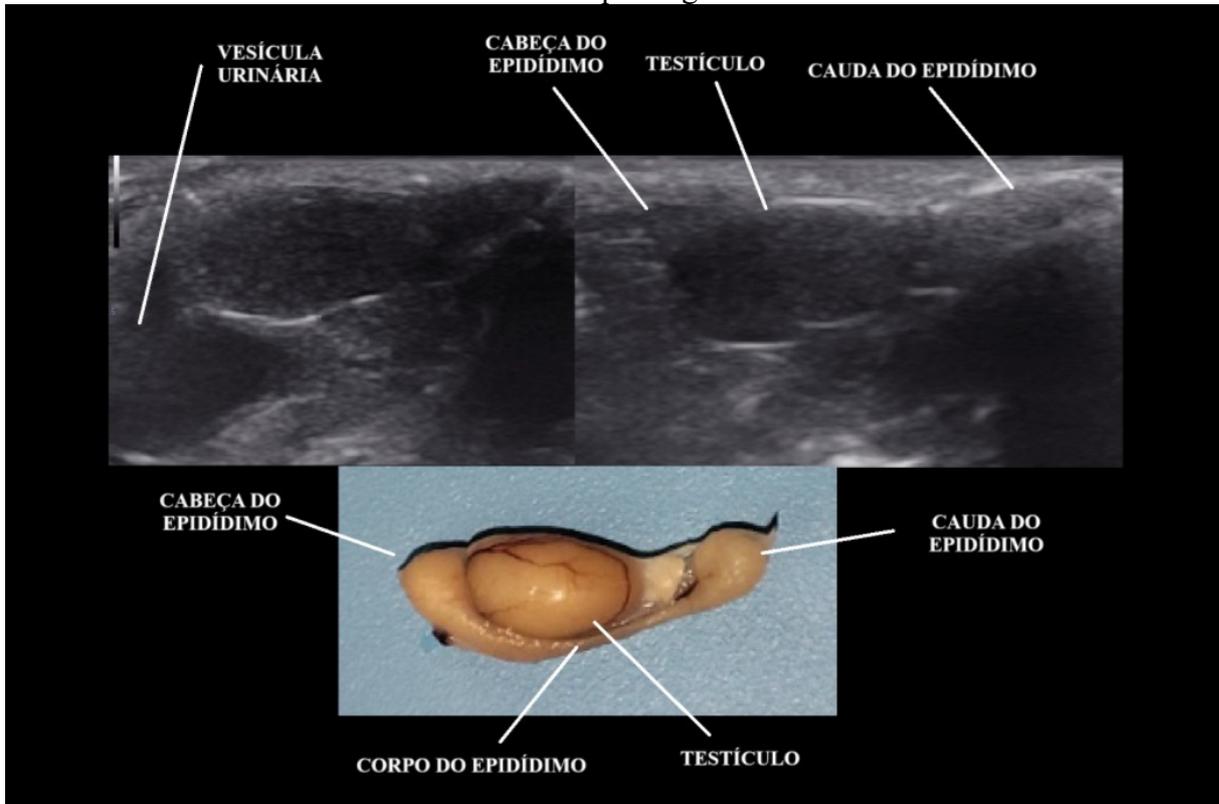
Fonte: Aatoria própria, 2024.

4.8 APARELHO GENITAL MASCULINO

Os testículos encontravam-se ora no escroto, ora no interior da cavidade abdominal caudal, próximo a vesícula urinária, possuindo formato oval, margens regulares e bem definidas, com parênquima hipoecogênico de ecotextura lisa.

Não havia distinção do mediastino testicular e distinção do parênquima testicular em relação as regiões epididimária é fraca, sendo o epidídimo levemente hiperecogênico em relação ao testículo (Figura 4.15).

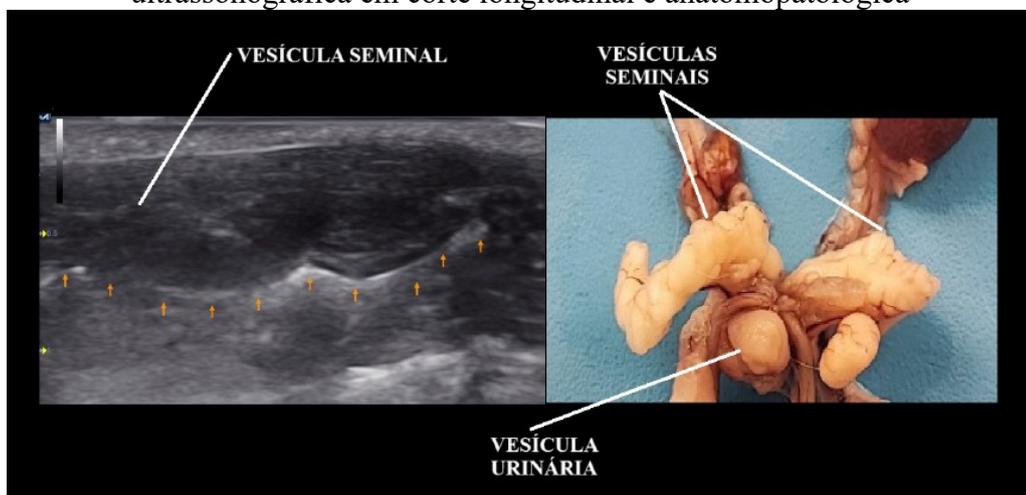
Figura 4.15: Anatomia dos testículos (plano longitudinal): Vista ultrassonográfica e anatomopatológica



