

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CENTRO-OESTE, UNICENTRO-PR

**ESTUDO DA PROTEÍNA C REATIVA COMO
BIOMARCADOR DA OBSTRUÇÃO DE VIAS AÉREAS
CRANIAIS EM CÃES DE RAÇAS BRAQUICEFÁLICAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ANDRESSA HIROMI SAGAE

GUARAPUAVA-PR

2021

ANDRESSA HIROMI SAGAE

**ESTUDO DA PROTEÍNA C REATIVA COMO BIOMARCADOR DA OBSTRUÇÃO
DE VIAS AÉREAS CRANIAIS EM CÃES DE RAÇAS BRAQUICEFÁLICAS**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual do Centro-Oeste, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias - Mestrado, área de concentração em Saúde Animal Sustentável, para a obtenção do título de Mestre.

Prof^a. Dra. Liane Ziliotto

Orientadora

GUARAPUAVA - PR

2021

Catálogo na Publicação
Rede de Bibliotecas da Unicentro

S129e Sagae, Andressa Hiromi
Estudo da proteína C reativa como biomarcador da obstrução de vias aéreas craniais em cães de raças braquicefálicas / Andressa Hiromi Sagae. -- Guarapuava, 2021.
x, 37 f. : il. ; 28 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual do Centro-Oeste, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. Área de Concentração: Saúde Animal Sustentável, 2021.

Orientadora: Liane Ziliotto
Banca examinadora: Alexandra Pinheiro Fantinatti, Giuliana G. Kasecker Botelho

Bibliografia

1. Endoscopia. 2. Inflamação. 3. Síndrome braquicefálica. I. Título. II. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias.

CDD 636

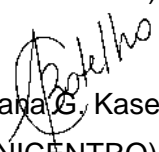
ANDRESSA HIROMI SAGAE


*ESTUDO DA PROTEÍNA C REATIVA COMO BIOMARCADOR DA
OBSTRUÇÃO DE VIAS AÉREAS CRANIAIS EM CÃES DE RAÇAS
BRAQUICEFÁLICAS*

Dissertação apresentada à Universidade Estadual do Centro-Oeste, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, área de concentração em Saúde e Produção Animal Sustentável, para a obtenção do título de Mestre.

Aprovada em 26 de fevereiro de 2021.


Prof^a. Dr^a. Liane Ziliotto
(UNICENTRO)


Prof^a. Dr^a. Giuliana G. Kasecker Botelho
(UNICENTRO)


Prof^a. Dr^a. Alexandra Pinheiro Fantinatti
(UNICAMP)

GUARAPUAVA-PR
2021

“O importante não é dar dias de vida a um paciente,
mas sim dar vida a estes dias.”

Autor desconhecido.

RESUMO

Andressa Hiromi Sagae. Estudo da proteína C reativa como biomarcador da obstrução de vias aéreas craniais em cães de raças braquicefálicas. Universidade Estadual do Centro Oeste – UNICENTRO. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias), Guarapuava.

A síndrome braquicefálica (BOAS) é descrita pela dificuldade da passagem de ar nas vias aéreas craniais dos cães devido às alterações anatômicas. O baixo reconhecimento da doença por parte dos proprietários torna provável que a síndrome seja sub diagnosticada e a falta de dados objetivos sobre a função respiratória dificulta o monitoramento da presença ou do progresso da doença. No presente estudo foram avaliados 25 cães braquicefálicos, utilizando a graduação funcional, sendo que destes animais apenas 14 cães foram submetidos a coleta de sangue para dosagem de proteína C reativa (CRP) pelo método de turbidimetria automatizada. O grupo controle foi constituído por oito cães hígdos com conformação facial mesaticefálica. Outros 15 cães braquicefálicos que passaram pela avaliação funcional foram encaminhados para endoscopia. No presente estudo objetivou-se instituir o sistema de graduação funcional da Universidade de Cambridge - UK em pacientes com síndrome braquicefálica selecionados nas raças pug, buldogue francês e buldogue inglês. Buscou-se também inspecionar visualmente as alterações anatômicas de vias aéreas craniais através do endoscópio e mensurar a CRP como um biomarcador da obstrução de vias aéreas craniais e de sua inflamação. Os dados foram analisados através de teste estatístico não paramétrico (Mann-Whitney) para comparar o grupo dos cães braquicefálicos com o grupo controle e foi utilizada estatística descritiva de média e desvio padrão dos dados. Com base nos resultados, a CRP não foi capaz de atuar como um biomarcador inflamatório do trato respiratório de cães braquicefálicos, tornando relevante novos estudos sobre os biomarcadores da inflamação na BOAS.

Palavras chaves: endoscopia; inflamação; síndrome braquicefálica.

ABSTRACT

Andressa Hiromi Sagae. **Study of C-reactive protein as a biomarker of cranial airway obstruction in brachycephalic dogs.** State University of the Midwest - UNICENTRO. Dissertation (Master in Veterinary Sciences), Guarapuava.

Brachycephalic syndrome is described by the difficulty of air passage in the cranial airways of dogs due to anatomical changes. The low recognition of the disease by the owners makes it likely that the syndrome is under diagnosed and the lack of objective data on respiratory function makes it difficult to monitor the presence or progress of the disease. In the present study, 25 brachycephalic dogs were evaluated, using functional grading, and from these animals only 14 dogs were subjected to blood collection for the measurement of CRP (C-reactive protein) by the automated turbidimetry method. The control group consisted of eight healthy dogs with mesaticephalic facial conformation. Another 15 dogs that underwent functional evaluation were referred for endoscopy. The present study aimed to establish the functional graduation system of the University of Cambridge - UK in patients with brachycephalic syndrome selected in the pug, French bulldog and English bulldog breeds. In addition to visually inspecting anatomical changes in the cranial airways through the endoscope and measuring CRP as a biomarker of cranial airway obstruction and inflammation. The data were analyzed using the non-parametric statistical test (Mann-Whitney) to compare the group of brachycephalic dogs with the control group and descriptive statistics of mean and standard deviation of the data were used. Based on the results, CRP was not able to act as an inflammatory biomarker in the respiratory tract of brachycephalic dogs, making new studies on the biomarkers of inflammation in BOAS relevant.

Key words: endoscopy; inflammation; brachycephalic syndrome.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** – Demonstração da avaliação do escore de condição corporal (ECC) dos cães braquicefálicos participantes do estudo.....25
- Figura 2** – Imagens de narinas demonstrando a classificação da estenose de narina durante a inspeção visual. Observa-se em A: estenose de narina leve; B: estenose de narina moderada; C: estenose de narina severa.....25
- Figura 3** – Representação do desempenho no exercício físico de 24 cães braquicefálicos que participaram do estudo, após serem submetidos a uma corrida de três minutos.....27
- Figura 4** – Classificação dos 25 cães braquicefálicos provenientes do estudo, após graduação funcional para a síndrome do braquicefálico.....28
- Figura 5** – Imagens do exame de endoscopia. A: Inspeção durante a laringoscopia; B: Imagem de inspeção visual com laringoscópio observando-se laringe aberta.....28
- Figura 6** – Ilustração de um canino, fêmea, da raça buldogue inglês, que apresentava dificuldade respiratória devido ao prolongamento de palato mole, sendo anestesiado para o procedimento cirúrgico de estafilectomia, a seta representa o excesso de palato mole.....29
- Figura 7** – Ilustração da inspeção visual das tonsilas que se apresentavam aumentadas e avermelhadas indicando uma inflamação.....30
- Figura 8** – Gráfico ilustrando a média e desvio padrão, das análises da proteína C reativa do soro dos cães do grupo braquicefálicos e do grupo controle. Os dados foram estatisticamente semelhantes ($p = 0,40$) pelo teste não paramétrico de Mann- Whitney.....31

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Resultados das avaliações físicas e funcionais dos 25 cães braquicefálicos realizados antes e após o exercício físico para graduação funcional.....26
- Tabela 2** – Resultados obtidos através da inspeção visual realizado por endoscopia de 15 cães braquicefálicos avaliados durante o estudo.....30

LISTA DE SIMBOLOS E ABREVIATURAS

BOAS – Síndrome braquicefálica

CEVET – Clínica Escola Veterinária

CRP – proteína C reativa

°C – graus celsius

ECC – escore de condição corporal

G0 – grupo zero

G1 – Grupo um

G2 – Grupo dois

G3 – Grupo três

G4 – Grupo quatro

INF- γ – Interferon

IL - Interleucina

Kg – quilograma

mg – miligrama

mL – mililitros

NO – óxido nítrico

PFA's – proteínas de fase aguda

% - Porcentagem

PR - Paraná

TNF – Fator de necrose tumoral

UK – Reino Unido

UNICENTRO – Universidade Estadual do Centro Oeste

SUMÁRIO

1 Introdução e revisão de literatura	11
2 Objetivos	15
3 Artigo científico.....	16
Resumo.....	16
Abstract.....	17
Introdução.....	17
Materiais e Métodos	21
Animais.....	21
Graduação funcional.....	21
Endoscopia.....	23
Análise do biomarcador.....	24
Análise estatística	24
Resultados	24
Discussão	31
Conclusão	34
Referências	34
4 Anexos	38

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

Os cães braquicefálicos são animais que foram ao longo do tempo selecionados baseados nas suas conformações anatômicas de crânio e focinho encurtados (EMMERSON, 2014). Essas características do aparelho respiratório são únicas e levam à obstrução das vias aéreas craniais devido ao seu tamanho reduzido, ocasionando o aumento da pressão negativa na inspiração, levando à inflamação e alargamento dos tecidos faríngeos, bem como obstrução de vias aéreas craniais (FASANELLA *et al.*, 2010).

