

**MARILIA GABRIELA LUCIANI**

**IMPACTO DA TERAPIA ESTEROIDE SOBRE A CITOLOGIA DO LAVADO  
BRONCOALVEOLAR EM CÃES ACOMETIDOS POR BRONQUITE CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Área de Concentração Saúde Animal, da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal.

Orientação: Prof. Dr. Joandes Henrique Fonteque.

Coorientação: Prof. Dr. Paulo Eduardo Ferian.

**LAGES  
2019**

**Ficha catalográfica elaborada pelo programa de geração automática da  
Biblioteca Setorial do CAV/UDESC,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)**

Luciani, Marilia Gabriela

Impacto da terapia esteroide sobre a citologia do lavado  
broncoalveolar em cães acometidos por bronquite crônica / Marilia  
Gabriela Luciani. -- 2019.

99 p.

Orientador: Prof. Dr. Joandes Henrique Fonteque

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Eduardo Ferian

Dissertação (mestrado) -- Universidade do Estado de Santa  
Catarina, Centro de Ciências Agroveterinárias, Programa de  
Pós-Graduação em Ciência Animal, Lages, 2019.

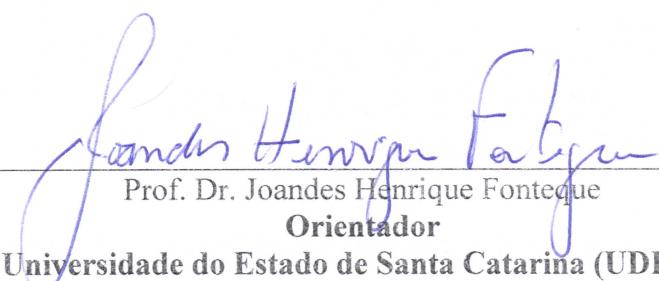
1. Canino. 2. Inflamação bronquial. 3. Tosse. 4. Corticoide. 5.  
Prednisona. I. Fonteque, Prof. Dr. Joandes Henrique. II. Ferian, Prof.  
Dr. Paulo Eduardo. III. Universidade do Estado de Santa Catarina,  
Centro de Ciências Agroveterinárias, Programa de Pós-Graduação  
em Ciência Animal. IV. Título.

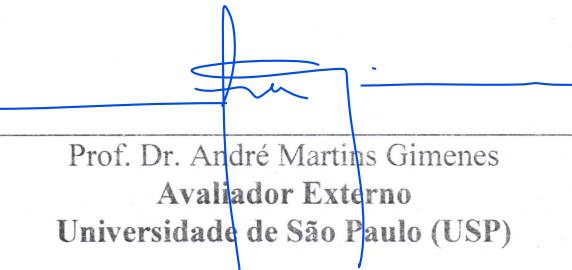
MARILIA GABRIELA LUCIANI

**IMPACTO DA TERAPIA ESTEROIDE SOBRE A CITOLOGIA DO LAVADO  
BRONCOALVEOLAR EM CÃES ACOMETIDOS POR BRONQUITE  
CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Área de Concentração Saúde Animal, da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal.

**BANCA EXAMINADORA:**

  
Prof. Dr. Joandes Henrique Fonteque  
Orientador  
Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC)

  
Prof. Dr. André Martins Gimenes  
Avaliador Externo  
Universidade de São Paulo (USP)

  
Prof. Dra. Márcia Moleta Colodel  
Avaliador Interno  
Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC)

Lages, 25 de outubro de 2019.



Dedico este trabalho aos meus amados pais e  
irmão e aos queridos pacientes que dele  
participaram.



## AGRADECIMENTOS

“Cada um que passa em nossa vida passa sozinho, pois cada pessoa é única e nenhuma substitui outra. Cada um que passa em nossa vida passa sozinho, mas não vai só, nem nos deixa sós. Leva um pouco de nós mesmos, deixa um pouco de si mesmo.” (Antoine de Saint-Exupéry).

Primeiramente agradeço aos meus pais e meu irmão, meus maiores exemplos e meu maior amor. Vocês são meu impulso, minha base e meu colo. Não sei colocar em palavras o quão sortuda sou de tê-los como minha família. Amo vocês.

A minha mota, nossa rosa que virou estrela, que nos inspira com sua história de luta e que agora nos ilumina de onde estiver.

Ao professor Dr. Joandes H. Fonteque, pela oportunidade, aceitando orientar um estudo fora da sua área de atuação, pela compreensão quanto às oportunidades que surgiram nesse período e pela amizade.

Em especial ao professor Dr. Paulo E. Ferian, por participar tão ativamente deste estudo, por todos os ensinamentos, pela amizade e pelo exemplo. Não posso deixar de agradecer também pela paciência ao me ensinar broncoscopia (olha que com a minha falta de coordenação não foi fácil!).

A querida Luara da Rosa, dona da risada mais gostosa que já se pôde ouvir. Obrigada por ser luz e alegria durante as broncoscopia (e por toda ajuda, claro!).

A Dra. Julieta Volpato, por realizar as avaliações citológicas do estudo com a maior boa vontade e me auxiliar nas interpretações, sempre disposta a ajudar.

A equipe do Setor de Diagnóstico por Imagem, da Clínica Médica de Cães e Gatos, do Laboratório de Patologia Clínica e do CEDIMA, bem como os professores Dr. Thiago Müller, Dra. Sandra Ferraz e Dra. Julieta Volpato, pela ajuda na realização de algumas etapas do estudo. Ainda, a equipe de enfermagem do HCV, que auxiliava no cuidado dos pacientes. E também a Tainá Silveira, pelo auxílio nos procedimentos, mesmo no pouco tempo de trabalho juntas.

Ao Guilherme, pela companhia, paciência e cuidado.

Aos amigos que estavam comigo nessa mesma caminhada, Jackson Schade, Mariana Casa, Laís Muniz, Giovana Biezus, Maysa Garlet, e àqueles que estavam por perto, Michele, Ysmaian, Daiane, Eloiza, Marina, Felipe, Ricardo, Kelly, Alessandra, Eloisa, Livia, Ronise, Márcia, Graziela, Luciana, Ana(s). Vocês tornam o caminho mais leve.

Ao professor Dr. Thiago Müller, por me permitir participar de tantos estudos durante esse período e por tantas oportunidades na vida.



Aos pacientes que participaram do estudo, e também aqueles que pude acompanhar ao longo da minha caminhada profissional, por ser minha inspiração na busca por conhecimento e aprimoramento, por me fazerem lembrar sempre o porquê de ter escolhido essa profissão.

Aos tutores dos pacientes, agradeço a confiança em meu trabalho, a disponibilidade em auxiliar com o tratamento de seus (e meus) amigos caninos e pelo carinho com que me trataram.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste estudo, que representa importante conquista acadêmica, profissional e pessoal.

Muito obrigada!



“(...) Mesmo que eu tivesse o dom da profecia, e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência; mesmo que tivesse toda a fé a ponto de transportar montanhas, se não tiver caridade, não sou nada. (...)” (Primeira carta de Jesus aos Coríntios).



## RESUMO

LUCIANI, Marilia Gabriela. **Impacto da terapia esteroide sobre a citologia do lavado broncoalveolar em cães acometidos por bronquite crônica.** 2019. 101 p. Dissertação (Mestrado) - Universidade do Estado de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Lages, 2019.

A bronquite crônica canina (BCC) é considerada uma das afecções respiratórias mais comuns em cães, caracterizada por tosse crônica e progressiva, com comprometimento da qualidade de vida dos pacientes, podendo culminar em insuficiência respiratória. Apesar de a corticoterapia ser a base do tratamento, é realizada de forma empírica, sendo a literatura escassa quanto à dose e tempo de tratamento adequado, assim como acerca da verdadeira influência sobre o processo inflamatório bronquial. O objetivo foi avaliar os achados citológicos de inflamação do lavado broncoalveolar (LBA) e a gravidade da tosse em cães acometidos por BCC, antes e após terapia esteroide. Foram utilizados 16 cães sem padronização de raça, idade e peso, com histórico de tosse há mais de 15 dias, os quais passaram por avaliação clínica, radiográfica, broncoscópica e citológica do LBA. Os pacientes foram incluídos no estudo após diagnóstico definitivo de BCC, a partir da confirmação de inflamação predominantemente neutrofílica no LBA. O tratamento foi instituído utilizando a prednisona na dose de indução por 15 dias (1 mg/kg a cada 24 horas), seguido por período de redução progressiva da dose (RPD; 0,5 mg/kg a cada 24 horas por 10 dias, seguido a cada 48 horas por 10 dias) até a dose de manutenção (0,5 mg/kg a cada 72 horas) por pelo menos 10 dias. O acompanhamento do tratamento foi realizado por meio de questionário acerca do quadro de tosse e escala visual analógica (EVA) de gravidade da tosse aplicada aos tutores e LBA guiado pela broncoscopia. Houve redução significativa da gravidade da tosse detectada pela EVA em relação ao período pré-tratamento e RPD, pré-tratamento e manutenção e indução e manutenção. Não se observou diferença na contagem relativa de neutrófilos, macrófagos e linfócitos em nenhum dos momentos do tratamento. Os eosinófilos apresentaram redução significativa na contagem relativa quando comparados os momentos pré-tratamento e indução, entretanto aumento significativo ocorreu quando comparados indução e manutenção. A terapia esteroide melhorou o quadro clínico de tosse em pacientes com BCC, considerando a percepção dos tutores. Entretanto, a terapia não parece ser efetiva quanto a redução no influxo de células inflamatórias para os pulmões nesses pacientes, em especial de neutrófilos, não havendo alteração da contagem relativa de células quando avaliado o fluido obtido do LBA antes e após tratamento.