Fonte: Aatoria própria, 2024.

Já as vesículas seminais situavam-se dorsal e lateralmente a vesícula urinária no abdome caudal, com margens irregulares, pobremente definidas e aspecto disforme, com ecotextura grosseira. O parênquima é hipocogênico com pequenos pontos hiperecogênicos de permeio. Não foi possível distinguir as glândulas de coagulação das vesículas seminais em nenhum animal, nem identificar a próstata na maioria dos indivíduos (Figura 4.16).

Figura 4.16: Vesículas seminais de camundongos hígdios: vista ultrassonográfica em corte longitudinal e anatomopatológica



Fonte: Aatoria própria, 2024.

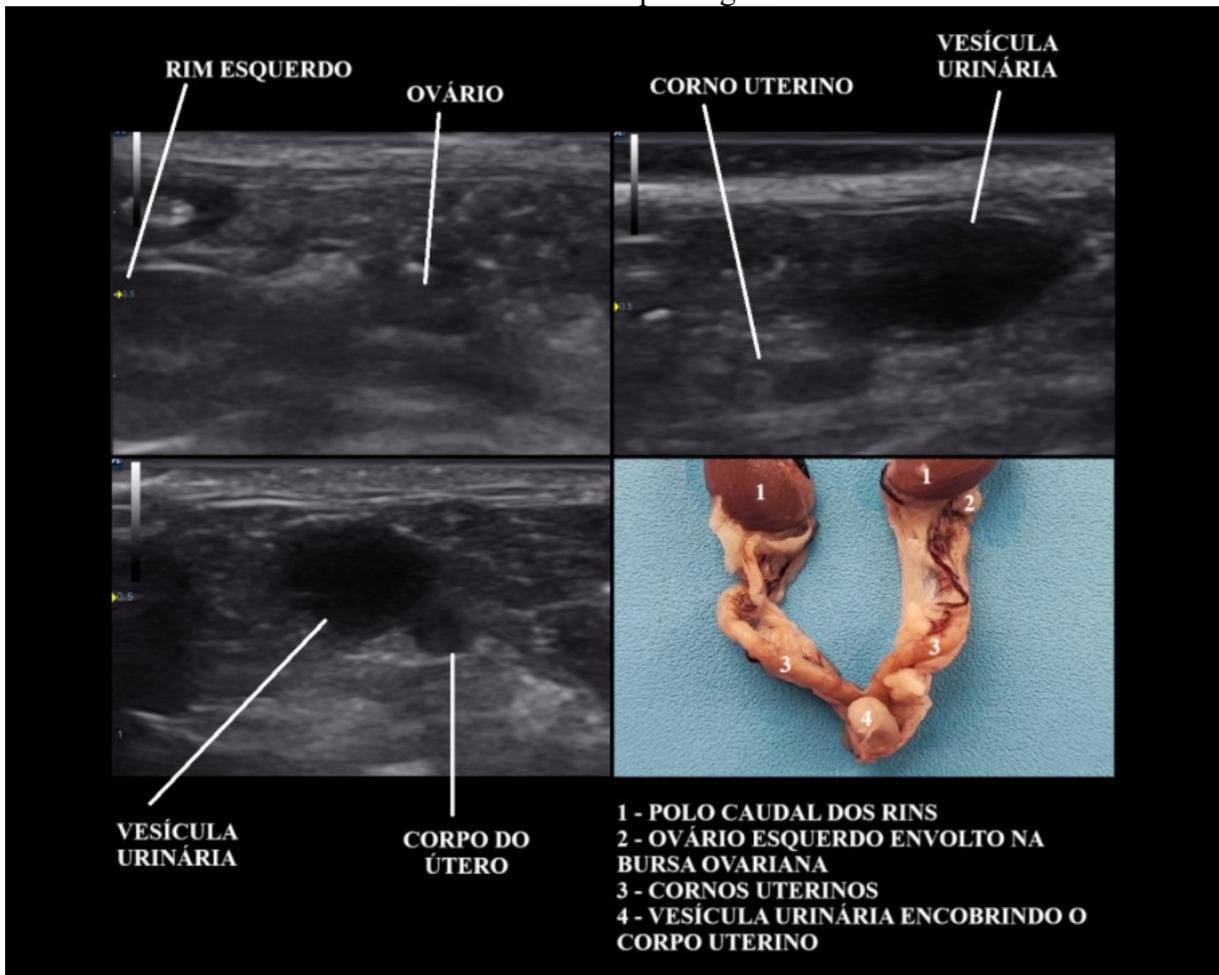
4.9 APARELHO GENITAL FEMININO

Os ovários situam-se no abdome cranial a médio, caudal ao polo caudal de ambos os rins, muitas vezes de difícil avaliação devido a sobreposição de artefatos do trato gastrintestinal.