A síndrome braquicefálica (BOAS) é um distúrbio respiratório comum nas raças braquicefálicas. Esta síndrome é composta por lesões primárias e secundárias. As lesões primárias podem incluir palato mole alongado e espesso, narinas estenóticas, dobras faríngeas redundantes, desvio de septo nasal, crescimento de conchas nasais aberrante, hipertrofia de tonsilas, hipoplasia de traqueia e macroglossia. As lesões secundárias incluem sacos laríngeos evertidos e outros graus de colapso laríngeo. Os cães afetados pela síndrome também podem apresentar uma variedade de sinais clínicos, como respiração ruidosa, regurgitação/vômito, intolerância ao calor e ao exercício, cianose e colapso de traqueia. Estes sinais clínicos são geralmente crônicos e se agravam com o tempo se as lesões não forem tratadas (FASANELLA *et al.*, 2010; MEOLA, 2013; EMMERSON, 2014; LIU *et al.*, 2015; LIU *et al.*, 2016).

Os cães que são afetados pela BOAS podem apresentar grave dispneia e estridor inspiratório desencadeando a intolerância ao exercício físico (KOCH, 2003). Além disso, a dispneia inspiratória pode provocar edema de tecidos moles e obstrução de vias aéreas craniais, turbulência no fluxo de ar, ruído inspiratório e essas alterações podem levar o animal a óbito (CANOLA, 2018).

Estudos recentes, identificaram diversos fatores de risco para o desenvolvimento da BOAS, incluindo sexo, escore corporal, características externas como perímetro do pescoço e estenose de narinas, evidenciando que apenas a diminuição facial do crânio não é fator de risco dentro de uma população de bulldogues francêss (LIU, 2017).

O diagnóstico da síndrome obstrutiva das vias aéreas braquicefálica ainda não está bem definido, este é realizado através da observação pelo médico veterinário especialista, gerando uma classificação funcional subjetiva com variações e erros de classificação. Conforme as alterações observadas na clínica, os animais são classificados em três graus, onde para animais que necessitam de intervenção cirúrgica imediata foi atribuído o grau 3, cães com

doença clinicamente relevante que recebem tratamento médico são classificados como grau 2, e animais com estertor leve e tolerância ao exercício se inserem no grupo de grau 1. O grau zero são cães que não mostram sinais de síndrome braquicefálica (LIU, 2015).

Outros exames complementares como radiografias, endoscopias e tomografias computadorizadas (TC) podem ser solicitados para auxiliar na avaliação das alterações anatômicas (HEIDENREICH, 2016). Contudo, não existem estudos publicados que comprovem que as anormalidades anatômicas irão refletir no grau de alteração funcional, mas sabe-se que afetam a qualidade de vida desses animais. Outro problema encontrado está na aceitação da realização destes exames por parte dos tutores, devido ao alto custo e por necessitarem de anestesia geral levando a risco aumentado quando se trata de cães braquicefálicos (RAVN-MOLBY, 2019).

O tratamento tem como finalidade melhorar a passagem do ar, desta forma os procedimentos cirúrgicos instituídos têm como objetivo corrigir as alterações anatômicas. Eles são o tratamento de escolha, mas outras terapias de emergência como oxigenioterapia e administração de glicocorticóides podem ser adotados quando os pacientes estão descompensados e apresentam sinais clínicos em decorrência da insuficiência respiratória (HAWKINS, 2015). Se houver reconhecimento precoce da síndrome braquicefálica, os resultados a longo prazo são favoráveis para o paciente (BOFAN, 2015).

Já a obstrução crônica das vias aéreas craniais em cães braquicefálicos pode gerar efeitos inflamatórios destas vias aéreas e do parênquima pulmonar devido às alterações endoteliais causadas pela cascata de citocinas e de fatores angiogênicos, que posteriormente afetam sistemicamente o organismo do animal devido à manutenção exacerbada do processo inflamatório (RANCAN *et al.*, 2013).

Desta forma, as proteínas de fase aguda (PFAs) estão envolvidas em resposta complexa do organismo após a injúria tecidual que ocorre de forma inespecífica, e que se desenvolve e encerra em curto espaço de tempo. Essas proteínas são classificadas a partir das características que exercem sob a regulação sistêmica, sendo que as PFAs positivas são sintetizadas pelos hepatócitos através da ação de citocinas pró inflamatórias (MURATA *et al.*, 2004).

A proteína C reativa (CRP) é produzida pelos hepatócitos através do estímulo das citocinas como o fator de necrose tumoral (TNF), o interferon (INF- γ) e as interleucinas (IL-1 e IL-6), estas que são sintetizadas pelos macrófagos após receberem um estímulo externo

(CERON *et al.*, 2005). Na Medicina Veterinária, a CPR tem sido utilizada como excelente indicador de inflamação e/ou infecção (EKERSALL e BELL, 2010), podendo ser considerada um biomarcador inflamatório (PARK *et al.*, 2005; BRASIL *et al.*, 2007). No entanto, apesar das alterações anatômicas e funcionais da BOAS estarem bem descritas, os mecanismos moleculares envolvidos nessa síndrome permanecem desconhecidos (RANCAN *et al.*, 2013).

O aumento de CPR nos cães foi observado em diversas enfermidades infecciosas, doenças imunomediadas, alterações neoplásicas e gastrointestinais, inflamações, procedimentos cirúrgicos, além de injúrias induzidas de forma experimental. Não há um consenso exato sobre o assunto, porém sabe-se que as concentrações em cães adultos hígidos variam de acordo com a raça do animal (CERON *et al.*, 2005).

Na medicina humana a CPR vem sendo utilizada como um marcador inflamatório, correlacionando os seus níveis elevados com uma variedade de enfermidades e apresenta a capacidade de reconhecer uma lesão tecidual (ISHA, 2011). Durante a terapia empregada, a monitoração é feita a partir da dosagem das PFAs, que são importantes indicadores da doença e retornam rapidamente aos valores de referência caso a terapia esteja sendo efetiva (PALTRINIERI, 2007).

Portanto, a dosagem sérica de CRP é utilizada para monitorar a evolução clínica e avaliar a resposta ao tratamento. Na medicina veterinária a dosagem de CPR ainda não é muito realizada como um exame de rotina, necessitando de mais estudos para estabelecer as concentrações em enfermidades distintas (NAKAMURA, 2008).

A crescente popularidade das raças braquicefálicas e a suposta alta prevalência de síndrome do braquicefálico trouxeram preocupação quanto ao bem-estar de cães de raças braquicefálicas. A gravidade do comprometimento respiratório associado à síndrome é relatada como crescente. No entanto, a síndrome não apresenta uma única característica distintiva e geralmente é identificada pela presença da combinação de sinais clínicos e manifestações laboratoriais. O único sistema de classificação clínico bem descrito para a síndrome é baseado na história relatada pelos tutores de cães em termos da frequência de sinais respiratórios. Infelizmente, o baixo reconhecimento da doença por parte dos tutores torna provável que a síndrome em cães braquicefálicos seja significativamente sub diagnosticado. Ainda, a falta de dados objetivos sobre a função respiratória dificulta o monitoramento da presença ou do progresso da doença. Para minimizar o impacto do bem-estar no aumento da população de cães braquicefálicos afetados, e para fundamentar decisões terapêuticas, é necessária a

caracterização adicional dos parâmetros respiratórios na doença e um teste de triagem específico para síndrome (MEOLA, 2013; LIU *et al.*, 2015; LIU *et al.*, 2016).

2 OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi instituir o sistema de graduação funcional da Universidade de Cambridge - UK (Liu *et al.*, 2015) em pacientes com BOAS, selecionados nas raças pug, buldogue francês e buldogue inglês. Além de inspecionar visualmente as alterações anatômicas de vias aéreas craniais como: palato mole, laringe e traqueia através do endoscópio e mensurar a proteína C reativa como um possível biomarcador da obstrução de vias aéreas craniais e de sua inflamação nestes animais que apresentem ou não sinais de síndrome.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

(Artigo de acordo com as normas da revista *Ciência Animal Brasileira*)

ESTUDO DA PROTEÍNA C REATIVA COMO BIOMARCADOR DA OBSTRUÇÃO DE VIAS AÉREAS CRANIAIS EM CÃES DE RAÇAS BRAQUICEFÁLICAS

STUDY OF C REACTIVE PROTEIN AS A BIOMARKER FOR CRANIAL AIRWAY OBSTRUCTION IN DOGS OF BRACHICEPHALIC BREEDS

1 **RESUMO**

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

A síndrome braquicefálica é descrita pela dificuldade da passagem de ar nas vias aéreas craniais dos cães devido as alterações anatômicas. O baixo reconhecimento da doença por parte dos proprietários torna provável que a síndrome seja sub diagnosticada e a falta de dados objetivos sobre a função respiratória dificulta o monitoramento da presença ou do progresso da doença. No presente estudo foram avaliados 25 cães braquicefálicos, utilizando a graduação funcional, sendo que destes animais apenas 14 cães foram submetidos a coleta de sangue para dosagem de CRP (proteína C reativa) pelo método de turbidimetria automatizada. o grupo controle foi constituído por oito cães hígidos com conformação facial mesaticefálico. Outros 15 cães que passaram pela avaliação funcional foram encaminhados para endoscopia. No presente estudo objetivou-se instituir o sistema de graduação funcional – descrito por Liu *et al.*, 2015, em pacientes com síndrome braquicefálica selecionados nas raças pug, buldogue francês e buldogue inglês. Além de inspecionar visualmente as alterações anatômicas de vias aéreas craniais através do endoscópio e mensurar a CRP como um biomarcador da obstrução de vias aéreas craniais e de sua inflamação. Os dados foram analisados através do teste estatístico não paramétrico (Mann-Whitney) para comparar o grupo dos cães braquicefálicos com o grupo controle e foi utilizada estatística descritiva de média e desvio padrão dos dados. Com base nos resultados, a CRP não foi capaz de atuar como um biomarcador inflamatório do trato respiratório de cães braquicefálicos, tornando relevante novos estudos sobre os biomarcadores da inflamação na BOAS.