**Palavras-chave:** Canino. Inflamação bronquial. Tossie. Tossie crônica. Corticoide. Prednisona.



## ABSTRACT

LUCIANI, Marilia Gabriela. **Impact of steroid therapy on the cytology of bronchoalveolar lavage in dogs with chronic bronchitis.** 2019. 101 p. Dissertation (Master) - University of the State of Santa Catarina, Postgraduate Program in Animal Science, Lages, 2019.

Canine chronic bronchitis (BCC) is considered one of the most common respiratory disorders in dogs, characterized by chronic and progressive cough, compromising the quality of life of patients, which can lead to respiratory failure. Although corticosteroid therapy is the mainstay of treatment, it is performed empirically, and the literature is scarce regarding the appropriate dose and time of treatment, as well as about the true influence on the bronchial inflammatory process. The objective was to evaluate the cytological findings of bronchoalveolar lavage (BAL) inflammation and the severity of cough in dogs affected by BCC, before and after steroid therapy. Sixteen dogs without standardization of breed, age and weight, with history of cough for more than 15 days, which underwent clinical, radiographic, bronchoscopic and cytological evaluation of the BAL were used. Patients were included in the study after definitive diagnosis of BCC, from the confirmation of predominantly neutrophilic inflammation in BAL. Treatment was instituted using prednisone at the 15-day induction dose (1 mg/kg every 24 hours), followed by a period of progressive dose reduction (RPD; 0.5 mg/kg every 24 hours for 10 days, followed every 48 hours for 10 days) until the maintenance dose (0.5 mg/kg every 72 hours) for at least 10 days. Treatment follow-up was performed by means of a cough questionnaire and visual analogue scale (VAS) of cough severity applied to tutors and bronchoscopy-guided BAL. There was a significant reduction in the severity of cough detected by VAS in relation to the pretreatment period and RPD, pretreatment and maintenance and induction and maintenance. There was no difference in relative counts of neutrophils, macrophages and lymphocytes at any time during treatment. Eosinophils showed a significant reduction in relative count when comparing pretreatment and induction moments, however a significant increase occurred when comparing induction and maintenance. Steroid therapy improved the clinical picture of cough in patients with BCC, considering the perception of tutors. However, therapy does not appear to be effective in reducing the influx of inflammatory cells into the lungs in these patients, especially neutrophils, with no change in relative cell count when evaluating BAL fluid before and after treatment.

**Keywords:** Dog. Bronchial inflammation. Cough. Chronic cough. Corticoid. Prednisone.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema das etapas realizadas para inclusão dos pacientes no estudo, sobre o impacto da terapia esteroide sobre a citologia do lavado broncoalveolar em cães acometidos por bronquite crônica canina (BCC), desde a admissão no HCV – CAV/UDESC até o estabelecimento do diagnóstico de BCC e início da terapia. 52

Figura 2 - Radiografias torácicas em projeção lateral (A) e (B) e ventrodorsal (C) de três caninos diagnosticados com bronquite crônica. Em (A), opacificação pulmonar de padrão bronquial, definida pela evidenciação dos brônquios na forma de “donuts” (setas brancas) e “linhas de trem” (setas pretas). Em (B), bronquiectasia envolvendo o brônquio principal do lobo pulmonar cranial direito (entre setas brancas). Em (C), opacificação alveolar envolvendo lobo médio direito (cabeças de seta pretas). ..... 62

Figura 3 - Radiografias em projeção ventrodorsal de três cães diagnosticados com bronquite crônica, demonstrando sinais de atelectasia lobar. Observa-se opacificação alveolar do lobo médio (A, B) e cranial (C) direitos (halo branco), discreto desvio mediastinal à direita (setas brancas) e desvio cranial da crura diafragmática direita (setas pretas - A, B). ..... 65

Figura 4 - Radiografias torácicas em projeção lateral em diferentes fases do ciclo respiratório, sendo inspiração (A) e expiração (B), de um canino diagnosticado com bronquite crônica associada a broncomalácia. Nota-se redução luminal em mais de 50% do brônquio em destaque (setas brancas) no momento da expiração, sugerindo broncomalácia..... 66

Figura 5 - Imagens broncoscópicas de três pacientes caninos diagnosticados com bronquite crônica. Observa-se (A) edema da mucosa brônquica e acúmulo de muco (seta preta), (B) mucosa hiperêmica e presença de nódulos fibróticos (setas pretas) e (C) pontos de hemorragia (setas pretas). ..... 67

Figura 6 - Imagens do exame broncoscópico de três pacientes caninos diagnosticados com bronquite crônica. As alterações luminais destacadas incluem A) bronquiectasia, B) broncomalácia (seta preta) e C) colapso de traqueia. ..... 68

Figura 7 - Gráficos de dispersão demonstrando a distribuição dos dados da escala visual analógica de gravidade da tosse (EVA), porcentagem de neutrófilos do fluido obtido no lavado broncoalveolar (LBA), escore radiográfico de opacificação pulmonar e escore broncoscópico de inflamação no momento do diagnóstico de bronquite crônica em 16 cães, relacionados um a um. ..... 72

Figura 8 – Boxplot ilustrando a EVA da gravidade da tosse (cm) em 16 cães diagnosticados com bronquite crônica ao longo da terapia esteroide. As caixas representam o primeiro e terceiro quartis, com a linha horizontal representando a mediana. Redução na percepção da tosse pelos tutores foi observada entre o pré-tratamento e a redução progressiva da dose (RPD), o pré-tratamento e a manutenção e a indução e manutenção, o que foi identificado pelos símbolos (▪▫). ..... 77

Figura 9 – Boxplot ilustrando a porcentagem de neutrófilos do fluido obtido do lavado broncoalveolar na amostra do coletor, em 16 cães diagnosticados com bronquite crônica ao longo da terapia esteroide. As caixas representam o primeiro e terceiro quartis, com a linha horizontal representando a mediana. Os símbolos indicam diferença na porcentagem de neutrófilos nos diferentes momentos (▪▫). ..... 79

Figura 10 - Boxplot ilustrando a porcentagem de eosinófilos do fluido obtido do lavado broncoalveolar na amostra obtida do pulmão direito, em 16 cães diagnosticados com bronquite crônica ao longo da terapia esteroide. As caixas representam o



primeiro e terceiro quartis, com a linha horizontal representando a mediana. Houve diferença na contagem de eosinófilos entre o pré-tratamento e indução, identificada por símbolos (▪▫). ..... 81

Figura 11 - Boxplot ilustrando a porcentagem de eosinófilos do fluido obtido do lavado broncoalveolar na amostra coletor, em 16 cães diagnosticados com bronquite crônica ao longo da terapia esteroide. As caixas representam o primeiro e terceiro quartis, com a linha horizontal representando a mediana. Houve diferença na contagem de eosinófilos entre o pré-tratamento e indução, e entre indução e manutenção, identificada pelos símbolos (▪▫). ..... 81



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – População relativa de células do fluido do lavado broncoalveolar (LBA) em cães saudáveis.....	51
Tabela 2 – Etapas do tratamento nos períodos de indução, redução progressiva da dose (RPD) e manutenção dos cães inclusos no estudo, sobre o impacto da terapia esteroide sobre a citologia do lavado broncoalveolar (LBA) em cães acometidos por bronquite crônica canina, realizado no HCV – CAV/UDESC. O controle do tratamento foi realizado em três momentos, utilizando-se questionário e escala visual analógica (EVA) acerca da gravidade da tosse, broncoscopia e LBA. ....	53
Tabela 3 - Dados de 16 pacientes caninos diagnosticados com bronquite crônica canina, incluindo raça, idade, peso, escore de condição corporal, sexo e período de apresentação da tosse.....	55
Tabela 4 – Observação de bronquiectasia, broncomalácia e colapso de traqueia em 16 cães diagnosticados com bronquite crônica, pelos métodos de radiografia (Rx) e broncoscopia, sendo que (+) indica presença e (-) ausência de achados indicativos das afecções. ....	64
Tabela 5 - Respostas obtidas no questionário em relação a tosse dos 16 pacientes caninos diagnosticados com bronquite crônica, após instituição da terapia esteroide, nos momentos após indução, durante a redução progressiva da dose (RPD) e a manutenção.....	74