Apresentam formato circular, com margens pouco definidas, parênquima hipocogênico de ecotextura granulada.

Já os cornos uterinos eram mais facilmente identificados a nível do corpo uterino, dorsal a vesícula urinária, em suas porções distais. Todo o útero tinha a mesma característica sonográfica, formato tubular hipocogênico, com ecotextura lisa, sendo o corpo do útero curto e os cornos uterinos longos, em sua maioria encobertos por artefatos gastrintestinais (Figura 4.17).

Figura 4.17: Anatomia do aparelho genital feminino do camundongo: visão ultrassonográfica do ovário e do corno uterino em corte longitudinal, corpo do útero em corte transversal e visão anatomopatológica



Fonte: Autoria própria, 2024.

4.10 MEDIDAS ULTRASSONOGRÁFICAS E NÚMERO DE MOVIMENTOS PERISTÁLTICOS DE CAMUNDONGOS HÍGIDOS

A tabela 3 representa a mediana e o intervalo de referência do número de contrações peristálticas gástricas e duodenais em 15 segundos.

Tabela 3: Mediana e intervalo de referência quanto ao número de contrações peristálticas de camundongos hígidos em 15 segundos

Região	Mediana	Intervalo de Referência
Estômago	1	0 - 2
Duodeno	4	2 - 8

Fonte: Autoria própria, 2024.

A tabela 4 explicita a média e o desvio padrão das medidas ultrassonográficas dos órgãos abdominais de camundongos hígidos em milímetros.

Tabela 4: Medidas ultrassonográfica (mm) dos órgãos de camundongos hígidos

Variável	Média (mm)	Desvio padrão (mm)
Espessura da vesícula urinária	0,47	0,20
Comprimento do rim esquerdo	10,92	1,18
Largura do rim esquerdo	5,28	0,52
Comprimento do rim direito	11,11	0,83
Largura do rim direito	5,87	0,65
Espessura da vesícula biliar	0,28	0,09
Espessura do estômago	0,71	0,24
Espessura do duodeno	1,18	0,22
Espessura do cólon	0,41	0,08
Espessura do ceco	0,43	0,09
Espessura do corpo pancreático	2,71	0,49
Espessura do baço	2,52	0,30
Comprimento da adrenal esquerda	4,03	0,88
Espessura do polo cranial da adrenal esquerda	1,09	0,20
Espessura do polo caudal da adrenal esquerda	1,23	0,27
Comprimento da adrenal direita	4,01	0,97
Espessura do polo cranial da adrenal direita	1,13	0,24
Espessura do polo caudal da adrenal direita	1,37	0,26
Comprimento do testículo esquerdo	7,25	0,58

Largura do testículo esquerdo	3,45	0,53
Comprimento do testículo direito	7,22	0,55
Largura do testículo direito	3,83	0,29
Espessura da vesícula seminal	2,35	0,63
Comprimento do ovário esquerdo	3,50	1,62
Largura do ovário esquerdo	1,95	0,78
Comprimento do ovário direito	3,40	1,31
Largura do ovário direito	1,82	0,72
Espessura do corpo do útero	1,47	0,28
Espessura do corno uterino esquerdo	1,40	0,31
Espessura do corno uterino direito	1,22	0,31

Fonte: Autoria própria, 2024.

5 DISCUSSÃO

Neste estudo, a maioria dos órgãos propostos foi identificada em todos os camundongos, com exceção das glândulas de coagulação e da próstata nos machos. Isso demonstra a aplicabilidade do uso de transdutor linear multifrequencial na faixa de 8 a 17 MHz para o exame ultrassonográfico abdominal em camundongos.

Frequências mais altas, como as usadas em biomicroscopia ultrassonográfica possivelmente forneçam melhor detalhamento dos órgãos e definição anatômica, permitindo avaliação mais refinada, facilitando a realização do exame ultrassonográfico e possibilitando diagnósticos mais precisos.

Os valores de referência ultrassonográfica foram consistentes com as medidas anatomopatológicas obtidas nesta pesquisa nessa.

Sabe-se que em algumas espécies a seditação pode influenciar no tamanho e na ecogenicidade do baço, conforme descrito em cães (O'Brien; Kenneth; Waller, 2004). Esta influência não pode ser descartada neste estudo, visto que não há dados semelhantes disponíveis na literatura para a espécie em questão.