Palavras chaves: endoscopia; inflamação; síndrome braquicefálica.

26 ABSTRACT

27 Brachycephalic syndrome is described by the difficulty of air passage in the cranial airways of
28 dogs due to anatomical changes. The low recognition of the disease by the owners makes it
29 likely that the syndrome is under diagnosed and the lack of objective data on respiratory
30 function makes it difficult to monitor the presence or progress of the disease. In the present
31 study, 25 brachycephalic dogs were evaluated, using functional grading, and from these animals
32 only 14 dogs were subjected to blood collection for the measurement of CRP (C-reactive
33 protein) by the automated turbidimetry method. the control group consisted of eight healthy
34 dogs with mesaticephalic facial conformation. Another 15 dogs that underwent functional
35 evaluation were referred for endoscopy. The present study aimed to establish the functional
36 graduation system of the University of Cambridge - UK in patients with brachycephalic
37 syndrome selected in the pug, French bulldog and English bulldog breeds. In addition to
38 visually inspecting anatomical changes in the cranial airways through the endoscope and
39 measuring CRP as a biomarker of cranial airway obstruction and inflammation. The data were
40 analyzed using the non-parametric statistical test (Mann-Whitney) to compare the group of
41 brachycephalic dogs with the control group and descriptive statistics of mean and standard
42 deviation of the data were used. Based on the results, CRP was not able to act as an
43 inflammatory biomarker in the respiratory tract of brachycephalic dogs, making new studies on
44 the biomarkers of inflammation in BOAS relevant.

45

46 **Key words:** endoscopy; inflammation; brachycephalic syndrome.

47

48 INTRODUÇÃO

49

50 Os cães braquicefálicos são animais que foram ao longo do tempo selecionados
51 baseados nas suas conformações anatômicas de crânio e focinho encurtados (EMMERSON,
52 2014). Essas características do aparelho respiratório são únicas e levam à obstrução das vias
53 aéreas craniais devido ao seu tamanho reduzido, ocasionando o aumento da pressão negativa
54 na inspiração, levando à inflamação e alargamento dos tecidos faríngeos, bem como obstrução
55 de vias aéreas craniais (FASANELLA *et al.*, 2010).

56

57 A síndrome braquicefálica (BOAS) é um distúrbio respiratório comum nas raças
braquicefálicas. Esta síndrome é composta por lesões primárias e secundárias. As lesões

58 primárias podem incluir palato mole alongado e espesso, narinas estenóticas, dobras faríngeas
59 redundantes, desvio de septo nasal, crescimento de conchas nasais aberrante, hipertrofia de
60 tonsilas, hipoplasia de traqueia e macroglossia. As lesões secundárias incluem sacos laríngeos
61 evertidos e outros graus de colapso laríngeo. Os cães afetados pela síndrome também podem
62 apresentar uma variedade de sinais clínicos, como respiração ruidosa, regurgitação/vômito,
63 intolerância ao calor e ao exercício, cianose e colapso de traqueia. Estes sinais clínicos são
64 geralmente crônicos e se agravam com o tempo se as lesões não forem tratadas (FASANELLA
65 *et al.*, 2010; MEOLA, 2013; EMMERSON, 2014; LIU *et al.*, 2015; LIU *et al.*, 2016).

66 Os cães que são afetados pela BOAS podem apresentar grave dispneia e estridor
67 inspiratório desencadeando a intolerância ao exercício físico (KOCH, 2003). Além disso, a
68 dispneia inspiratória pode provocar edema de tecidos moles e obstrução de vias aéreas craniais,
69 turbulência no fluxo de ar, ruído inspiratório e essas alterações podem levar o animal a óbito
70 (CANOLA, 2018).

71 Estudos recentes, identificaram diversos fatores de risco para o desenvolvimento da
72 BOAS, incluindo sexo, escore corporal, características externas como perímetro do pescoço e
73 estenose de narinas, evidenciando que apenas a diminuição facial do crânio não é fator de risco
74 dentro de uma população de buldogues francês (LIU, 2017).

75 O diagnóstico da síndrome obstrutiva das vias aéreas braquicefálica ainda não está
76 bem definido, este é realizado através da observação pelo médico veterinário especialista,
77 gerando uma classificação funcional subjetiva com variações e erros de classificação.
78 Conforme as alterações observadas na clínica, os animais são classificados em três graus, onde
79 para animais que necessitam de intervenção cirúrgica imediata foi atribuído o grau 3, cães com
80 doença clinicamente relevante que recebem tratamento médico são classificados como grau 2,
81 e animais com estertor leve e tolerância ao exercício se inserem no grupo de grau 1. O grau zero
82 são cães que não mostram sinais de síndrome braquicefálica (LIU, 2015).

83 Outros exames complementares como radiografias, endoscopias e tomografias
84 computadorizadas (TC) podem ser solicitados para auxiliar na avaliação das alterações
85 anatômicas (HEIDENREICH, 2016). Contudo, não existem estudos publicados que
86 comprovem que as anormalidades anatômicas irão refletir no grau de alteração funcional, mas
87 sabe-se que afetam a qualidade de vida desses animais. Outro problema encontrado está na
88 aceitação da realização destes exames por parte dos tutores, devido ao alto custo e por

89 necessitarem de anestesia geral levando a risco aumentado quando se trata de cães
90 braquicefálicos (RAVN-MOLBY, 2019).

91 O tratamento tem como finalidade melhorar a passagem do ar, desta forma os
92 procedimentos cirúrgicos instituídos têm como objetivo corrigir as alterações anatômicas. Eles
93 são o tratamento de escolha, mas outras terapias de emergência como oxigenioterapia e
94 administração de glicocorticóides podem ser adotados quando os pacientes estão
95 descompensados e apresentam sinais clínicos em decorrência da insuficiência respiratória
96 (HAWKINS, 2015). Se houver reconhecimento precoce da síndrome braquicefálica, os
97 resultados a longo prazo são favoráveis para o paciente (BOFAN, 2015).

98 Já a obstrução crônica das vias aéreas craniais em cães braquicefálicos pode gerar
99 efeitos inflamatórios de vias aéreas craniais e no parênquima pulmonar devido às alterações
100 endoteliais causadas pela cascata de citocinas e de fatores angiogênicos, que posteriormente
101 afetam sistemicamente o organismo do animal devido à manutenção exacerbada do processo
102 inflamatório (RANCAN *et al.*, 2013).

103 Desta forma, as proteínas de fase aguda (PFAs) estão envolvidas em resposta
104 complexa do organismo após a injúria tecidual que ocorre de forma inespecífica, e que se
105 desenvolve e encerra em curto espaço de tempo. Essas proteínas são classificadas a partir das
106 características que exercem sob a regulação sistêmica, sendo que as PFAs positivas são
107 sintetizadas pelos hepatócitos através da ação de citocinas pró inflamatórias (MURATA *et al.*,
108 2004).

109 A proteína C reativa (CRP) é produzida pelos hepatócitos através do estímulo das
110 citocinas como o fator de necrose tumoral (TNF), o interferon (INF- γ) e as interleucinas (IL-1
111 e IL-6), estas que são sintetizadas pelos macrófagos que receberam estímulo externo (CERON
112 *et al.*, 2005). Na Medicina Veterinária, a CPR tem sido utilizada como excelente indicador de
113 inflamação e/ou infecção (EKERSALL e BELL, 2010), podendo ser considerada um
114 biomarcador inflamatório (PARK *et al.*, 2005; BRASIL *et al.*, 2007). No entanto, apesar das
115 alterações anatômicas e funcionais da BOAS estarem bem descritas, os mecanismos
116 moleculares envolvidos nessa síndrome permanecem desconhecidos (RANCAN *et al.*, 2013).

117 O aumento de CPR nos cães foi observada em diversas enfermidades infecciosas,
118 doenças imunomediadas, alterações neoplásicas e gastrointestinais, inflamações,
119 procedimentos cirurgicos, além de injurias induzidas de forma experimental. Não há um

120 concenso exato sobre o assunto, porém sabe-se que as concentrações em cães adultos hígdidos
121 variam de acordo com a raça do animal (CERON *et al.*, 2005).

122 Na medicina humana a CPR vem sendo utilizada como um marcador inflamatório
123 correlacionando os seus níveis elevados com uma variedade de enfermidades e tem a
124 capacidade de reconhecer uma lesão tecidual (ISHA, 2011). Durante a terapia empregada a
125 monitoração é feita a partir da dosagem das PFAs, que são importantes indicadores da doença e
126 retornam rapidamente aos valores de referência caso a terapia esteja sendo efetiva
127 (PALTRINIERI, 2007).

128 Portanto, a dosagem sérica de CRP é utilizada para monitorar a evolução clínica e
129 avaliar a resposta ao tratamento. Na medicina veterinária a dosagem de CPR ainda não é muito
130 realizada como um exame de rotina, necessitando de mais estudos para estabelecer as
131 concentrações em enfermidades distintas (NAKAMURA, 2008).