## **LISTA DE ABREVIATURAS**

BALT	Tecido linfoide associado ao brônquio
BCC	Bronquite crônica canina
CAV	Centro de Ciências Agroveterinárias
CEDIMA	Centro de Diagnóstico Microbiológico Animal
CEPSH	Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
CDC	Contagem diferencial de células
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DVM	Doença valvar mitral
EVA	Escala visual analógica
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
HCV	Hospital de Clínicas Veterinárias “Lauro Ribas Zimmer”
LBA	Lavado broncoalveolar
RPD	Redução progressiva da dose
SRD	Sem raça definida
UDESC	Universidade do Estado de Santa Catarina



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>25</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>27</b>
2.1 OBJETIVO GERAL.....	27
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	27
<b>3 HIPÓTESES.....</b>	<b>29</b>
<b>4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>31</b>
4.1 A ÁRVORE TRAQUEOBRÔNQUICA .....	31
4.2 A TOSSE .....	32
4.3 BRONQUITE CRÔNICA CANINA.....	33
4.3.1 Etiopatogenia e patologia .....	34
4.3.2 Apresentação clínica .....	36
4.3.3 Diagnóstico .....	37
4.3.4 Complicações.....	41
4.3.5 Tratamento.....	42
<b>5 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>45</b>
5.1 COMITÊ DE ÉTICA.....	45
5.2 DETERMINAÇÃO DO TAMANHO AMOSTRAL .....	45
5.3 ANIMAIS E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	45
5.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA .....	46
5.5 AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA .....	47
5.6 ECOCARDIOGRAMA .....	48
5.7 TRAQUEOBRONCOSCOPIA .....	48
5.8 LAVADO BRONCOALVEOLAR .....	49
5.8.1 Citologia.....	50
5.8.2 Cultura bacteriana e antibiograma.....	51
5.9 TRATAMENTO.....	51
5.9.1 Controle do tratamento.....	52
5.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	54
<b>6 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>55</b>
6.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA .....	55
6.2 AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA .....	61
6.3 TRAQUEOBRONCOSCOPIA .....	67
6.4 LAVADO BRONCOALVEOLAR .....	70
6.5 ANÁLISE DE CORRELAÇÃO.....	71
6.6 TRATAMENTO.....	73
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>83</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>85</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>93</b>



## 1 INTRODUÇÃO

A bronquite crônica canina (BCC) é uma enfermidade caracterizada por inflamação crônica e progressiva dos brônquios, de causa desconhecida, que resulta em tosse e pode progredir para insuficiência respiratória (MCKIERNAN, 2000; ROZANSKI, 2014).

A primeira descrição da enfermidade foi realizada em 1974, baseada em alterações clínicas e patológicas em 26 cães (WHELDON et al., 1977). Apesar de ser considerada uma das doenças respiratórias crônicas mais comuns em cães (PADRID; AMIS, 1992), as informações na literatura são restritas, com estudos escassos concentrados na década de 90.

O processo inflamatório associado ao acúmulo de muco são as principais características patológicas (PADRID et al., 1990), resultando em tosse crônica e persistente e culminando em alterações morfológicas importantes, com gradativa redução da qualidade de vida. Neste contexto, é considerada uma afecção clinicamente frustrante, pois as alterações patológicas tendem a ser irreversíveis e as evidências científicas para recomendação terapêutica são escassas (MCKIERNAN, 2000).

Os glicocorticoides sistêmicos são o tratamento de escolha para a BCC (ROZANSKI, 2014), contudo não há estudos que determinem a dose e o tempo de terapia adequados para estes casos, nem mesmo que registrem a verdadeira influência destes fármacos sobre o processo inflamatório local, sendo a terapia baseada em resultados empíricos (MCKIERNAN, 2000).

Desta forma, este trabalho justifica-se pela necessidade de informações acerca da ação da terapia esteroide sobre o processo inflamatório bronquial em cães acometidos por BCC, levando em consideração que é este processo o responsável pela destruição progressiva das paredes bronquiais e consequente alteração funcional pulmonar, resultando em redução da qualidade de vida e culminando em insuficiência respiratória.



## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a citologia do lavado broncoalveolar (LBA) e determinar a gravidade da tosse de cães acometidos por bronquite crônica canina (BCC), antes e durante a terapia com esteroides sistêmicos.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Analisar se há correlação entre a gravidade dos achados clínicos, radiográficos, broncoscópicos e de citologia do LBA em pacientes com BCC, no momento do diagnóstico;
- b) Avaliar e quantificar os achados citológicos de inflamação do LBA de cães acometidos por BCC, antes e após tratamento com esteroides, a fim de determinar se há alterações com o estabelecimento da terapia;
- c) Realizar questionário com os tutores acerca do quadro de tosse do paciente, a fim de avaliar e qualificar se há melhora da intensidade e frequência da tosse em cães com BCC durante a terapia esteroide.



### 3 HIPÓTESES

- a)A gravidade dos achados radiográficos, broncoscópicos e citológicos do lavado broncoalveolar (LBA) não se correlacionam com a gravidade dos achados clínicos em pacientes acometidos por bronquite crônica canina (BCC).
- b)Não há alteração das variáveis citológicas de inflamação do LBA após terapia esteroide em cães com BCC.
- c)Ocorre remissão da tosse em cães com BCC após terapia esteroide.



## 4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 4.1 A ÁRVORE TRAQUEOBRÔNQUICA

A árvore pulmonar pode ser dividida com base funcional em duas zonas: a zona de condução, responsável por conduzir o ar entre o ambiente externo e a superfície alveolar, participando dos mecanismos de defesa, aquecimento e umidificação do trato respiratório; e a zona respiratória, que permite a troca de gases entre o ar e o sangue. A zona de condução é formada pela traqueia, brônquios e bronquíolos, sendo denominada árvore traqueobrônquica (PADRID; AMIS, 1992; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

A traqueia é uma continuação da laringe e termina no hilo pulmonar ramificando-se em dois brônquios principais, o direito e o esquerdo. A partir dos brônquios principais surgem os brônquios lobares primários, os quais suprem os lobos pulmonares cranial, médio, caudal e acessório direitos, e os lobos pulmonares esquerdos cranial (com suas porções cranial e caudal individualmente) e caudal (AMIS; McKIERNAN, 1986). Os brônquios primários, por sua vez, darão origem a brônquios segmentares, subsegmentares e um extensivo sistema de ramificação de pequenos brônquios (PADRID; AMIS, 1992).

A fim de assegurar a passagem contínua de ar do meio para os alvéolos, a árvore traqueobrônquica é constituída por uma combinação de tecido cartilaginoso, conjuntivo e muscular liso, o que lhe proporciona suporte, flexibilidade e extensibilidade. Além disso, a mucosa é revestida por epitélio especializado – o epitélio respiratório, que inicia como pseudoestratificado colunar na traqueia e progressivamente torna-se cilíndrico simples nos brônquios. Tal epitélio é formado por células ciliadas associadas a múltiplas células caliciformes e glândulas submucosas produtoras de muco, componentes do aparato mucociliar, primeira linha de defesa respiratória (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

As principais funções do epitélio respiratório são a depuração de muco, partículas inaladas e flora bacteriana comensal, por meio do movimento coordenado e vigoroso dos cílios (PADRID; AMIS, 1992). As junções estreitas entre as células funcionam como uma barreira física entre o lúmen e a submucosa dos brônquios, impedindo a penetração de partículas entre 2 e 10  $\mu\text{m}$ . As partículas menores, as quais não foram retidas pelo epitélio respiratório, são removidas pelos macrófagos, célula mais abundante na luz brônquica, e outras células acessórias, como os neutrófilos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004; PADRID; AMIS, 1992).

O tecido linfático é abundante na árvore brônquica. A presença de folículos linfoides formados por aglomerações de linfócitos B e T constitui o tecido linfoide associado ao brônquio (BALT) (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004). Dessa forma, as secreções respiratórias contém diversas imunoglobulinas (IgA, IgG, IgM) que agem no reconhecimento, neutralização e opsonização de抗ígenos (PRUETER; SHERDING, 1985), apresentando-os aos macrófagos alveolares, os quais são componentes do sistema mononuclear fagocitário, caracterizados por propriedades fagocíticas e liberação de mediadores inflamatórios (BOOTHE, 2004).

Os mediadores inflamatórios induzem a quimiotaxia de células inflamatórias e agem sobre a permeabilidade vascular, o tônus muscular e a produção de muco, refletindo na manutenção de um processo inflamatório, resultando em redução do calibre das vias aéreas e são importantes na patogênese das doenças bronquiais (BOOTHE, 2004).

A redução do calibre das vias aéreas normalmente resulta em broncoconstrição e tosse (PRUETER; SHERDING, 1985). A ação de distintos mediadores inflamatórios sobre receptores da musculatura lisa bronquial pode resultar em alteração do seu tônus. Enquanto o estímulo dos receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos resulta em broncodilatação, a ação sobre receptores muscarínicos e estímulo  $\alpha_2$ -adrenérgico repercutem em broncoconstrição. Tal controle é ainda dependente de estímulo a receptores sensoriais - físicos, químicos ou mecânicos (BOOTHE, 2004).