A ecogenicidade do parênquima hepático e sua similaridade com o córtex renal direito tornam possível detectar doença hepática gordurosa quando há inversão deste padrão (fígado mais ecogênico que o rim). Esta e outras características de doenças hepatobiliares já foram descritas por meio da realização ultrassonografia de alta frequência em camundongos por Fernández-Domínguez *et al.* (2011), demonstrando que a ultrassonografia convencional também pode ser aplicável a este diagnóstico.

A estratificação mural gástrica e intestinal ultrassonográfica foi semelhante a descrita em cães e gatos, possibilitando o diagnóstico de alterações inflamatórias e neoplásicas nesta espécie de forma não invasiva, visto o frequente uso desta espécie modelo experimental para tais afecções (Jackstadt E Sansom, 2016; Oh *et al.*, 2014; Penninck *et al.*, 2003).

As imagens ultrassonográficas são correspondentes a anatomia renal, e podem ser úteis no diagnóstico de doenças que causem alteração na morfologia renal, como a doença renal crônica, a qual provoca diminuição das dimensões renais e é induzida nesta espécie como modelo experimental (Hayeeawaema *et al.*, 2023).

Hiperplasia adrenal secundária a tumores hipofisário provocando hiperadrenocorticismismo já foram descritos por diversos autores em camundongos e os valores de referência aqui descritos podem auxiliar na detecção destas alterações por meio da avaliação ultrassonográfica (Bernichtein; Peltoketo; Huhtaniemi, 2009).

A não caracterização do mediastino testicular pode estar relacionada a frequência do transdutor em relação a pequena massa e profundidade corporal dos animais, bem como pode estar associada a característica da linha mediastinal ser sabidamente sutil em pequenos roedores (Reese, 2011). A avaliação ultrassonográfica testicular e ovariana com estabelecimento de parâmetros de normalidade a detecção de tumores nestes órgãos, os quais são o terceiro tipo tumoral espontâneo mais comum em camundongos, conforme relatado por Grenacre (2004).

Em suma, os dados anatômicos, características ultrassonográficas, medidas qualitativas e avaliação do peristaltismo obtidos fornecem um atlas de referência que pode auxiliar médicos veterinários e pesquisadores na rotina clínica e em estudos experimentais com camundongos. Este trabalho contribui no refinamento da utilização da ultrassonografia com método não invasivo e complementar no diagnóstico e monitoramento de doenças nestes animais.

Por fim, recomenda-se que estudos futuros avaliem comparativamente o uso de transdutores de alta e ultra-alta frequência para proporcionar imagens de maior resolução, detalhamento das imagens ultrassonográficas, ampliando o seu uso como ferramenta diagnóstica e de redução e refinamento no uso de camundongos em pesquisas, promovendo maior ética e sustentabilidade científica.

6 CONCLUSÃO

A ultrassonografia demonstrou ser uma ferramenta útil na avaliação abdominal de camundongos, por se tratar de um método não invasivo, rápido e acessível que possibilita a visualização da arquitetura dos órgãos com mínimo estresse e desconforto aos animais.

O referencial anatômico estabelecido neste estudo, incluindo medidas e aspectos sonográficos normais dos órgãos, representa uma importante contribuição para a literatura, considerando a escassez de informações acerca deste tema.

Além disso, pode auxiliar em investigações científicas futuras com esta espécie, bem como no diagnóstico de diversas afecções por médicos veterinários clínicos.

Recomenda-se a realização de pesquisas futuras com transdutores de ultra-alta frequência, a fim de obter melhor detalhamento de imagem das estruturas abdominais, considerando o baixo volume corporal desses animais.