132 A crescente popularidade e a suposta alta prevalência de síndrome do braquicefálico
133 levaram preocupação quanto ao bem-estar de cães de raças braquicefálicas. A gravidade do
134 comprometimento respiratório associado à síndrome é relatada como crescente. No entanto, a
135 síndrome não apresenta uma única característica distintiva e geralmente é identificada pela
136 presença da combinação de sinais clínicos e manifestações laboratoriais. O único sistema de
137 classificação clínico bem descrito para a síndrome é baseado na história relatada pelos tutores
138 de cães em termos da frequência de sinais respiratórios. Infelizmente, o baixo reconhecimento
139 da doença por parte dos tutores torna provável que a síndrome em cães braquicefálicos seja
140 significativamente sub diagnosticado. Ainda, a falta de dados objetivos sobre a função
141 respiratória dificulta o monitoramento da presença ou do progresso da doença. Para minimizar
142 o impacto do bem-estar no aumento da população de cães braquicefálicos afetados, e para
143 fundamentar decisões terapêuticas, é necessária a caracterização adicional dos parâmetros
144 respiratórios na doença e um teste de triagem específico para síndrome (MEOLA, 2013; LIU *et*
145 *al.*, 2015; LIU *et al.*, 2016).

146 O objetivo deste estudo foi instituir o sistema de graduação funcional da Universidade
147 de Cambridge - UK (Liu *et al.*, 2015) em pacientes com BOAS, selecionados nas raças pug,
148 buldogue francês e buldogue inglês. Além de inspecionar visualmente as alterações anatômicas
149 de vias aéreas craniais como: palato mole, laringe e traqueia através do endoscópio e mensurar
150 a proteína C reativa como um biomarcador da obstrução de vias aéreas craniais e de sua
151 inflamação nestes animais que apresentem ou não sinais de síndrome.

152 **MATERIAIS E MÉTODOS**

153

154 **Animais:**

155

156 Foram avaliados 25 cães braquicefálicos, utilizando a graduação funcional segundo
157 o descrito por Liu *et al.*, 2015, sendo que destes animais apenas 14 cães foram submetidos à
158 coleta de sangue para dosagem de CRP. O grupo controle foi composto por oito cães hígdos
159 com conformação facial mesaticefálico. Outros 15 cães braquicefálicos foram encaminhados
160 para o exame de inspeção visual da região do aparelho respiratório cranial através da
161 endoscopia. Os indivíduos foram provenientes de atendimento na Clínica Escola Veterinária
162 (CEVET) da Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO), e as raças envolvidas
163 foram pug, buldogue francês e buldogue inglês, tanto machos quanto fêmeas, de variadas faixas
164 etárias. Os tutores dos animais participantes do estudo foram informados de todos os
165 procedimentos que seriam realizados nos seus animais e concordaram em assinar o Termo de
166 Consentimento Livre e Esclarecido.

167

168 **Graduação funcional:**

169

170 Os cães braquicefálicos encaminhados para avaliação do aparelho respiratório
171 foram identificados por nome, raça, sexo, idade, escore corporal e peso. Após anamnese, os
172 cães foram submetidos a exame específico do aparelho respiratório cranial e passaram por teste
173 físico de tolerância ao exercício, durante três minutos em trote, e após o teste eles foram
174 novamente avaliados, observando-se o grau de comprometimento respiratório que o esforço
175 físico provocou.

176 As alterações funcionais dos pacientes avaliados foram anotadas em formulário
177 próprio (Anexo 1) de avaliação funcional respiratória para a BOAS, modificado do formulário
178 adotado pela Universidade de Cambridge - UK (Liu *et al.*, 2015). Foram registrados os dados
179 referentes ao exame físico específico dos pacientes e à avaliação funcional propriamente dita.

180 As narinas dos animais foram classificadas em: abertas; com estenoses leve;
181 moderada; ou severa de acordo com o padronizado por Liu *et al.*, 2016. Também foram
182 realizadas imagens fotográficas dos pacientes para arquivo das alterações anatômicas,
183 principalmente das narinas.

184 Para a avaliação funcional foi feita a ausculta torácica e laríngea, pré e pós-
185 exercício, objetivando-se identificar o padrão respiratório e a presença ou ausência de sons
186 respiratórios anormais pulmonares e de vias aéreas craniais, observação do padrão respiratório
187 e movimentação de narinas.

188 Na ausculta laríngea os sons anormais reconhecidos em pacientes com obstrução
189 de vias aéreas são os estertores e estridores. Eles foram classificados em não audíveis, leves,
190 moderados ou severos.

191 Na ausculta torácica foram anotadas a presença ou a ausência de qualquer som
192 anormal de via aérea caudal e o padrão respiratório foi classificado como normal, com esforço
193 inspiratório ou respiração irregular e se a respiração era nasal ou com a boca aberta.

194 Foi anotado no formulário os dados sobre a qualidade do exercício físico em:
195 excelente; bom; mediano; ou ruim de acordo com a capacidade de condicionamento físico do
196 paciente. Por fim, foi então identificada a presença ou não de mobilidade das narinas.

197 Após a avaliação funcional, os pacientes foram classificados em quatro possíveis
198 graus, sendo: Grau 0, onde são considerados livres da síndrome e sem sinais clínicos; Grau 1,
199 o animal é tolerante ao exercício, porém com leve estertor ou estridor; Grau 2, ele apresenta
200 sinais clínicos relevantes como estertor ou estridor moderado, que devem ser monitorados, já
201 podendo haver necessidade de intervenção cirúrgica e Grau 3, com sinais severos como estertor
202 ou estridor severo, cianose, dispneia ou esforço inspiratório, e requerem intervenção cirúrgica
203 imediata. Com a graduação, era permitindo enfim, definir se o paciente necessitava de
204 monitoramento da progressão da doença ou correção cirúrgica das alterações causadas pela
205 BOAS.

206 Assim os pacientes inclusos neste estudo foram subdivididos em:

207 G0: Pacientes classificados como grau 0 da síndrome

208 G1: Pacientes classificados como grau 1 da síndrome

209 G2: Pacientes classificados como grau 2 da síndrome

210 G3: Pacientes classificados como grau 3 da síndrome

211 GC: Animais controle, composto por cães saudáveis, com conformação de crânio
212 mesaticefálico, sem qualquer sinal de doença respiratória ou inflamação e cujos proprietários
213 buscaram atendimento para realização de procedimentos eletivos.

214

215

216 Endoscopia:

217 Os procedimentos anestésicos e de endoscopia foram realizados nos pacientes que
218 foram operados para a correção da síndrome ou para outras doenças e nenhum procedimento
219 anestésico, cirúrgico ou invasivo foi realizado especificamente para o projeto. A endoscopia
220 faz parte dos procedimentos fundamentais para inspeção e avaliação da síndrome e por este
221 motivo não foi necessária a aprovação em comitê de ética. Os pacientes foram anestesiados e
222 foram adotados protocolos anestésicos específicos para cada paciente, de acordo com a
223 necessidade de cada um. Eles foram submetidos à medicação pré-anestésica utilizando-se o
224 protocolo descrito por Viana (2014) com morfina ou metadona, ambos na dose de 0,3mg/kg,
225 indução anestésica com propofol na dose de 4mg/kg, associada ou não a diazepam na dose de
226 0,27 - 0,44 mg/kg e manutenção com isoflurano a 1,5 – 4%, por vaporização (anestesia
227 inalatória). Após a indução anestésica e a intubação, os pacientes foram posicionados em
228 decúbito esternal, com o pescoço estendido. Foi realizada abertura da cavidade oral
229 manualmente e feita a inspeção visual das tonsilas, palato e laringe com auxílio de laringoscópio
230 para melhor visualização. Em seguida o paciente foi extubado, e com uso de endoscópio rígido
231 (Câmera Olympus WA50373B e com fonte de luz Innova FH 250 R2) foi feita nova inspeção
232 de porção final de palato e laringe e a inspeção da traqueia até a carina.

233 Em inspeção visual e/ou por endoscopia, as alterações/deformidades anatômicas
234 foram classificadas da seguinte forma:

235 **Tonsilas:** classificadas em normais ou hiperplásicas de acordo com seu tamanho.

236 **Palato:** classificado em normal, alongado e alongado + espesso de acordo com seu
237 comprimento caudal a laringe e seu espessamento ou não.

238 **Laringe:** avaliada para a presença ou ausência de colapso de laringe, sendo que o
239 colapso de laringe varia de grau 1 a 3. O grau 1 corresponde a eversão de sacos laríngeos, o
240 grau 2 colapso de processo cuneiforme e o grau 3 colapso do processo corniculado.

241 **Traqueia:** avaliada para a presença ou ausência de anormalidades e classificada em
242 normal, inflamada, hipoplásica ou com colapso que podem variar de grau 1 a 4 (grau 1 com
243 achatamento de cartilagens e redução da luz em 25%, grau 2 com achatamento de cartilagem
244 com redução da luz em 50%, grau 3 com achatamento da cartilagem e redução da luz em 75%
245 e grau 4 com eversão da cartilagem e seu contato com a musculatura traqueal).

246

247 Análise da CPR:

248 Após a avaliação e classificação dos pacientes a amostra de soro destes animais foi
249 identificada no laboratório e colocada em um tubo de ensaio sem anticoagulante. A amostra foi
250 centrifugada à temperatura de 4°C a 6°C, com velocidade de 3000rpm, durante 15 minutos, e
251 desta forma o soro foi separado, pipetado, colocado em microtubos eppendorf e a amostra foi
252 armazenada em um freezer de -60°C, até a realização da dosagem da proteína C reativa como
253 biomarcador da inflamação. O soro foi encaminhado até o Bioclin laboratório de análises
254 clínicas, localizado na rua Frei Caneca, número 2456, no bairro Santa Cruz, na cidade de
255 Guarapuava – PR, onde foi realizado o método de turbidimetria automatizada pelo aparelho
256 Advia 1650 Siemens.