O estímulo aos receptores sensoriais é transmitido via nervo vago, resultando em broncoconstrição, secreção de muco pelas glândulas submucosas e por fim a tosse (PADRID; AMIS, 1992). O reflexo de tosse é um dos principais mecanismos de defesa do trato respiratório (BOOTHE, 2004), pelo qual as secreções e substâncias estranhas inaladas na traqueia e brônquios podem ser expelidas e expectoradas ou engolidas (PRUETER; SHERDING, 1985).

#### 4.2 A TOSSE

A tosse é definida como expulsão ruidosa do ar, associada a esforço na tentativa de limpeza das vias aéreas (ROZANSKI, 2014). O fluxo de ar turbulento associado a abertura súbita da glote, devido a expiração vigorosa, criam o ruído identificado como tosse (ANDERSON-WESSBERG, 2010).

A tosse pode ocorrer como uma ação consciente ou como um reflexo. A tosse como reflexo é estimulada especialmente por fatores químicos ou mecânicos de irritação da faringe,

laringe, traqueia e brônquios. Menos comumente, processos envolvendo pleura, diafragma, mediastino, cavidade e seios nasais também podem resultar em tosse (ANDERSON-WESSBERG, 2010).

Os estímulos à tosse envolvendo a árvore traqueobrônquica incluem pressão externa à via aérea e presença de material estranho, secreção excessiva ou gases nocivos, servindo como auxílio na remoção de substâncias estranhas e reforçando as ações do aparato mucociliar (ROZANSKI; RUSH, 2004).

As vias da tosse incluem receptores e nervos sensoriais das vias aéreas, o centro da tosse no tronco cerebral e as estruturas efetoras, como glote e músculos expiratórios, sendo todos inervados pelo vago (ROZANSKI; RUSH, 2004). É interessante destacar que os receptores de tosse não ocorrem ao nível alveolar e intersticial dos pulmões, mas somente nas porções proximais da árvore traqueobrônquica e na laringe (FERASIN et al., 2013).

Dentre os receptores envolvidos, citam-se os receptores de estiramento de adaptação rápida, localizados na mucosa da árvore traqueobrônquica e responsivos principalmente a estímulos mecânicos; as fibras C pulmonares e as fibras C bronquiais, localizadas próximas aos vasos das vias aéreas e estimuladas pela hiperinsuflação e fatores químicos (ROZANSKI; RUSH, 2004).

Os fatores endógenos mais comuns que resultam em tosse são a presença de secreção e inflamação das vias aéreas. Dentre as anormalidades traqueobrônquicas relacionadas a inflamação, a ação de mediadores químicos, tais quais os neuropeptídios (como substância P, neurocininas e outras taquicininas), parecem ter papel importante no estímulo da tosse (ROZANSKI; RUSH, 2004).

A tosse pode ser classificada em aguda ou crônica, sendo considerada crônica quando persistente por dois meses ou mais (HAWKINS et al., 2010). Ainda, pode ser descrita como seca ou produtiva, conforme a presença de secreção nas vias aéreas. Dessa forma, a tosse é um sinal clínico e não um diagnóstico, podendo estar relacionada a múltiplas afecções de origem inflamatória, infeciosa, neoplásica, cardiovascular ou traumática (ANDERSON-WESSBERG, 2010; ROZANSKI; RUSH, 2004).

#### 4.3 BRONQUITE CRÔNICA CANINA

A bronquite crônica canina (BCC) é uma das causas mais comuns de tosse em cães. A enfermidade é caracterizada por processo inflamatório crônico dos brônquios, de início insidioso e desenvolvimento progressivo, que se traduz clinicamente em tosse crônica e

persistente e pode culminar em insuficiência respiratória (FERIAN; LUCIANI, 2017; ROZANSKI, 2014).

A afecção é definida como a ocorrência de tosse diária por um período de dois meses ou mais, sem qualquer outra causa identificada (ETTINGER, 2010; ROZANSKI, 2014), sendo este conceito extrapolado da medicina e adaptado aos cães (PRUETER; SHERDING, 1985; WHEELDON et al., 1977).

#### **4.3.1 Etiopatogenia e patologia**

Apesar de existirem diversas causas de inflamação bronquial crônica em cães, como doenças virais e parasitárias, a BCC é considerada uma enfermidade inflamatória crônica de causa desconhecida (FERIAN; LUCIANI, 2017). Acredita-se que a exposição a diversos irritantes inalados, como fumaça de cigarro (YAMAYA; SUGIYA; WATARI, 2014) e poluentes ambientais, além de infecções recorrentes, fatores imunológicos e genéticos podem contribuir para o desenvolvimento das alterações patológicas (PADRID et al., 1990).

Um estudo realizado por Yamaya, Sugiya e Watari (2015) sugeriu que a exposição passiva a fumaça de cigarro pode resultar em modificações epigenéticas dos componentes celulares do lavado broncoalveolar (LBA) em cães diagnosticados com BCC, especialmente associados a metilação do ácido desoxirribonucleico (DNA), podendo implicar em alterações histopatológicas ou exacerbação da doença.

Neste estudo, percebeu-se aumento na contagem total de células nucleadas e número de macrófagos no LBA de cães expostos a fumaça de cigarro, em comparação a cães não expostos (YAMAYA; SUGIYA; WATARI, 2015).

Outro estudo de Yamaya e Watari (2015) demonstrou aumento sérico na proporção de linfócitos T CD4 positivos para receptores específicos de quimiocina (CCR4) em cães com BCC, indicando aumento na produção de quimiocinas. Tal situação é associada a gravidade da doença em humanos com dermatite atópica, bem como descrita na rinite alérgica e asma humana, sugerindo possível predisposição atópica dos cães acometidos por BCC.

Além disso, foi detectada hipersensibilidade dos caninos frente a múltiplos alérgenos, sendo então a etiologia alérgica mais provável (YAMAYA; WATARI, 2015). Entretanto, ainda não há conclusões sobre os fatores incitantes da inflamação (FERIAN; LUCIANI, 2017).

Patologicamente, a BCC é caracterizada por infiltrado inflamatório dos brônquios associado a aumento na produção de muco (ROZANSKI, 2014). A inflamação demonstra

predomínio neutrofílico, com aumento variável de outros tipos celulares, como os eosinófilos. Tais células produzem inúmeras substâncias, como proteases, elastases e radicais livres de oxigênio, os quais contribuem para o aumento da permeabilidade vascular, recrutamento de novas células inflamatórias, injúria celular e hipersecreção de muco (ETTINGER, 2010; FERIAN; LUCIANI, 2017).

Um estudo de Hawkins et al. (2007) demonstrou maior expressão gênica da mucina no epitélio traqueobrônquico de cães com BCC, sendo esta o principal constituinte glicoproteico do muco, o que poderia ser correlacionado a maior deposição de muco nos brônquios nesses pacientes(HAWKINS et al., 2007).

O desenvolvimento da BCC é usualmente reportado como resultado de um círculo vicioso de injúria aos brônquios e resposta do paciente. Qualquer injúria sustentada sobre o epitélio bronquial estimularia a transformação metaplásica do epitélio respiratório, infiltração da mucosa bronquial por células inflamatórias e edema, hiperplasia das células caliciformes, hipertrofia do aparato glandular da submucosa, espessamento da musculatura lisa, fibrose e bronquiectasia (KUEHN, 2004; PADRID et al., 1990).

Por consequência, ocorre perda do epitélio ciliado e consequente falha do aparato mucociliar em remover debríis do trato respiratório, impedindo o mecanismo normal de defesa da árvore bronquial, o que predispõe a infecções bacterianas secundárias (ETTINGER, 2010; FERIAN; LUCIANI, 2017; KUEHN, 2004).

Tais mudanças patológicas que ocorrem na doença tendem a ser autoperpetuantes e irreversíveis, resultando em remodelamento do tecido pulmonar e em alterações funcionais (ROZANSKI, 2014), incluindo obstrução das vias respiratórias, diminuição da complacência e aumento da resistência pulmonar, comprometimento da depuração de secreções e alteração no equilíbrio ventilação-perfusão. Tais alterações resultam em redução gradativa da qualidade de vida, podendo culminar em insuficiência respiratória e óbito (MCKIERNAN, 2000; PADRID et al., 1990).

O processo patológico por detrás da BCC parece se desenvolver num longo período, de meses a anos, portanto o comprometimento das vias aéreas tende a ser significativo quando da evidência dos primeiros sinais clínicos (FORD, 1990), caracterizando período subclínico da doença.

A ventilação contralateral extremamente desenvolvida em cães pode ser um dos fatores contribuintes para que os primeiros sinais clínicos sejam evidenciados somente após doença bronquial extensa e difusa (KUEHN, 2004; PADRID; AMIS, 1992).

#### 4.3.2 Apresentação clínica

A BCC é frequentemente registrada em cães adultos a idosos, acima dos cinco a oito anos de idade, apesar de relatos esporádicos em pacientes mais jovens (FORD, 1990; KUEHN, 2004; PADRID; AMIS, 1992). Não há predileção da enfermidade por sexo, porte ou raça, apesar de ser comumente reportada em cães de raças *toy* e de pequeno porte (MCKIERNAN, 2000; ROZANSKI, 2014).