REFERÊNCIAS

- ROBINSON-JUNKER, A. *et al.* Sleeping through anything: the effects of unpredictable disruptions on mouse sleep, healing, and affect. **PLoS One**, v. 14, n. 1, e0210620, 2019.
- APODACA, G.; BALESTREIRE, E.; BIRDER, L. A. The uroepithelial-associated sensory web. **Kidney international**, v. 72, n. 9, p. 1057-1064, 2007.
- AUMÜLLER, G.; SEITZ, J. Protein secretion and secretory processes in male accessory sex glands. **International review of cytology**, v. 121, p. 127-231, 1990.
- BAKER, D. *et al.* A cellular reference resource for the mouse urinary bladder. **BioRxiv**, p. 2021.09.20.461121, 2021.
- BALOGH, P.; HORVÁTH, G.; SZAKAL, A. K. Immunoarchitecture of distinct reticular fibroblastic domains in the white pulp of mouse spleen. **Journal of histochemistry & cytochemistry**, v. 52, n. 10, p. 1287-1298, 2004.
- BANZATO, T. *et al.* Abdominal anatomic features and reference values determined by use of ultrasonography in healthy common rats (*Rattus norvegicus*). **American Journal of Veterinary Research**, v. 75, n. 1, p. 67-76, 2014.
- BECKMANN, N.; LEDERMANN, B. Noninvasive small rodent imaging: significance for the 3R principles. **Small Animal Imaging: Basics and Practical Guide**, p. 69-87, 2017.
- BERNICHTEIN, S.; PELTOKETO, H.; HUHTANIEMI, I. Adrenal hyperplasia and tumours in mice in connection with aberrant pituitary–gonadal function. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 300, n. 1-2, p. 164-168, 2009.
- BLANDAU, R. J. Gamete transport-comparative aspects. The Mammalian Oviduct. **Comparative Biology and Methodology**, p. 129-162, 1969.
- BÖCK, P.; ABDEL-MONEIM, M.; EGERBACHER, M. Development of pancreas. **Microscopy research and technique**, v. 37, n. 5-6, p. 374-383, 1997.
- BRADSHAW, B. S.; GLENN WOLFE, H. Coagulation proteins in the seminal vesicle and coagulating gland of the mouse. **Biology of Reproduction**, v. 16, n. 3, p. 292-297, 1977.
- BULLARD, D. C.; WEAVER, C. T. IV. Genomic engineering for studies of the gastrointestinal tract in mice. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 283, n. 6, p. G1232-G1237, 2002.
- BYE, W.A.; ALLAN, C. H.; TRIER, J. S. Structure, distribution, and origin of M cells in Peyer's patches of mouse ileum. **Gastroenterology**, v. 86, n. 5, p. 789-801, 1984.
- CALDWELL, H. K.; LEPRI, J. J. Disruption of the fifth melanocortin receptor alters the urinary excretion of aggression-modifying pheromones in male house mice. **Chemical senses**, v. 27, n. 1, p. 91-94, 2002.

- CAPASSO, G. *et al.* Gene regulation and targeting in the kidney: Relevance to renal physiology and pathophysiology. **Nephron**, v. 89, n. 3, p. 255-263, 2001.
- CARRETERO, A. *et al.* Urinary organs. In: RUBERTE, J.; CARRETERO, A.; NAVARRO, M. **Morphological Mouse Phenotyping: Anatomy, Histology and Imaging**. Elsevier, 2017. p. 179-194.
- CESTA, M. F. Normal structure, function, and histology of the spleen. **Toxicologic pathology**, v. 34, n. 5, p. 455-465, 2006.
- COOTNEY, R.W. Ultrasound imaging: principles and applications in rodent research. **ILAR journal**, v. 42, n. 3, p. 233-247, 2001.
- DAI, L.-J. *et al.* Magnesium transport in the renal distal convoluted tubule. **Physiological reviews**, v. 81, n. 1, p. 51-84, 2001.
- DOLENŠEK, J.; RUPNIK, M. S.; STOŽER, A. Structural similarities and differences between the human and the mouse pancreas. **Islets**, v. 7, n. 1, p. e1024405, 2015.
- DONJACOUR, A. A.; THOMSON, A. A.; CUNHA, G. R. Enlargement of the ampullary gland and seminal vesicle, but not the prostate in int-2/Fgf-3 transgenic mice. **Differentiation**, v. 62, n. 5, p. 227-237, 1998.
- DUNN, T. B. Normal and pathologic anatomy of the reticular tissue in laboratory mice, with a classification and discussion of neoplasms. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 14, n. 6, p. 1281-1433, 1954.
- ELLIS, L. C.; BUHRLEY, L. E.; HARGROVE, J. L. Species differences in contractility of seminiferous tubules and tunica albuginea as related to sperm transport through the testis. **Archives of Andrology**, v. 1, n. 2, p. 139-146, 1978.
- ELSAYED, A. H.; EL-GAMMAL, S. M. Comparative Study on the Gross Anatomy of Some Abdominal Organs in Albino Rat (*Rattus norvegicus*) and Albino Mouse (*Mus musculus*). **Alexandria Journal of Veterinary Sciences**, v. 80, n. 1, 2024.
- FEKETE, E. A comparative study of the ovaries of virgin mice of the dba and C57 black strains. **Cancer Res**, p. 263-269, 1946.
- FERNÁNDEZ-DOMÍNGUEZ, I. *et al.* High-frequency ultrasound imaging for longitudinal evaluation of non-alcoholic fatty liver disease progression in mice. **Ultrasound in medicine & biology**, v. 37, n. 7, p. 1161-1169, 2011.
- FOSTER, F. S. *et al.* A new ultrasound instrument for in vivo microimaging of mice. **Ultrasound in medicine & biology**, v. 28, n. 9, p. 1165-1172, 2002.
- FOSTER, F. S. *et al.* Advances in ultrasound biomicroscopy. **Ultrasound in medicine & biology**, v. 26, n. 1, p. 1-27, 2000.
- FRITH, C. H. Histology, adrenal gland, mouse. **Endocrine System**, p. 386-391, 1996.