257

258 Análise estatística:

259

260 Após análise da CRP os dados numéricos foram coletados individualmente dos cães
261 braquicefálicos independente do grau obtido na graduação funcional destes animais, também
262 foi coletado de forma individual os dados referentes a CRP do grupo controle e submetidos a
263 teste de normalidade e, não tendo obtido distribuição normal, optou-se por uma análise não
264 paramétrica. Foi utilizado o teste de Mann-Whitney para comparar os dados da CRP do grupo
265 dos cães braquicefálicos com o grupo controle e utilizada estatística descritiva de média, desvio
266 padrão, mínima e máxima dos demais dados.

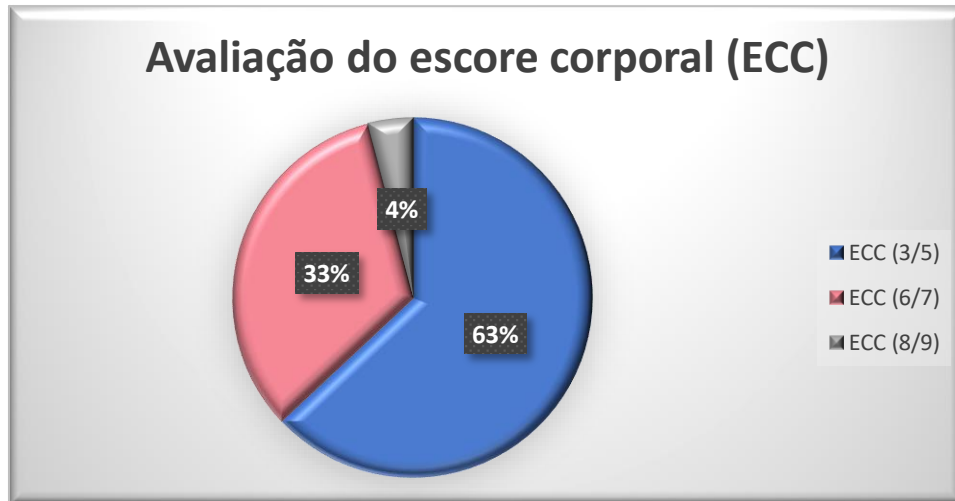
267

268 RESULTADOS

269

270 Durante a graduação funcional dos cães braquicefálicos foi realizada a avaliação do
271 escore corporal (ECC), como parte do exame físico, por meio de inspeção visual e palpação do
272 animal, sendo o escore definido entre uma escala de um a nove. Dos animais provenientes do
273 estudo 16 (63%) apresentaram escore corporal de 3 a 5, oito (33%) cães com sobrepeso (6 a 7),
274 e apenas um (4%) animais com obesidade (8 a 9) (Figura 1).

275



276

277 Figura 1 – Distribuição dos dados do escore de condição corporal (ECC) dos cães braquicefálicos
 278 participantes do estudo.

279

280

281 Outros parâmetros avaliados como a estenose de narinas (Figura 2), respiração
 282 nasal ou com a boca aberta, sons como estertor e estridor através da ausculta na região de
 283 laríngea, padrão respiratório e ausculta torácica, foram aferidos com o animal em repouso e
 284 posteriormente após a atividade física para se classificar o grau de BOAS. Os dados obtidos
 após a avaliação funcional estão demonstrados na tabela 1.

285



286

287 Figura 2 – Imagens de narinas demonstrando a classificação da estenose de narina durante a
 288 inspeção visual. Observa-se em A: estenose de narina leve; B: estenose de narina moderada; C:
 289 estenose de narina severa. Fonte: Arquivo pessoal.

290

291

292

293

294

295

296

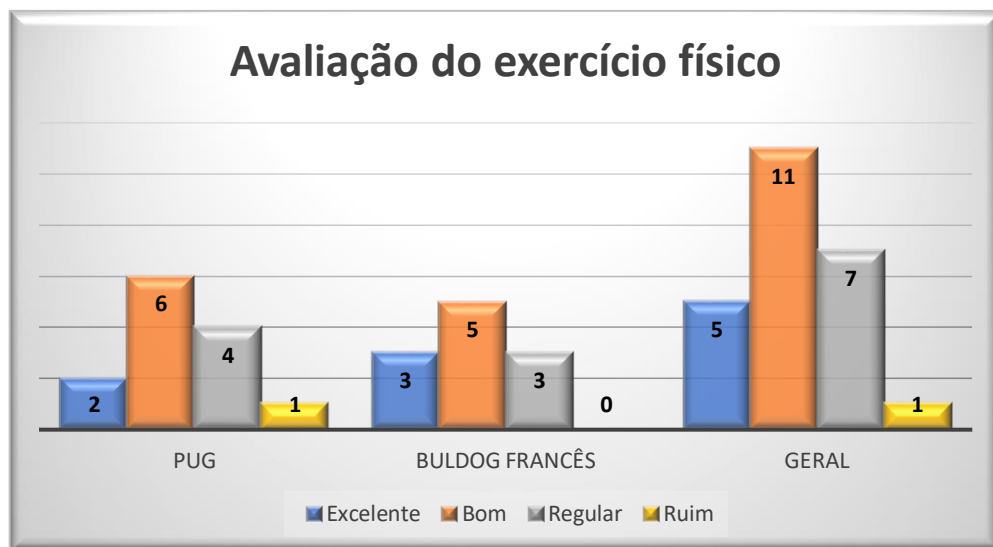
297 Tabela 1 – Resultados das avaliações físicas e funcionais dos 25 cães braquicefálicos realizados
 298 antes e após o exercício físico para graduação funcional.

Avaliação/raças (n)	Pug (13)	Buldogue francês (11)	Buldogue inglês (1)	Total (25)
Respiração				
Nasal	0	82%	0	8%
Oral	100%	8%	100%	92%
Narinas				
Móvel	15%	27%	0	20%
Não móvel	85%	73%	100%	80%
Estertores				
Não audível	27%	18%	0	20%
Leves	18%	55%	100%	36%
Moderados	46%	9%	0	32%
Severos	9%	18%	0	12%
Estridores				
Não audível	77%	73%	100%	76%
Leves	15%	0	0	8%
Moderados	8%	27%	0	16%
Severos	0	0	0	0
Padrão respiratório				
Normal	100%	82%	100%	92%
Esforço inspiratório	0	18%	0	8%
Respiração irregular	0	0	0	0

299

300 Posteriormente à atividade física dos pacientes, a tolerância ao exercício foi
 301 classificada como: excelente (21%), boa (46%), regular (29%) e ruim (4%), e dos animais
 302 avaliados apenas um cão não se apresentou apto ao exercício físico, sendo classificado
 303 imediatamente em grau 3 (pela gravidade de seus sinais em repouso). Os valores estão
 304 demonstrados na Figura 3.

305



306

307

308 Figura 3 – Representação dos dados de desempenho no exercício físico de 24 cães
 309 braquicefálicos que participaram do estudo, após serem submetidos a uma corrida de três
 310 minutos.

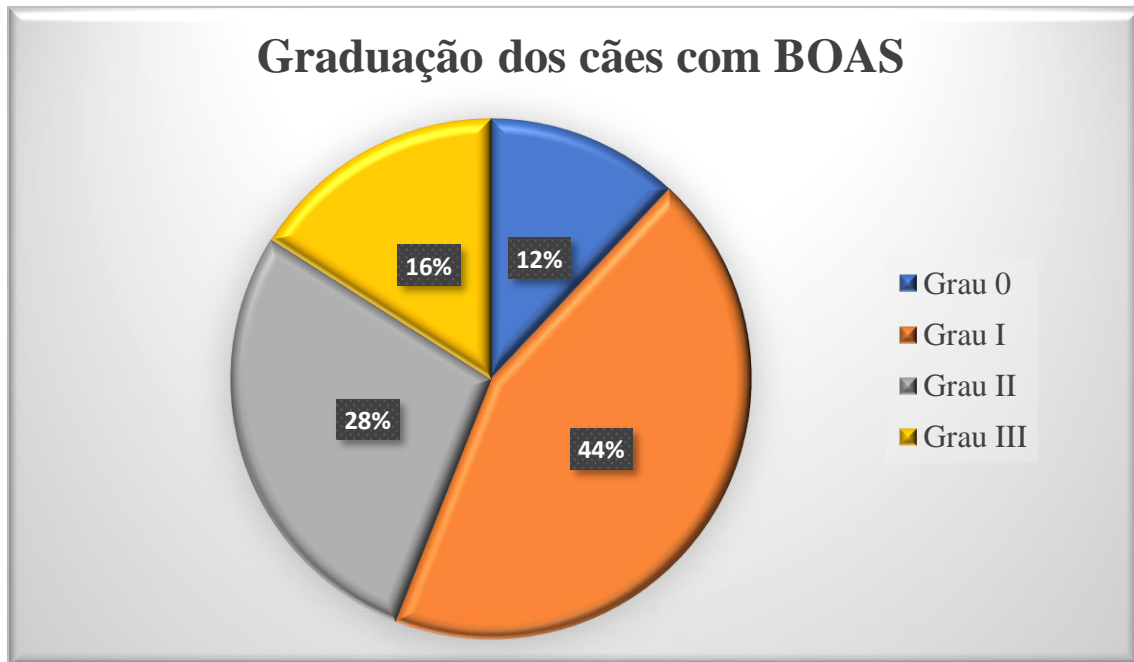
311

312 Após a avaliação de todos os parâmetros já mencionados anteriormente, os animais
 313 foram classificados de acordo com seu grau da BOAS. Os pacientes classificados com os graus
 314 zero e um, não receberam indicação para correção com o procedimento cirúrgico, e foi apenas
 315 solicitada a reavaliação anual, a implementação de atividade física diária para melhora do
 316 condicionamento físico e a adoção de dietas para evitar o sobrepeso.