A tosse crônica e persistente é a principal característica clínica da BCC (MCKIERNAN, 2000), sendo um critério diagnóstico a ocorrência de tosse por período superior a dois meses de evolução (ROZANSKI, 2014; WHELDON et al., 1977). Em sua maioria, o início da tosse é descrito como insidioso, contudo o primeiro episódio de tosse pode ser percebido como agudo, sem a percepção de tosse em períodos anteriores e em alguns casos relacionado a eventos específicos, como intubação traqueal, contato com outros cães e profilaxia dentária (FERIAN; LUCIANI, 2017; FORD, 1990; PRUETER; SHERDING, 1985).

A tosse pode ser descrita como seca ou produtiva, sendo frequente que os tutores citem engasgos ou náusea em associação, caracterizando a presença de secreção nas vias aéreas (MCKIERNAN, 2000). O fato de os cães não expectorarem tal secreção, mas a ingerir, pode dificultar a caracterização da tosse como produtiva (ETTINGER, 2010; KUEHN, 2004). A intensidade da tosse varia de branda a grave, com redução da qualidade de vida conforme avança para o último caso, evoluindo para insuficiência respiratória (FERIAN; LUCIANI, 2017; PRUETER; SHERDING, 1985).

O exame físico normalmente não demonstra alterações sistêmicas, contudo em quadros avançados pode se desenvolver intolerância ao exercício, taquipneia, dispneia expiratória e cianose (MCKIERNAN, 2000). À auscultação pulmonar é possível identificar crepitação e sibilos, por acúmulo de fluido nos brônquios e redução luminal das pequenas vias aéreas, respectivamente. Contudo, em muitos pacientes não há auscultação de sons adventícios pulmonares (PADRID; AMIS, 1992; ROZANSKI, 2014).

O reflexo de tosse positivo a palpação da traqueia cervical é um achado comum em cães com BCC (MCKIERNAN, 2000), contudo inconsistente (FORD, 1990), sendo útil na diferenciação ambulatorial da tosse de outras condições que podem ser confundidas, como o espirro reverso (ROZANSKI, 2014).

A síncope raramente está associada a casos de BCC, contudo pode acontecer em decorrência da tosse, possivelmente em função do aumento do tônus vagal (síncope tussígena), ou devido ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar (ROZANSKI, 2014).

#### 4.3.3 Diagnóstico

O diagnóstico de BCC é baseado no histórico de tosse crônica, sendo os exames subsidiários realizados na busca de achados sugestivos da doença e, especialmente, para exclusão de outras causas potenciais de tosse (KUEHN, 2004; ROZANSKI, 2014).

As principais enfermidades apontadas como diagnósticos diferenciais são o colapso de traqueia, a broncomalácia e a doença valvar mitral (DVM), as quais são causas comuns de tosse crônica em cães idosos de pequeno porte (JOHNSON; POLLARD, 2010; KUEHN, 2004; SINGH et al., 2012). Além disso, tais afecções podem ser diagnosticadas como comorbidades, sendo preciso avaliação minuciosa da verdadeira contribuição para os sinais clínicos do paciente (SINGH et al., 2012). Ademais, a broncopneumonia, pneumonia parasitária ou fúngica, neoplasia pulmonar, corpos estranhos, broncopneumopatia eosinofílica e fibrose pulmonar são diagnósticos diferenciais menos frequentes que devem ser descartados (BROWNLIE, 1990).

O exame radiográfico é o principal método para triagem dos pacientes com suspeita de BCC, permitindo o descarte de outras causas de tosse, a visibilização de alterações sugestivas da doença e de possíveis complicações relacionadas (KUEHN, 2004).

A alteração radiográfica mais comum é o padrão pulmonar bronquial, que indica infiltrado da parede bronquial por células e/ou fluido. Tal padrão é caracterizado radiograficamente como a visibilização de maior número de opacidades circulares, os “donuts”, e linhas radiopacas paralelas, os “trilhos de trem”, criados pela evidenciação das paredes bronquiais espessadas em corte transversal e longitudinal, respectivamente (MANTIS; LAMB; BOSWOOD, 1998; THRALL, 2018).

Apesar de o padrão bronquial ser comumente relacionado a doenças bronquiais inflamatórias, ele não é específico da BCC, podendo ser observado em outras afecções pulmonares (THRALL, 2018). Ainda, um estudo de Mantis, Lamb e Boswood (1998) demonstrou baixa sensibilidade e acurácia do exame no diagnóstico da afecção. Dessa forma, a ausência de alterações radiográficas não descarta o diagnóstico da enfermidade, já que parte dos cães apresenta opacificação pulmonar normal ao método (FERIAN; LUCIANI, 2017; KUEHN, 2004; MANTIS; LAMB; BOSWOOD, 1998).

Ainda ao exame radiográfico, a evidenciação da trama intersticial pulmonar pode ocorrer em associação ao padrão bronquial. A presença de padrão alveolar é comum em casos de pneumonia bacteriana secundária (FORD, 1990; FERIAN; LUCIANI, 2017; KUEHN, 2004). A bronquiectasia e, menos frequentemente, hiperinsuflação pulmonar podem ser visibilizadas radiograficamente como complicações associadas a BCC (ROZANSKI, 2014).

Embora seja necessária documentação do processo inflamatório por meio do LBA ou biópsia para o diagnóstico definitivo, a associação dos achados clínicos, radiográficos e exclusão de outras causas de tosse em cães é fortemente sugestiva de BCC (ROZANSKI, 2014).

A tomografia computadorizada apresenta maior sensibilidade, com especificidade de 100% na detecção de alterações objetivas de espessamento bronquial relacionadas a BCC. Contudo, em função do custo, disponibilidade e necessidade de anestesia geral do paciente, não é indicada como método rotineiro de diagnóstico (SZABO et al., 2015). Em todo o caso, o método parece ter valor limitado e oferece pouca vantagem sobre a radiografia torácica no diagnóstico da afecção, sendo útil na exclusão de outras doenças torácicas (MORTIER et al., 2018), especialmente quando a avaliação clínica inicial e exame radiográfico forem inconclusivos (SZABO et al., 2015).

A broncoscopia com realização de LBA associada aos dados clínicos fornece diagnóstico definitivo de BCC (FERIAN; LUCIANI, 2017). As alterações morfológicas dos brônquios relacionadas à inflamação observadas na endoscopia incluem hiperemia, edema e irregularidade da mucosa, acúmulo de muco e nódulos fibróticos (KUEHN, 2004; ROZANSKI, 2014).

Bronquiectasia e broncomalácia podem também ser visualizadas pela broncoscopia (BOTTERO et al., 2013; JOHNSON et al., 2016), como dilatação sacular irregular dos brônquios segmentares e subsegmentares e colapso bronquial expiratório (KUEHN, 1990), respectivamente.

A utilização da broncoscopia como guia para a coleta do LBA permite a visualização do lúmen da árvore traqueobrônquica e a delimitação do segmento a ser lavado, o que torna a técnica favorável em comparação a coleta via sonda endotraqueal. Preferencialmente, locais onde foram identificadas alterações na radiografia ou na própria endoscopia são escolhidos para o lavado (HAWKINS; DENICOLA; KUEHN, 1990; RHA; MAHONY, 1999).

O LBA é uma técnica onde solução salina estéril é instilada na árvore brônquica e recuperada juntamente a material das vias respiratórias inferiores, sendo o fluido obtido altamente celular. Tal fluido pode ser analisado citologicamente, bioquimicamente,

microbiologicamente e imunologicamente, representando processos dos alvéolos, brônquios e interstício (HAWKINS et al., 2006; HAWKINS; DENICOLA; KUEHN, 1990).

As informações obtidas pelo LBA são favoráveis ou definitivas para o diagnóstico final de doença do trato respiratório em 75% dos cães acometidos (HAWKINS; DENICOLA; PLIER, 1995), aumentando a precisão diagnóstica nesses casos (PAVELSKI et al., 2017). Quando da associação do LBA aos achados radiográficos, um estudo de Pavelski et al. (2017) demonstrou que 95% dos casos de broncopatias crônicas são passíveis de diagnóstico em cães e gatos.

A coleta de amostras de LBA para citologia e microbiologia é útil para caracterização da BCC e exclusão de outras causas de tosse (ROZANSKI, 2014). A citologia do fluido obtido do LBA em pacientes com BCC demonstra inflamação predominantemente neutrofílica, com aumento variável de outros tipos celulares, como os eosinófilos (HAWKINS; DENICOLA; KUEHN, 1990). Caso haja preponderância de eosinófilos, é importante que se faça a diferenciação para enfermidades que levam a inflamação pulmonar eosinofílica, como a broncopneumopatia eosinofílica e parasitoses pulmonares (HAWKINS; DENICOLA; KUEHN, 1990; ROZANSKI, 2014).