FROHLICH, J. Rats and mice. *In: QUESENBERRY, K.; MANS, C.; ORCUTT, C. Ferrets, Rabbits and Rodents: Clinical Medicine and Surgery - E-Book: Ferrets.* Elsevier Health Sciences, 2020, p. 349-351.

GÄRTNER, K.; PFAFF, J. The forestomach in rats and mice, a food store without bacterial protein digestion. **Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe A**, v. 26, n. 7, p. 530-541, 1979.

GOERTZ, D. E. *et al.* High-frequency color flow imaging of the microcirculation. **Ultrasound in medicine & biology**, v. 26, n. 1, p. 63-71, 2000.

GÓMEZ MARTIN, N. *et al.* Abdominal ultrasound features and reference values in healthy guinea pigs (*Cavia porcellus*). **Veterinary Record**, v. 194, n. 2, p. no-no, 2024.

GREENACRE, C. B. Spontaneous tumors of small mammals. **Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice**, v. 7, n. 3, p. 627-651, 2004.

GRISWOLD, M. D. The central role of Sertoli cells in spermatogenesis. *In: Seminars in cell & developmental biology.* Academic Press, 1998. p. 411-416.

HARADA, T. *et al.* Chapter 7: Liver and gallbladder. *In: Pathology of the Mouse. Reference and Atlas, 1st Edition. Library of Congress Catalog Card.* 1999.

HART, R. G.; GREENSTEIN, J. S. A newly discovered role for Cowper's gland secretion in rodent semen coagulation. **Reproduction**, v. 17, n. 1, p. 87-94, 1968.

HAYEEAWAEMA, Fittree *et al.* A novel model of adenine-induced chronic kidney disease-associated gastrointestinal dysfunction in mice: the gut-kidney axis. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 30, n. 6, p. 103660, 2023.

HOLLANDER, C. F.; VAN BEZOOIJEN, C. F. A.; SOLLEVELD, H. A. Anatomy, function and aging in the mouse liver. *In: Mouse Liver Tumors: Relevance to Human Cancer Risk Symposium of the European Society of Toxicology Held in Rome, February 2–5, 1986.* Springer Berlin Heidelberg, 1987. p. 244-250

HOYT JR, R. E. *et al.* Mouse physiology. *In: The mouse in biomedical research.* Academic Press, 2007. p. 23-XVI.

HUANG, C. J.; LIU, C.; YAO, H. H. Investigating the role of adrenal cortex in organization and differentiation of the adrenal medulla in mice. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 361, n. 1-2, p. 165-171, 2012.

HUANG, J.-C. *et al.* Oviduct prostacyclin functions as a paracrine factor to augment the development of embryos. **Human Reproduction**, v. 19, n. 12, p. 2907-2912, 2004.

HUIZINGA, J. D. Gastrointestinal peristalsis: joint action of enteric nerves, smooth muscle, and interstitial cells of Cajal. **Microscopy research and technique**, v. 47, n. 4, p. 239-247, 1999.

HUMMEL, K. P.; RICHARDSON, F. L.; Anatomy. *In*: HUMMEL, K. P.; RICHARDSON, F. L.; RUSSELL, E. S.; BERNSTEIN, S. E.; GREEN, E. L. **Biology of the laboratory mouse**. New York: Green E.L., 1966. p. 247-308.

JACKSTADT, R.; SANSOM, O. J. Mouse models of intestinal cancer. **The Journal of pathology**, v. 238, n. 2, p. 141-151, 2016.

KOKENYESI, R. *et al.* Thrombospondin 2 deficiency in pregnant mice results in premature softening of the uterine cervix. **Biology of reproduction**, v. 70, n. 2, p. 385-390, 2004.

LEGATO, J. *et al.* Database for renal collecting duct regulatory and transporter proteins. **Physiological Genomics**, v. 13, n. 2, p. 179-181, 2003.

LEININGER, J. R. *et al.* Oral cavity, esophagus, and stomach. **Pathology of the Mouse (Maronpot RR, ed)**. Cache River Press, St Louis, MO, p. 29-48, 1999.

LERNER, S. P. *et al.* Polygenic influences on the length of oestrous cycles in inbred mice involve MHC alleles. **International Journal of Immunogenetics**, v. 19, n. 6, p. 361-371, 1992.

LIEBELT, A. G. Unique features of anatomy, histology, and ultrastructure kidney, mouse. *In*: **Urinary system**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1998. p. 37-57.

LOSCO, P. Normal development, growth, and aging of the spleen. **Pathology of the Aging Rat**, p. 75-94, 1992.