317

318 Os pacientes classificados como grau dois receberam indicação de correção cirúrgica,
 319 salvo nos indivíduos com sobrepeso ou obesidade. Para estes cães foi feita recomendação inicial
 320 da tentativa de perda de peso, nova reavaliação e se necessário o tratamento médico associado.
 321 Nos indivíduos com grau dois e sem sobrepeso foi feita a indicação de correção cirúrgica para
 322 se evitar a progressão da doença. Os cães classificados como grau três apresentavam alterações
 323 severas da BOAS e desta forma foi feita a indicação para procedimento cirúrgico com
 324 rinoplastia e/ou estafilectomia. Na figura 4, pode-se observar a relação dos cães conforme o
 grau de acometimento da BOAS.

325



326

327 Figura 4 – Classificação dos 25 cães braquicefálicos provenientes do estudo, após graduação
 328 funcional para a síndrome do braquicefálico.

329

330

331

332 Quinze cães com BOAS passaram por inspeção da orofaringe, laringe e traqueia
 333 através do exame de endoscopia, sendo que sete (46,7%) eram pugs, sete (46,7%) buldogues
 334 franceses e apenas um (6,6%) buldog inglês; as estruturas que foram avaliadas nesses animais
 335 incluíram o palato mole, as tonsilas, os ventrículos, a laringe e a traqueia (Figura 5).

335



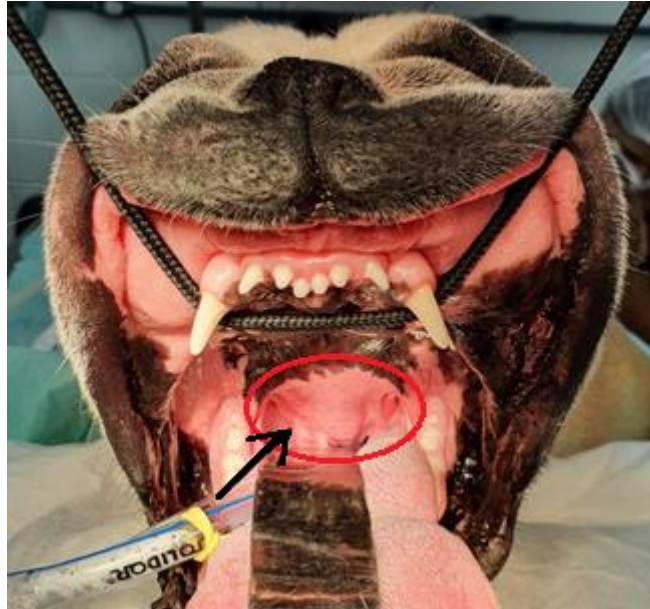
336

337 Figura 5 – Imagens do exame de endoscopia. A: Inspeção durante a laringoscopia; B: Imagem
 338 de inspeção visual com laringoscópio observando-se laringe aberta. Fonte: Arquivo pessoal.

339

340 Na avaliação do palato mole, foi observado que 100% dos pacientes apresentaram o
341 palato mole alongado e um deles (6%) além de alongado também o apresentava com
342 espessamento (Figura 6).

343



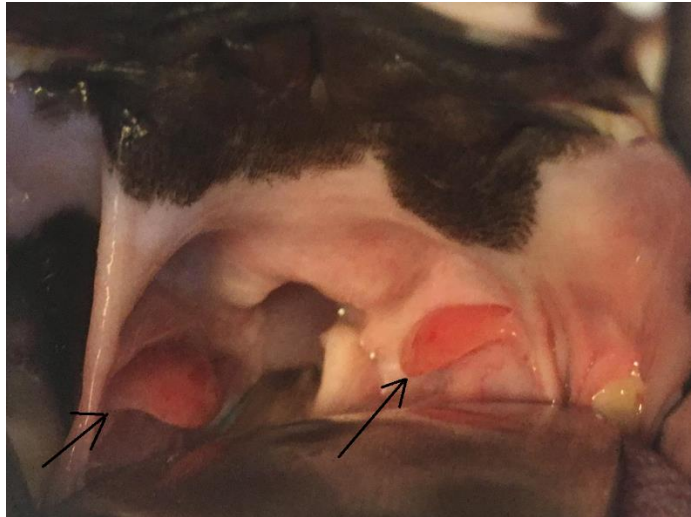
344

345 Figura 6 – Ilustração de um canino, fêmea, da raça buldogue inglês, que apresentava dificuldade
346 respiratória devido ao prolongamento de palato mole, sendo anestesiada para o procedimento
347 cirúrgico de estafilectomia. A seta representa o excesso de palato mole. Fonte: Arquivo pessoal.

348

349 Ao avaliar as tonsilas, 47% destas estavam aumentadas, indicando inflamação local
350 (Figura 7), enquanto que 53% apresentavam-se normais. Na inspeção da laringe 93% dos
351 animais apresentaram as estruturas dentro dos padrões de normalidade, e apenas um animal
352 (7%) possuía os sacos laríngeos evertidos. Na inspeção da traqueia foi observado que 47% deles
353 apresentaram traqueia colapsada, 40% traqueia hipoplásica e 80% inflamação traqueal. Estes
354 dados estão apresentados de forma detalhada na tabela 2.

355



356

357 Figura 7 – Ilustração da inspeção visual das tonsilas que se apresentavam aumentadas e
 358 avermelhadas indicando uma inflamação. Fonte: Arquivo pessoal.

359

360 Tabela 2 – Resultados obtidos através da inspeção visual realizada por endoscopia de 15 cães
 361 braquicefálicos avaliados durante o estudo.

Avaliação / raça (n)	Pug (7)	Buldogue francês (7)	Buldogue inglês (1)	Total (15)
Palato				
Normal	0	0	0	0
Alongado	100%	93%	100%	93%
Alongado + espesso	0	7%	0	7%
Tonsilas				
Normal	71%	29%	100%	53%
Aumentada	29%	71%	0	47%
Ventrículo				
Normal	86%	100%	100%	93%
Evertido	14%	0	0	7%
Laringe				
Normal	86%	100%	100%	93%
Grau 1	14%	0	0	7%
Grau 2	0	0	0	0
Grau 3	0	0	0	0
Traqueia*				
Normal	0	0	0	0
Colapso	86%	14%	0	47%
Hipoplásica	14%	57%	100%	40%
Inflamada	57%	86%	100%	80%

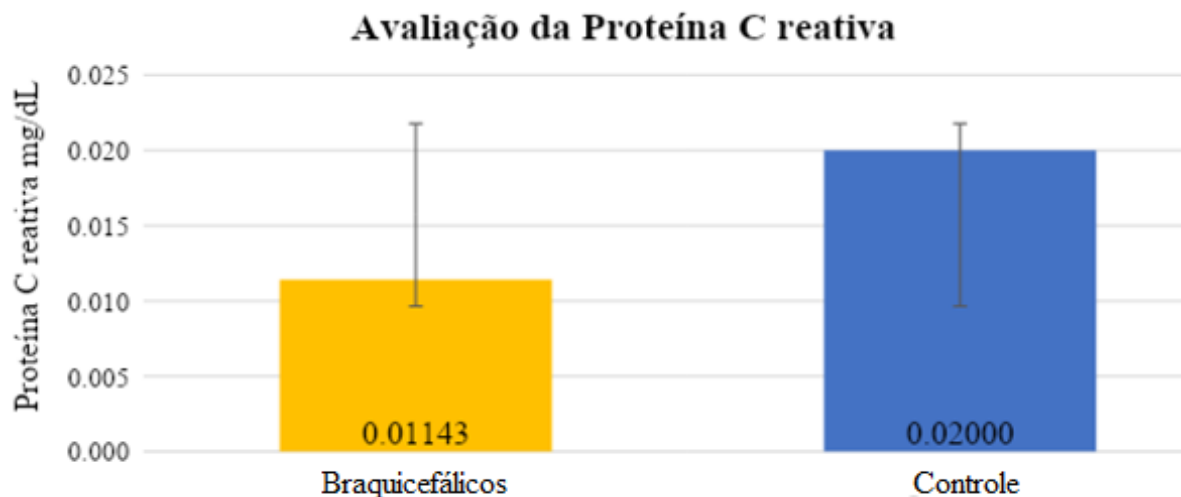
362 *Os cães apresentaram mais de uma alteração.

363

364 Dos animais braquicefálicos que passaram pela avaliação funcional, apenas
 365 quatorze foram submetidos à coleta de sangue para a análise da CRP. Também foram avaliados

366 para o biomarcador oito cães mesaticefálicos pertencentes ao grupo controle. Nesta avaliação
 367 os cães foram divididos em grupo braquicefálico inseridos num grupo independentemente do
 368 grau de síndrome e os valores de CRP foram comparados com os animais mesaticefálicos do
 369 grupo controle. Os resultados obtidos do biomarcador foram analisados estatisticamente pelo
 370 teste não paramétrico de Mann-Whitney e estes dados estão apresentados na figura 8, a análise
 371 revelou a ausência de diferença significativa entre os grupos ($p = 0,40$).

372



373

374 Figura 8 – Gráfico ilustrando a média e o desvio padrão, dos resultados da análise da proteína
 375 C reativa do soro dos cães do grupo braquicefálicos e do grupo controle. Os dados fo
 376 estatisticamente semelhantes ($p = 0,40$), utilizando-se o teste de Mann-Whitney.