Apesar de a maioria dos pacientes não apresentar infecção do trato respiratório no momento do diagnóstico (PEETERS et al., 2000; WHELDON et al., 1977), esta pode ser uma complicação importante, principalmente em pacientes que possuem bronquiectasia (JOHNSON et al., 2016; MCKIERNAN, 2000). Resultados positivos na cultura devem ser analisados com cautela e em conjunto às alterações citológicas, para diferenciação de infecção bacteriana verdadeira, contaminação orofaríngea durante a colheita e colonização bacteriana da árvore traqueobrônquica, já que a mesma não é estéril em cães saudáveis (PEETERS et al., 2000; ROZANSKI, 2014).

A cultura bacteriana quantitativa em adição aos achados citológicos auxilia nessa diferenciação. Crescimento bacteriano de valor igual ou maior a  $1,7 \times 10^3$  UFC/ml na cultura, junto a presença de bactérias intracelulares e degeneração de neutrófilos na citologia são consistentes com infecção (PEETERS et al., 2000).

Um estudo realizado por Viitanen et al. (2014) demonstrou aumento da proteína C reativa em cães com pneumonia bacteriana em relação a pacientes saudáveis e com BCC, broncopneumopatia eosinofílica, fibrose pulmonar idiopática e edema pulmonar cardiogênico, sendo um biomarcador em potencial para o diagnóstico de pneumonia bacteriana.

Os testes de função pulmonar são utilizados para quantificar a gravidade da disfunção em pacientes com doença respiratória conhecida em tratamento ou suspeitos. Apesar de

amplamente utilizados na medicina para avaliação de disfunção relacionada à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), são pouco disponíveis e pouco padronizados na medicina veterinária. Além disso, muitos dos testes requerem cooperação do paciente e dependem de manobras voluntárias, sendo de difícil aplicação em cães (BALAKRISHNAN; KING, 2014).

Contudo, alguns dos instrumentos podem ser aplicados a pequenos animais, como a hemogasometria e o pulso oxímetro, podendo auxiliar no diagnóstico, avaliação da resposta terapêutica e prognóstico dos pacientes. A hemogasometria é considerada o padrão ouro para avaliação da ventilação e oxigenação (BALAKRISHNAN; KING, 2014), demonstrando hipoxemia moderada em até 50% dos caninos com BCC. Hipercapnia é raramente identificada em cães, possivelmente devido à extensa ventilação colateral que possuem (PADRID; AMIS, 1992).

O teste de caminhada em seis minutos tem sido utilizado para avaliação funcional das reservas cardiopulmonares em humanos, sendo um preditor de morbidade e mortalidade e um método de avaliação da resposta terapêutica e qualidade de vida do paciente. Consiste em mensurar a distância em que um indivíduo consegue caminhar confortavelmente em seis minutos. Em cães, mostra-se um teste de fácil realização, sendo que distâncias menores que 400m são indicativas de disfunção pulmonar, pois a média percorrida para cães saudáveis é de 522,7±52,4m (SWIMMER; ROZANSKI, 2011).

Exames laboratoriais de rotina, incluindo hemograma, bioquímica sérica e urinálise, costumam não ter alterações em pacientes com BCC. Contudo, auxiliam na identificação de outras afecções, como broncopneumopatia eosinofílica e infecções parasitárias, nas quais pode haver eosinofilia periférica, e pneumonia bacteriana oportunista, em que pode ser observado neutrofilia com desvio a esquerda e presença de neutrófilos tóxicos (FERIAN; LUCIANI, 2017; ROZANSKI, 2014).

Outros testes laboratoriais devem ser inclusos na abordagem diagnóstica em áreas endêmicas para parasitas pulmonares, como exame fecal para pesquisa de ovos e larvas e sorologia para dirofilariose (MCKIERNAN, 2000; ROZANSKI, 2014).

A avaliação de biomarcadores cardíacos, como a concentração sérica de peptídeos natriuréticos, pode ser útil como complementação na diferenciação entre insuficiência cardíaca congestiva e doenças respiratórias como causa de sinais respiratórios, tais qual tosse, dispneia e taquipneia. O fragmento N-terminal do pro-peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP) mostra-se elevado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e também

com hipertensão pulmonar, sendo um auxílio diagnóstico em conjunto aos dados clínicos, radiografia e ecocardiografia (OYAMA et al., 2009; ROZANSKI, 2014).

#### 4.3.4 Complicações

As principais complicações relacionadas a BCC são a bronquiectasia e a pneumonia bacteriana oportunista, sendo que ambas apresentam-se interligadas (FERIAN; LUCIANI, 2017).

A bronquiectasia refere-se a dilatação persistente e irreversível dos brônquios, resultante da inflamação crônica dos mesmos. A destruição da integridade dos componentes musculares e elásticos das paredes brônquicas por citocinas inflamatórias resulta em dilatação e espessamento bronquial, destruição glandular e do aparato mucocilia. Em consequência, ocorre falha na depuração e acúmulo de muco nas porções dilatadas das vias aéreas, o que contribui para o agravamento dos sinais clínicos e predispõe a infecções bacterianas (ETTINGER, 2010; HAWKINS et al., 2003).

O diagnóstico de bronquiectasia pode ser definido pela radiografia, sendo visibilizada como dilatação luminal, irregularidade e espessamento da parede dos brônquios, sem afunilamento normal do lúmen em direção a periferia pulmonar (aspecto sacular). Estágios iniciais da doença podem ser definidos por tomografia computadorizada e broncoscopia, sendo a radiografia pouco sensível nesses casos (ETTINGER, 2010; FERIAN; LUCIANI, 2017; HAWKINS et al., 2003).

A infecção bacteriana não é corriqueira em pacientes com BCC (KUEHN, 2004), ocorrendo principalmente naqueles onde há bronquiectasia, sendo que nesses a pneumonia secundária é muitas vezes recorrente (HAWKINS et al., 2003; LAPPIN et al., 2017; MCKIERNAN, 2000). Os principais indicativos clínicos de exacerbação bacteriana são a piora súbita da tosse em associação a febre, anorexia, prostração e taquipneia. Achados em exames complementares consistentes com pneumonia incluem leucocitose por neutrofilia com ou sem desvio e presença de neutrófilos tóxicos no hemograma e opacificação pulmonar alveolar na radiografia (FERIAN; LUCIANI, 2017; LAPPIN et al., 2017; ROZANSKI, 2014).

A hipertensão pulmonar também é sugerida como complicações em cães com BCC, contudo a incidência do desenvolvimento da afecção nesses pacientes é desconhecida (ROZANSKI, 2014). O principal componente envolvido é a vasoconstrição pulmonar hipóxica crônica, devendo ser considerada em pacientes que apresentam síncope e intolerância ao exercício. Apesar de a radiografia demonstrar alterações sugestivas, como

aumento cardíaco direito (*cor pulmonale*) e abaulamento do tronco da artéria pulmonar, mostra-se pouco específica. A ultrassonografia Doppler com documentação da velocidade do fluxo regurgitante da tricúspide permite estimativa da pressão arterial pulmonar (ETTINGER, 2010; ROZANSKI, 2014).

#### 4.3.5 Tratamento

A BCC é uma afecção autoperpetuante, lentamente progressiva e incurável (McKIERNAN, 2000), dessa forma, o manejo clínico tem como objetivos a redução do processo inflamatório, controle da tosse e aumento da resistência a exercício. Idealmente, busca-se a prevenção ou redução da progressão da doença e das alterações funcionais associadas ao remodelamento das vias aéreas (ROZANSKI, 2014).

Ainda há poucas evidências científicas para recomendação terapêutica de pacientes acometidos por BCC; desta maneira, os tratamentos propostos são baseados em conhecimentos extrapolados da medicina e centrados em experiências individuais (BOLOGNIN et al., 2009; MCKIERNAN, 2000).

Primeiramente, é recomendado reduzir ao máximo o contato do paciente a aeroalérgenos, como poluentes ambientais e fumaça de cigarro (KUEHN, 2004). Além disso, a fim de reduzir riscos de desenvolvimento de doenças infecciosas, o contato com outros cães potencialmente doentes deve ser evitado (ROZANSKI, 2014).

A obesidade deve ser tratada em associação (ROZANSKI, 2014), já que o acúmulo de gordura pode restringir o sistema respiratório e piorar os sinais clínicos nos pacientes com enfermidade respiratória (KUEHN, 2004; MCKIERNAN, 2000), causando aumento dinâmico da resistência das vias aéreas durante a expiração e redução da capacidade funcional residual (BACH et al., 2007).

O tratamento é baseado no uso de glicocorticoides sistêmicos, especialmente a prednisona, com o objetivo de minimizar o processo inflamatório local e o acúmulo de secreção (ROZANSKI, 2014), reduzindo o estímulo das fibras neurosensoriais das vias aéreas responsáveis por incitar a tosse (PADRID; AMIS, 1992). Apesar de ser considerada a base do tratamento para BCC, as doses da corticoterapia são recomendadas e ajustadas de forma empírica, conforme a gravidade dos sinais clínicos e resposta terapêutica do paciente, buscando atingir a menor dose efetiva (MCKIERNAN, 2000).