MARTIN-MCNULTY, B. *et al.* Noninvasive measurement of abdominal aortic aneurysms in intact mice by a high-frequency ultrasound imaging system. **Ultrasound in medicine & biology**, v. 31, n. 6, p. 745-749, 2005.

MARTORELL, J.. Reproductive disorders in pet rodents. **Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice**, v. 20, n. 2, p. 589-608, 2017.

MATTOON, J. S., NYLAND, T. G. Fundamentals in diagnostic ultrasound. *In*: MATTOON, J. S; NYLAND, T. G. **Small Animal Diagnostic Ultrasound**. 4 ed. Saint Louis: Elsevier Saunders, 2020. P.1-49

MAYNARD, R. L.; DOWNES, N. Alimentary Canal or Gastrointestinal Tract.*In*: MAYNARD, R. L.; DOWNES, N. **Anatomy and histology of the laboratory rat in toxicology and biomedical research**. Academic Press, 2019.

MEOMARTINO, Leonardo *et al.* Imaging techniques in veterinary medicine. Part I: radiography and ultrasonography. **European Journal of Radiology Open**, v. 8, p. 100382, 2021.

MERRIT, C. R. Physics of ultrasound. *In*: RUMACK; C. M.; WILSON, S. R.; CHARBONEAU. **Diagnostic Ultrasound**. St. Louis: Mosby. P. 3 – 35, 1998.

MOHAMED, A. A. Morphological anatomical and histological study of the normal kidneys in the House Mice (*Mus Musculus*). **MJPS**, v. 2, n. 1, p. 83-81, 2014.

MORAN, C. M.; THOMSON, A. JW. Preclinical ultrasound imaging—a review of techniques and imaging applications. **Frontiers in Physics**, v. 8, p. 124, 2020.

MOTTA, P. M. *et al.* Histology of the exocrine pancreas. **Microscopy research and technique**, v. 37, n. 5-6, p. 384-398, 1997.

MU, J. *et al.* In vivo quantification of embryonic and placental growth during gestation in mice using micro-ultrasound. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 6, p. 1-13, 2008.

NAVARRO, M. Digestive tract. *In*: RUBERTE, J.; CARRETERO, A.; NAVARRO, M. **Morphological mouse phenotyping: anatomy, histology and imaging**. Elsevier, 2017. p. 91–95.

NINOMIYA, K.; KIMURA, T. Male odors that influence the preference of female mice: roles of urinary and preputial factors. **Physiology & behavior**, v. 44, n. 6, p. 791-795, 1988.

O'BRIEN, Robert T.; WALLER III, Kenneth R.; OSGOOD, Teresa L. Sonographic features of drug-induced splenic congestion. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 45, n. 3, p. 225-227, 2004.

OH, Soo Youn *et al.* Comparison of experimental mouse models of inflammatory bowel disease. **International journal of molecular medicine**, v. 33, n. 2, p. 333-340, 2014.

ONYEANUSI, B. I. *et al.* A comparative study on the urinary system of the African Giant Rat (*Cricetomys Gambianus* Waterhouse) and the Wistar rat. 2009.

PENNINCK, D. *et al.* Diagnostic value of ultrasonography in differentiating enteritis from intestinal neoplasia in dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 44, n. 5, p. 570-575, 2003.

POCOCK, M. J. O.; SEARLE, J. B.; WHITE, P. C. L. Adaptations of animals to commensal habitats: population dynamics of house mice *Mus musculus domesticus* on farms. **Journal of Animal Ecology**, v. 73, n. 5, p. 878-888, 2004.

PRITCHETT, K. R.; TAFT, R. A. Reproductive biology of the laboratory mouse. *In*: **The mouse in biomedical research**. Academic Press, 2007. p. 91-121.

RAHIER, J.; WALLON, J.; HENQUIN, J. Cell populations in the endocrine pancreas of human neonates and infants. **Diabetologia**, v. 20, p. 540-546, 1981.

REESE, S. Abdomen *In*: KRAUTWALD-JUNGHANNS, M., PEES, M., REESE, S., TULLY, T. **Diagnostic Imaging of Exotic Pets**, p. 224-237, 2011.

RIMMER, D. M. The effect of pregnancy on the collagen of the uterine cervix of the mouse. **Journal of Endocrinology**, v. 57, n. 3, p. 413-418, 1973.

ROBERTSON, K. M. *et al.* Impairment of spermatogenesis in mice lacking a functional aromatase (*cyp 19*) gene. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 96, n. 14, p. 7986-7991, 1999.

RUBERTE, J.; CARRETERO, A.; NAVARRO, M. **Morphological mouse phenotyping: anatomy, histology and imaging**. Elsevier, 2017.

RUSSELL, W. M. S. *et al.* **The principles of humane experimental technique**. London: Methuen, 1959

SAGE, R. D. *et al.* The mouse in biomedical research. **Foster**, HL, p. 40-90, 1981.