377

378 DISCUSSÃO

379

380 A síndrome do braquicefálico pode acometer diversas raças de cães braquicefálicos
 381 como pug, buldogue francês e inglês, boston terrier, pequinês, shitzu, lhasa apso, boxer e
 382 sharpei (RANCAN *et al.* 2013). Contudo, as raças mais frequentemente envolvidas e que
 383 apresentam sinais relevantes são pug e buldogue (EMMERSON, 2014), e desta forma foram as
 384 adotadas no presente estudo.

385

386 Conforme Liu (2015), a classificação funcional é realizada em cada cão com base em
 387 seus sinais respiratórios antes e após o exercício, sendo uma doença que não tem um padrão
 388 ouro absoluto de diagnóstico. Nesta classificação funcional, o escore de condição corporal foi
 389 estipulado por uma escala de um a nove definida por Laflamme (1997). Pode ser observado que
 390 63% dos animais braquicefálicos do estudo apresentaram escore de condição corporal (ECC)
 entre três e cinco, e os demais pacientes apresentaram sobrepeso e obesidade. Segundo Riecks

391 (2007) apesar de não ser um fator decisivo para a ocorrência da síndrome, a obesidade pode
392 estar intimamente ligada com a gravidade dos problemas respiratórios.

393 As narinas foram avaliadas através da inspeção visual e classificadas, conforme a
394 presença de estenose leve, moderada ou severa, podendo-se observar que a maior parte dos
395 animais (41%) apresentou estenose nasal severa. Meola (2013) relatou que as características
396 primárias da BOAS incluem anomalias congênitas como estenose nasal. A respiração nasal foi
397 observada em apenas 8% dos animais, os demais 92% respiravam com a boca aberta. Devido à
398 gravidade da oclusão nasal, os animais tornam-se dependentes da respiração através da
399 cavidade oral (TORREZ, 2006).

400 Ao auscultar a região laríngea foram identificados sons como estertores e estridores,
401 sendo que os estertores foram audíveis em 80% dos animais concordando com dados
402 apresentados por Tilley *et al.* (2008) que relataram que este é o sinal clínico descrito como
403 predominante em pacientes com obstrução de vias aéreas craniais. Segundo Riggs *et al.* (2019)
404 os estertores são sons anormais que estão associados a presença de palato mole alongado e/ou
405 à obstrução nasofaríngea. Neste estudo, os estridores foram observados em 28% dos cães que
406 foram classificados em grau 2 ou 3. Estes sons, estão relacionados ao comprometimento
407 laríngeo e a um estado mais grave (Riggs *et al.*, 2019).

408 Acredita-se que as alterações dos cães das raças braquicefálicas podem reduzir o
409 diâmetro das vias aéreas e causar obstrução respiratória, sendo que os animais em estágios
410 avançados da doença podem desenvolver edema pulmonar devido à diminuição da pressão
411 intratorácica e hipóxia, agravando a doença (RANCAN, *et al.*, 2013). Devido à resistência da
412 passagem do ar aumentada, existe a elevação da pressão pulmonar gerando manifestações
413 clínicas (CANOLA, 2018). Contudo, neste estudo, mesmo os animais classificados no grau
414 mais avançado da doença, não chegaram a apresentar estas alterações.

415 O exame de endoscopia foi instituído para avaliação das estruturas respiratórias
416 craniais. Segundo Meola (2013), o palato mole alongado pode ser visualizado em 62% a 100%
417 desses animais por inspeção visual e através do exame de endoscopia. De forma semelhante ao
418 descrito pela autora, o palato alongado foi de fácil inspeção e visualização, e identificado em
419 100% dos animais participantes do trabalho. Um estudo realizado por Poncet *et al.* (2006), dos
420 61 animais que realizaram o exame de endoscopia, apenas 13 apresentaram tonsilas
421 hiperplásicas. Isto difere dos nossos achados, nos quais 47% dos cães apresentavam aumento
422 significativo das tonsilas. Esta disparidade de resultados pode ser secundária à seleção dos

423 pacientes, já que no presente estudo apenas foram encaminhados para o exame endoscópico
424 aqueles com alterações mais severas da síndrome ou os encaminhados a outros tipos de
425 procedimentos cirúrgicos e um pequeno número de animais foi avaliado em sua totalidade.

426 Na tentativa de se buscar por biomarcadores que auxiliem o diagnóstico e a
427 avaliação da gravidade da ação inflamatória nos tecidos do aparelho respiratório cranial dos
428 cães que apresentem BOAS, adotou-se o estudo da CRP como um possível biomarcador da
429 inflamação. Kjelgaard-Hansen (2004) descreveu a CRP como uma das principais proteínas de
430 fase aguda (PFA), sendo que sua característica é demonstrar níveis fisiológicos reduzidos e
431 aumentar rapidamente nos casos inflamatórios sistêmicos, normalizando-se quando o estímulo
432 é interrompido.

433 A resposta de fase aguda é descrita por uma resposta do organismo, sendo
434 considerada complexa e não específica, se desenvolve e termina após alguma injúria tecidual
435 (MURATA *et al.*, 2004). A origem desse mecanismo pode ter relação com a resposta de caráter
436 imunológico, infeccioso, neoplásico ou traumático (CERÓN *et al.*, 2005). Dentre as PFA se
437 destaca a proteína C que é sintetizada no fígado pelo estímulo das citocinas como o fator de
438 necrose tumoral (TNF), o interferon- γ (INF- γ) e as interleucinas 1 (IL-1) e 6 (IL-6) produzidas
439 pelos macrófagos em resposta a estímulos externos (CERÓN *et al.*, 2005).

440 Na BOAS, Rancan *et al.* (2013) acreditaram que o estresse oxidativo gerado pela
441 síndrome causa a inflamação que é desencadeada como um mecanismo de defesa do organismo,
442 gerando respostas de modo agudo ou crônico e desenvolvendo uma série de mecanismos
443 sequenciais iniciados pelas citocinas, com o aumento das concentrações de proteínas
444 inflamatórias. Foi realizado um estudo dosando as concentrações plasmáticas de interleucina 1
445 β (IL-1 β), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-6, IL-17A, IL-10, e IL-13 e o óxido nítrico
446 (NO), e observado que as IL-10 e IL-13 estavam significativamente aumentadas nos cães
447 braquicefálicos, em comparação com os valores nos cães controle, sugerindo que as citocinas
448 pró inflamatórias poderiam ter um papel importante na patogênese desta doença. Sendo assim,
449 na BOAS ocorre não apenas um processo local, mas um conjunto de alterações locais que
450 resultam em alterações sistêmicas através da produção de mediadores inflamatórios.

451 Observou-se que no presente estudo não houve diferenças significativas nos valores
452 da CPR dos diferentes grupos. Acredita-se que os resultados possam ter sido influenciados pelo
453 número limitado de animais avaliados e pelo fato de que no grupo dos braquicefálicos, os
454 animais de grau três que seriam os cães com maior severidade e suposta maior resposta

455 inflamatória, estavam em menor quantidade. Desta forma, serão necessários novos estudos
456 sobre biomarcadores inflamatórios com o intuito de proporcionar melhor acompanhamento da
457 evolução da doença e prognóstico nesses cães.

458

459 **CONCLUSÃO**

460

461 O sistema de graduação funcional realizada neste estudo avaliando os animais em
462 repouso e após o exercício físico foi capaz de diagnosticar sinais clínicos decorrentes da BOAS,
463 sendo que a maioria dos cães braquicefálicos (44%) participantes do estudo foram classificados
464 em grau 1.

465 A avaliação pela endoscopia rígida, apesar de suas limitações, permitiu a inspeção
466 adequada de laringe e traqueia, podendo-se detectar e dimensionar as alterações anatômicas dos
467 indivíduos do estudo. A alteração anatômica mais ocorrente foi o palato mole alongado.

468 Ao dosar a proteína C reativa observou-se que ela não foi capaz de atuar como
469 biomarcador inflamatório na BOAS, apresentando resultados semelhantes entre os animais
470 braquicefálicos e o grupo controle. Contudo, acredita-se que o baixo número de animais e o
471 pequeno número deles pertencente ao estágio mais grave possa ter interferido nos resultados.
472 Espera-se que em futuros estudos e ao aumentar o número de animais grau 2 e 3 possa ser
473 encontrada uma resposta mais fidedigna, revelando se a proteína C reativa será ou não capaz de
474 atuar como um biomarcador da inflamação nos pacientes acometidos por BOAS e n
475 estudos com biomarcadores da inflamação devem ser incentivados.

476

477 **REFERÊNCIAS**

478

479 BOFAN, A. B., IONAȘCU, L., ȘONEA, A. Brachycephalic airway syndrome in dogs. Rev.
480 Scientific Works. Series C. Veterinary Medicine. 2015; LXI (1): 103-112, 2015.

481

482 BRASIL, A. R., NORTON, R. C., ROSSETTI, M. B., LEÃO, E. & MENDES, R. P. C-Reactive
483 protein as an indicator of low intensity inflammation in children and adolescents with or without
484 obesity. Rev. Jornal de Pediatria. 2007; 83: 477-480.

485

486 CANOLA, R. A. M., SOUSA, M. G., BRAZ, J. B., RESTAN, W. A. Z., YAMADA, D. I.,
487 SILVA FILHO, J. C., & CAMACHO, A. A. Cardiorespiratory evaluation of brachycephalic
488 syndrome in dogs. Rev. Pesquisa Veterinária Brasileira. 2018; 38 (6):1130–1136.

489

490 CÉRON, J. J.; ECKERSALL, P. D.; MARTINEZSUBIELA, S. Acute phase proteins in dogs
491 and cats: current knowledge and future perspectives. Rev. Veterinary Clinical Pathology, Baton
492 Rouge. 2005; 34 (2): 85-99.