A prednisona é inicialmente recomendada na dose de 0,5 a 1,0 mg/kg a cada 12 a 24 horas durante sete a 14 dias. Se ocorrer remissão dos sinais clínicos (melhora da tosse, por

exemplo) a dose é reduzida gradativamente, em 25 a 50% a cada sete a 14 dias, até atingir a menor dose eficaz para manter os sinais clínicos sob controle e com efeitos adversos mínimos. Idealmente, a dose de 0,25 a 0,5 mg/kg a cada 48 ou 72 horas é mantida (FERIAN; LUCIANI, 2017; KUEHN, 2004; MCKIERNAN, 2000; ROZANSKI, 2014). A maioria dos pacientes apresenta boa resposta a terapia corticoide, contudo dificilmente há remissão completa dos sinais, por isso a terapia deve ser variavelmente adequada ao quadro clínico (MCKIERNAN, 2000).

Num estudo realizado por Bolognin et al. (2009), no qual inflamação bronquial subclínica reversível foi induzida em cães, a prednisolona oral demonstrou redução pouco significativa do influxo de células inflamatórias e não apresentou efeitos sobre a função e a hipersensibilidade pulmonar; indicando a importância de estudos clínicos semelhantes em indivíduos que possuem a enfermidade.

Na medicina, os corticoides inalatórios são preferíveis aos sistêmicos, devido a absorção pulmonar direta e redução dos efeitos colaterais. Em cães ainda não há estudos que determinem a biodisponibilidade específica das várias apresentações de glicocorticoides para o tecido pulmonar (KUEHN, 2004). Um estudo de Bexfield et al. (2006) demonstrou que o propionato de fluticasona e o dipropionato de beclometasona parecem ser efetivos no manejo de pacientes com BCC(BEXFIELD et al., 2006). Entretanto, em humanos a melhor deposição do fármaco aerossol nas vias aéreas ocorre com aspiração oral por meio de inspirações profundas, tornando questionável a quantidade de fármaco que atinge o pulmão com o uso de espaçadores em pequenos animais (MCKIERNAN, 2000).

Dessa forma, os corticoides inalatórios são reservados para cães que apresentam efeitos colaterais frente à corticoterapia sistêmica, que necessitem de altas doses de esteroide oral ou ainda que possuam alguma contraindicação para o seu uso, como diabetes mellitus (BEXFIELD et al., 2006). De modo geral, é indicado o propionato de fluticasona, na dose inicial de 10 a 20 mg/kg a cada 12 horas, sendo o ajuste da terapia baseado nas mesmas premissas anteriores (ROZANSKI, 2014).

Antitussígenos e broncodilatadores podem ser utilizados em associação ao glicocorticoide quando a resposta terapêutica não é efetiva em monoterapia (ROZANSKI, 2014). Os antitussígenos auxiliam na redução da tosse, mecanismo de autodefesa do organismo que acaba por reduzir a qualidade de vida dos pacientes e lesar ainda mais as vias respiratórias. Os agentes narcóticos são os fármacos mais efetivos e usuais, como a codeína, utilizada na dose de 1 a 2 mg/kg a cada seis a 12 horas (MCKIERNAN, 2000). Ação antitussígena efetiva do maropitant (GROBMAN; REINERO, 2016) e da azitromicina

(YAMAYA; WATARI, 2015) foi demonstrada em pacientes com BCC, assim como da gabapentina em humanos com tosse crônica refratária (RYAN; BIRRING; GIBSON, 2012), contudo ainda não há aplicação rotineira de tais fármacos.

Os broncodilatadores podem ser utilizados como tentativa de melhorar o fluxo respiratório e reverter parte da obstrução das vias aéreas (PADRID et al., 1990). Contudo a comprovação da sua eficácia é limitada, pois a BCC parece estar relacionada a obstrução minimamente reversível das vias aéreas, ou seja, a broncoconstrição não parece ser parte importante de sua patogenia (KUEHN, 2004; MCKIERNAN, 2000). Os fármacos mais utilizados pertencem à classe dos metilxantínicos, como a aminofilina e a teofilina, os quais agem de maneira indireta reduzindo a fadiga diafragmática e aumentando o *clearance* mucociliar. Os agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos parecem ser menos eficazes em cães, como o salbutamol, o salmeterol e a terbutalina (ROZANSKI, 2014).

A terapia antibiótica é recomendada somente quando há evidências clínicas (piora da tosse, febre, apatia, hiporexia) e/ou em exames subsidiários (radiografia, hemograma, LBA) de infecção bacteriana (ROZANSKI, 2014). Idealmente, amostras das vias respiratórias por LBA podem ser obtidas para confirmação da infecção e realização de antibiograma (ETTINGER, 2010). A doxiciclina é uma boa escolha (LAPPIN et al., 2017), assim como a azitromicina, sendo que ambas também apresentam propriedades anti-inflamatórias (ROZANSKI, 2014). Ainda, as fluorquinolonas e amoxicilina com clavulanato de potássio têm uma boa penetração respiratória e amplo espectro (FERIAN; LUCIANI, 2017; ROZANSKI, 2014).

Em pacientes com hipertensão pulmonar secundária, é recomendado o uso de citrato de sildenafil para melhora dos sinais clínicos (ROZANSKI, 2014).

O curso clínico dos indivíduos acometidos por BCC é variável, contudo a cura não é possível devido à presença comum de danos estruturais permanentes das vias aéreas no momento do diagnóstico. O manejo medicamentoso apropriado, com adequação contínua das doses, permite melhora da qualidade de vida dos pacientes (ROZANSKI, 2014).

## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 COMITÊ DE ÉTICA

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), sob número de protocolo 2376210917 (Anexo A), e pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da UDESC, pelo parecer número CAAE 78781617.5.0000.0118 (Anexo B).

### 5.2 DETERMINAÇÃO DO TAMANHO AMOSTRAL

O tamanho da amostra foi determinado por meio do cálculo para descrição de variáveis qualitativas em uma população infinita perante um estudo clínico (MIOT, 2011), sendo utilizada a seguinte fórmula:

$$n = \left( \frac{Z_{\alpha/2} \cdot \sqrt{p \cdot q}}{E} \right)^2$$

Onde  $n$  é o número da amostra;  $Z_{\alpha/2}$  o valor crítico para o grau de confiança desejado;  $p$  a proporção de resultados favoráveis da variável na população;  $q$  a proporção de resultados desfavoráveis ( $1 - p$ ) e  $E$  o erro padrão.

Levando-se em consideração um intervalo de confiança de 95%, utilizou-se valor crítico ( $Z_{\alpha/2}$ ) de 1,96. O erro padrão empregado foi de 5% da proporção dos casos.

Admitiu-se proporção de 99% de resultados clínicos favoráveis ( $p$ ) e 1% de respostas desfavoráveis ( $q$ ) frente ao uso de esteroides nos pacientes com BCC, devido ao uso global como terapia de escolha nessa condição (ROZANSKI, 2014).

A partir destes cálculos, obteve-se o número final de 14 animais.

### 5.3 ANIMAIS E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo 16 caninos, machos e fêmeas, sem padronização de raça, peso ou idade, oriundos da rotina clínica do Hospital de Clínicas Veterinárias “Lauro Ribas Zimmer” (HCV - CAV/UDESC), localizado na cidade de Lages, Santa Catarina.

Os critérios de inclusão dos pacientes foram:

- a) Histórico de tosse por pelo menos 15 dias;
- b) Consentimento por parte dos tutores, por meio de dois termos assinados em duas

vias;

- c) Radiografias torácicas e broncoscopia com achados sugestivos de broncopatia inflamatória;
- d) LBA com achados citológicos de inflamação predominantemente neutrofílica;
- e) Diagnóstico definitivo de BCC.

Apesar de a literatura trazer como definição da BCC a ocorrência de tosse por pelo menos dois meses consecutivos (ROZANSKI, 2014), quadros de tosse agudos podem estar relacionados a doenças crônicas (FORD, 1990). Isso porque as evidências de doença respiratória normalmente ocorrem após comprometimento bronquial significativo, havendo um período subclínico de meses a anos (FORD, 1990). Dessa maneira, o histórico de 15 dias de tosse permite a inclusão de pacientes onde a BCC cursa com sinais agudos e a exclusão de doenças infectocontagiosas comuns, como a traqueobronquite infecciosa canina, a qual se mostra autolimitante, com supressão dos sinais dentro de sete a 10 dias.

Ainda, os pacientes eram excluídos do estudo caso apresentassem um dos seguintes critérios:

- a) Cardiopatia com repercussão hemodinâmica;
- b) Azotemia ao exame bioquímico;
- c) LBA sem achados citológicos de inflamação ou com predomínio inflamatório distinto de neutrófilos.

#### 5.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA

A avaliação clínica foi realizada por meio da coleta de dados de anamnese, seguida de exame físico geral e específico do sistema respiratório.