SAGE, R. D.; ATCHLEY, W. R.; CAPANNA, E. House mice as models in systematic biology. **Systematic Biology**, v. 42, n. 4, p. 523-561, 1993.

SAITO, H. *et al.* Reticular meshwork of the spleen in rats studied by electron microscopy. *American journal of anatomy*, v. 181, n. 3, p. 235-252, 1988.

SANTOS, B. F. Criação e manejo de camundongos. *In*: ANDRADE A., PINTO S. C., OLIVEIRA R. S. **Animais de laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2002. p.115-118.

SAWADA, H. *et al.* Ultrasound imaging of the thoracic and abdominal aorta in mice to determine aneurysm dimensions. **JoVE (Journal of Visualized Experiments)**, n. 145, p. e59013, 2019.

SAYERS, I.; SMITH, S. Mice, rats, hamsters and gerbils. *In*: MEREDITH, A.; DELANEY, C. J. **BSAVA manual of exotic pets**. BSAVA Library, 5th edition , 2010. p. 1-27.

SCHNEEMAN, B. O. Gastrointestinal physiology and functions. **British Journal of Nutrition**, v. 88, n. S2, p. S159-S163, 2002.

SCHNERMANN, J. *et al.* Tubuloglomerular feedback: new concepts and developments. **Kidney International**, v. 54, p. S40-S45, 1998.

SEIDEL, G. *et al.* Visualization of brain perfusion with harmonic gray scale and power Doppler technology: an animal pilot study. **Stroke**, v. 31, n. 7, p. 1728-1734, 2000.

SETCHELL, B. P. Anatomy, vasculature, innervation, and fluids of male reproductive tract. **The physiology of reproduction**, p. 1063-1175, 1994.

SHACKELFORD, C. C.; ELWELL, M. R. Small and large intestine, and mesentery. **Pathology of the Mouse**, p. 81-118, 1999.

STARKEY, W. F.; SCHMIDT, E. CH. The effect of testosterone-propionate on the X-zone of the mouse adrenal. **Endocrinology**, v. 23, n. 3, p. 339-344, 1938.

STRAACH, K. J. *et al.* Regulation of hyaluronan expression during cervical ripening. **Glycobiology**, v. 15, n. 1, p. 55-65, 2005.

STYPMANN, J. Doppler ultrasound in mice. **Echocardiography**, v. 24, n. 1, p. 97-112, 2007.

SUCHESTON, M.E.; CANNON, M. S. The transient-zone in the human and mouse adrenal gland. 1972.

- SUCKOW, M. A.; HASHWAY, S.; PRITCHETT-CORNING, K. R. **The laboratory mouse**. CRC press, 2023.
- TANAKA, S.; MATSUZAWA, A. Comparison of adrenocortical zonation in C57BL/6J and DDD mice. **Experimental Animals**, v. 44, n. 4, p. 285-291, 1995.
- TEIXEIRA, V. N. Rodentia–Roedores Exóticos (Rato, Camundongo, Hamster, Gerbilo, Porquinho-da-Índia e Chinchila). *In*: CUBAS, Z. S., SILVA J. C.R. & CATÃO-DIAS J. L. **Tratado de animais selvagens: Medicina Veterinária**. 2ª. ed. São Paulo: Roca, v. 1, p. 1169-1208, 2014.
- TOSE, D.; GUERRA, M. de O. Artérias ováricas e uterinas de fêmeas de camundongos: origem, trajeto e ramificações. **Rev. ciênc. bioméd.**(São Paulo), p. 23-31, 1991.
- TREEBY, B. E. *et al.* Measurement of the ultrasound attenuation and dispersion in whole human blood and its components from 0–70 MHz. **Ultrasound in medicine & biology**, v. 37, n. 2, p. 289-300, 2011.
- TREUTING, P. M; DINTZIS, S. M; MONTINE, K. S. Upper gastrointestinal tract. *In*: TREUTING, P. M; DINTZIS, S. M; MONTINE, K. S. **Comparative anatomy and histology: A mouse, rat and human atlas**. 2ª. ed. Academic Press, p. 2 - 5, 2018.
- TULLY, T. N. Mice and rats. *In*: MITCHELL, M.; TULLY, T. N. **Manual of exotic pet practice**. WB Saunders, 2008. p. 326-344.
- WADE, C. M. *et al.* The mosaic structure of variation in the laboratory mouse genome. **Nature**, v. 420, n. 6915, p. 574-578, 2002.
- WATANABE, S. *et al.* Changes in the mouse exocrine pancreas after pancreatic duct ligation: a qualitative and quantitative histological study. **Archives of histology and cytology**, v. 58, n. 3, p. 365-374, 1995.
- YARRINGTON, J. T. Adrenal cortex. *In*: MOHR, U. *et al.* **Pathobiology of the Aging Mouse**. Washington: ILSI Press, 1996. p. 125-133.