- 493
494 ECKERSALL, P.D.; BELL, R. Acute phase proteins: Biomarkers of infection and
495 inflammation in veterinary medicine. *Rev The Veterinary Journal*. 2010; 185: 23–27.
496
- 497 EMMERSON, T. Brachycephalic obstructive airway syndrome: a growing problem. *Rev.*
498 *Journal of Small Animal Practice*. 2014; 55: 543-544.
499
- 500 FASANELLA, F. J., SHIVLEY, J. M., WARDLAW, J. L., & GIVARUANGSAWAT, S.
501 Brachycephalic airway obstructive syndrome in dogs: 90 cases (1991–2008). *Rev. J Am Vet*
502 *Med Assoc*. 2010; 237: 1048–1051.
503
- 504 GUT, G., TAUMAN, R., GREENFELD, M., & SIVAN, K. A.-D. Nasal nitric oxide in sleep
505 disordered breathing in children. *Rev. Sleep Breath*. 2016; 20: 303-308.
506
- 507 HAWKINS, E.C. Distúrbios do Sistema Respiratório. In: NELSON. R.W.; COUTO. C.G.
508 *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015. p. 217-364.
509
- 510 HEIDENREICH, D., GRADNER, G., KNEISSL, S., & DUPRÉ, G. Nasopharyngeal
511 Dimensions From Computed Tomography of Pugs and French Bulldogs With Brachycephalic
512 Airway Syndrome. *Rev. Veterinary Surgery*. 2016; 45(1): 83–90.
513
- 514 ISHA, J. V. K; LAL, H. C. C-reactive protein and uric acid levels in patients with psoriasis.
515 *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2011; 26 (3): 309-311.
516
- 517 KJELGAARD-HANSEN, M. Canine C-reactive protein: a study on the aplicabiliy of canine
518 serum C-reactive protein. *Rev. Veterinary Clinical Pathology*. 2004; 130.
519
- 520 KOCH DA, ARNOLD S, HUBLER M, MONTAVON P. Brachycephalic syndrome in dogs.
521 *Rev. Compend Contin Educ Pract Vet*. 2003; 25(1): 48–55.
522
- 523 LAFLAMME, D.P. Development and validation of a body condition score system for dogs: a
524 clinical tool. *Canine Practice, Rev. Santa Barbara*. 1997; 22(3): 10-15.
525
- 526 LIU, N-C., ADAMS, V., KALMAR, L., LADLOW, J., & SARGAN, D. Whole-Body
527 Barometric Plethysmography Characterizes Upper Airway Obstruction in 3 Brachycephalic
528 Breeds of Dogs. *Rev J Vet Intern Med*. 2016; 30: 853-865.
529
- 530 LIU, N-C., SARGAN, D. R., ADAMS, V. J., & LADLOW, J. F. Characterisation of
531 Brachycephalic Obstructive Airway Syndrome in French Bulldogs Using Whole-Body
532 Barometric Plethysmography. *Rev Plos One*. 2015; 10 (6): 1-16.
533
- 534 LIU N.-C., TROCONIS E.L., KALMAR L., PRICE D.J., WRIGHT H.E., ADAMS V.J.,
535 SARGAN D. R., LADLOW J.F. Conformational risk factors of brachycephalic obstructive
536 airway syndrome (BOAS) in pugs, French bulldogs, and bulldogs. *Rev. Plos One*. 2017; 12 (8):
537 1–24.
538

- 539 MEOLA, S. D. Brachycephalic Airway Syndrome. *Rev Topics in Companion An Med.* 2013;
540 28: 91-96.
- 541
- 542 MERCURIO, A. Complications of Upper Airway Surgery in Companion Animals. *Rev Vet*
543 *Clin Small Anim.* 2011; 41: 969-980.
- 544
- 545 MICHELS, D., RODRIGUES, A., NAKANISHI, M., SAMPAIO, A., & VENOSA, A. Nasal
546 Involvement in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Rev International. Journal of*
547 *Otolaryngology.* 2014; 1-8.
- 548
- 549 MURATA, H., SHIMADA, N. & YOSHIOKA, M.. Current research on acute phase proteins
550 in veterinary diagnosis: an overview. *Rev. The Veterinary Journal.* 2004; 168: 28-40.
- 551
- 552 NAKAMURA, M.; TAKAHASHI, M.; OHNO, K.; KOSHINO, A., NAKASHIMA, K.;
553 SETOGUCHI, A.; FUJINO, Y.; TSUJIMOTO, H. C-reactive protein concentration in dogs
554 with various diseases. *The Journal of Veterinary Medical Science/ The Japanese Society of*
555 *Veterinary Science.* 2008; 70 (2): 127-131.
- 556
- 557 PARK, H. S., PARK, J. Y. & YU, R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum
558 concentrations of CRP, TNF- α and IL-6. *Rev. Diabetes Research and Clinical Practice.* 2005;
559 69: 29-35.
- 560
- 561 PASSALI, D., CORALLO, G., PETTI, A., LONGINI, M., PASSALI, F., BUONOCORE, G.,
562 & BELLUSSI, L. A comparative study on oxidative stress role in nasal breathing impairment
563 and obstructive sleep apnoea syndrome. *Rev. Acta Otorhinolaryngologica Italica.* 2016; 36:
564 490-495.
- 565
- 566 PALTRINIERIA, S. Early biomarkers of inflammation in dogs and cats: The acute phase
567 proteins. *Veterinary Research Communications.* 2007; 31 (1): 125-129.
- 568
- 569 PLANELLAS, M., CUENCA, R., TABAR, M-D., BERTOLANI, C., PONCET, C., CLOSA,
570 J. M., PASTOR, J. (2012). Evaluation of C-reactive protein, Haptoglobin and cardiac troponin
571 I levels in brachycephalic dogs with upper airway obstructive syndrome. *Rev. Bio Med Central.*
572 2012; 8: 152.
- 573
- 574 PONCET, C. M., DUPRE, G. P., FREICHE, V. G., ESTRADA, M. M., POUBANNE, Y. A.,
575 & BOUVY, B. M. Prevalence of gastrointestinal tract lesions in 73 brachycephalic dogs with
576 upper respiratory syndrome. *Rev Journal of Small Animal Practice.* 2005; 46 (6): 273-279.
- 577
- 578 RANCAN, L., ROMUSSI S., PALOMA, G., ALBERTINI, M., VARA, E., & MUELA, M. S.
579 Assessment of circulating concentrations of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines
580 and nitric oxide in dogs with brachycephalic airway obstruction syndrome. *Rev Am J Vet Res.*
581 2013; 74 (1): 155-60.
- 582

- 583 RAVN-MOLBY E-M, SINDAHL L, NIELSEN SS, BRUUN CS, SANDOE P,
584 FREDHOLMM. Breeding French bulldogs so that they breathe well—A long way to go. Rev
585 Plos One. 2019; 14 (12): 1-14.
586
- 587 RIECKES, T. W.; BIRCHARD, S. J.; STEPHENS, J. A. Surgical correction of brachycephalic
588 syndrome in dogs: 62 cases (1991–2004). Rev. Journal of the American Veterinary Medical
589 Association. 2007; 230 (9): 1324-1328.
590
- 591 RIGGS, J et al. Validation of exercise testing and laryngeal auscultation for grading
592 brachycephalic obstructive airway syndrome in pugs, French bulldogs, and English bulldogs
593 by using whole-body barometric plethysmography. Rev. Veterinary Surgery. 2019; 48 (4): 488-
594 496.
595
- 596 SHEAHAN, D. et al. Acute phase protein concentrations in dogs with nasal disease. Rev.
597 Veterinary Record. 2010; 167: 895-899.
598
- 599 TORREZ, C. V.; HUNT, G. B. Results of surgical correction of abnormalities associated with
600 brachycephalic airway obstruction syndrome in dogs in Australia. Rev. Journal of small animal
601 practice. 2006; 47 (3): 150-154.
602
- 603 VIANA, Fernando Antonio Bretas. Guia terapêutico veterinário. Gráfica e Editora Cem. 2014;
604 3: 157- 356.

4 ANEXOS

Anexo 1 - Formulário de avaliação funcional dos pacientes braucefálicos participantes do estudo.

BOAS - Formulário de Avaliação Respiratória

RG: _____
Data: _____ **Origem:** CEVET Outro _____
Motivo: clínico não-clínico controle outro _____
Nome: _____ **Número do Chip:** _____
Raça: pug French bulldog bulldog outro _____
Peso: _____ **BCS:** _____ **Gênero:** M/F I/N **Idade:** _____ **Cor:** _____

Exame Físico (pré-exercício):

Tipo de Respiração: Nasal Boca aberta
Narina: aberta estenose leve estenose moderada estenose severa
Estertor: não-audível leve moderado severo
Estridor: não-audível leve moderado severo
Padrão Respiratório: normal esforço inspiratório respiração irregular
Ausculta torácica: normal anormal _____
Outros comentários: _____

Medidas:

Circunferência do Tórax: _____ Circunferência do Pescoço: _____

Fotos (frontal, lateral, dorsal): sim (numero das fotos: _____- _____) não

Tolerância ao Exercício: 3-minutos trote sim. não _____

Excelente Bom Razoável Ruim

Exame Físico (pos-exercício):

Tipo de Respiração: Nasal Boca aberta
Narina: móvel não-móvel
Estertor: não-audível leve moderado severo
Estridor: não-audível leve moderado severo
Padrão Respiratório: normal esforço inspiratório respiração irregular
Outros comentários: _____

Graduação Funcional: _____

Responsável: _____