Dentre os dados de anamnese, questionário acerca do ambiente de vivência e quanto ao quadro de tosse do paciente foi realizado com os tutores (Anexo C), sendo este adaptado de Birring et al. (2003) e Grobman e Reinero (2016), além de escala visual analógica (EVA) em relação a gravidade da tosse (Anexo C), segundo Birring e Spinou (2015) e Trzil et al. (2014).

Para realização da EVA foi entregue aos tutores uma linha contínua de 10 cm e explicado aos mesmos a sua função, onde o zero consistia no paciente completamente sem tosse e 10 em um quadro grave de tosse, frequente e com redução da qualidade de vida. Posteriormente à marcação do ponto na linha em que os tutores classificavam a gravidade da tosse de seus animais, a distância de marcação era verificada por meio de régua e anotada como valor em cm.

O exame físico consistiu na observação da postura, nível de consciência, escore corporal numa escala de 1 a 9 (LAFFLAME, 1997), avaliação das mucosas, turgor cutâneo, tempo de preenchimento capilar e padrão respiratório; palpação abdominal, linfonodos, pulso femoral e da traqueia (para determinação da ocorrência de reflexo de tosse); aferição dos parâmetros vitais, como frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e temperatura retal; e auscultação cardiopulmonar.

Os pacientes passaram por colheita de sangue via venopunção da veia jugular externa e utilização de tubos com e sem anticoagulante, para realização de hemograma, perfil hepático (alanina aminotransferase, fosfatase alcalina) e perfil renal (ureia e creatinina).

## 5.5 AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA

Foram realizadas radiografias abrangendo tórax e região cervical em projeções ortogonais (laterolateral direita e/ou esquerda e ventrodorsal) e em diferentes fases do ciclo respiratório (inspiração e expiração). Quando o paciente possuía reflexo de tosse, projeção lateral em tosse foi também obtida.

Todas as imagens foram obtidas por sistema digital (Lotus<sup>®</sup> DR). A avaliação radiográfica foi realizada pelo mesmo avaliador, experiente, ciente do histórico e identificação do paciente. As incidências ortogonais inspiratórias foram utilizadas para avaliação radiográfica geral (incluindo opacificação pulmonar e cardiovascular), enquanto aquelas em diferentes fases do ciclo e em tosse permitiram avaliação quanto a ocorrência de colapso da árvore traqueobrônquica.

Foi realizada avaliação geral e sistemática das radiografias, seguida do estabelecimento de escores de opacificação pulmonar de maneira subjetiva, variando de 0 a 6 conforme a presença de opacificação pulmonar bronquial, intersticial e alveolar e de bronquiectasia. Tal escore foi baseado em estudos de Bolognin et al. (2009), Foster et al. (2004) e Hawkins et a. (2003), a fim de quantificar os achados.

O padrão pulmonar bronquial é caracterizado por espessamento das paredes bronquiais e dilatação luminal, visibilizados como maior número de brônquios sob a forma de opacidades anelares, ditos “donuts”, e linhas radiopacas paralelas, chamadas “linhas de trem”, em cortes transversal e longitudinal, respectivamente (MANTIS; LAMB; BOSWOOD, 1998; THRALL, 2018).

O padrão pulmonar intersticial reticular é identificado como marcações lineares não vasculares e opacificação difusa adjacente aos brônquios, com redução da definição dos vasos

pulmonares. O padrão alveolar é reconhecido como opacificação homogênea dos campos pulmonares por radiopacidade fluido, podendo estar associado a presença de broncogramas aéreos e sinal lobar (THRALL, 2018).

A bronquiectasia é definida radiograficamente como alargamento e desnívelamento tubular do lúmen, por perda do afunilamento normal do mesmo em direção a periferia (THRALL, 2018).

Em relação a opacificação broncointersticial, a classificação radiográfica seguiu os seguintes critérios: 0, ausência de alteração radiográfica pulmonar; 1, opacificação broncointersticial discreta; 2, opacificação broncointersticial moderada; e 3, opacificação broncointersticial grave, adaptado de Bolognin et al. (2009). Caso houvesse opacificação alveolar associada, era somado 1 ao escore (FOSTER et al., 2004).

Quando visibilizadas áreas de bronquiectasia, era somado 1 no escore radiográfico se a alteração fosse focal e em região peri-hilar ou hilar, 2 se houvesse alteração multifocal em região peri-hilar ou periferia dos lobos (HAWKINS et al., 2003).

Colapso de traqueia e broncomalácia foram descritos quando identificados, na presença de redução luminal da traqueia em mais de 25% e dos brônquios em mais de 50%, respectivamente (JOHNSON; SINGH; POLLARD, 2015).

A silhueta cardíaca foi avaliada quanto a presença de aumento generalizado de suas dimensões (cardiomegalia) ou abaulamento específico de câmaras.

## 5.6 ECOCARDIOGRAMA

Os pacientes que possuíam sopro a ausculta cardiopulmonar ou achados radiográficos sugestivos de aumento cardíaco foram submetidos ao exame de ecocardiograma (Ultramedic Infinit 9V®). Em todos os pacientes foi estimada a pressão da artéria pulmonar por meio da mensuração da velocidade e pressão do jato de regurgitação tricúspide, somado a pressão sobre o átrio direito (5 mmHg).

## 5.7 TRAQUEOBRONCOSCOPIA

Os pacientes foram submetidos a traqueobroncoscopia, utilizando fibrobroncoscópio FB-53A Huger® com 550 mm de comprimento, 5 mm de diâmetro do tubo e 2 mm de diâmetro do canal de trabalho.

Para a endoscopia respiratória os pacientes permaneciam em decúbito esternal e sob

anestesia geral, tendo como protocolo anestésico o uso de acepromazina (0,03 a 0,05 mg/kg intramuscular) como medicação pré-anestésica, propofol (3 a 5 ml/kg) para indução, e propofol em bolus para manutenção, na metade da dose utilizada para indução.

Durante todo o procedimento era mantida oxigenoterapia (1 a 2 l/min) por meio de sonda uretral ou nasogástrica posicionada na traqueia. Para isso, logo após a indução do paciente, a sonda era introduzida na traqueia com auxílio de um fio guia, posicionada anteriormente a carina. A monitoração do paciente era realizada por meio de eletrocardiograma e pulso oxímetro ao longo de todo o procedimento.

A avaliação endoscópica iniciava pela traqueia, posteriormente a carina, brônquios principais, segmentares e subsegmentares, até a altura de alcance do aparelho, iniciando pelo pulmão direito e prosseguindo para o pulmão esquerdo. Então, o procedimento de LBA era obtido em cada pulmão e, por fim, a inspeção quanto a ocorrência de broncomalácia era realizada conforme a superficialização do plano anestésico do paciente. Os exames foram documentados em vídeo por meio de um conversor digital acoplado simultaneamente ao broncoscópio e a um computador, para avaliação posterior.

Os achados endoscópicos considerados indicativos de processo inflamatório bronquial foram irregularidade e edema da mucosa, acúmulo de muco, hiperemia, nódulos fibróticos e áreas de hemorragia.

Os vídeos foram posteriormente avaliados pelo mesmo profissional, experiente, ciente do histórico e identificação dos pacientes, e classificados em cinco escores conforme os achados endoscópicos subjetivos sugestivos de inflamação, detectados anteriormente ao LBA: 0, ausência de alterações broncoscópicas; 1, presença de um achado discreto de inflamação bronquial; 2, ocorrência de um achado moderado de inflamação bronquial ou mais de um achado discreto; 3, achado grave de inflamação brônquica ou mais de um achado moderado.

Ainda, era somado 1 a pontuação caso houvesse bronquiectasia, visualizada como dilatação persistente dos brônquios e distorção de seu aspecto anatômico.

A ocorrência de colapso de traqueia e broncomalácia foram avaliadas e registradas, tomando-se como referência a redução do diâmetro luminal da traqueia em 25% ou mais e do calibre luminal dos brônquios em 50% ou mais, respectivamente (JOHNSON; SINGH; POLLARD, 2015).

## 5.8 LAVADO BRONCOALVEOLAR

O LBA foi realizado utilizando a broncoscopia como guia. Para isso, após inspeção

da árvore traqueobrônquica, era instilado entre 15 a 20 ml de solução fisiológica estéril (NaCl 0,9%) pelo canal de trabalho do endoscópio. O volume era imediatamente recuperado por sucção com a mesma seringa e o volume residual aspirado por meio da válvula de sucção diretamente para um coletor.

As amostras foram obtidas em pelo menos um ponto do pulmão direito e do pulmão esquerdo, de preferência em regiões macroscopicamente alteradas e no máximo de alcance do aparelho.

O fluido resultante foi analisado citologicamente, sendo uma amostra do pulmão direito, outra do pulmão esquerdo e uma do coletor. A combinação das alíquotas obtidas dos dois pulmões (pool de amostra de 1,5 a 2,0 ml) foi enviada para cultura quantitativa e antibiograma.

### 5.8.1 Citologia

O fluido obtido do LBA do pulmão esquerdo, pulmão direito e coletor foi analisado no Laboratório de Patologia Clínica Veterinária do HCV – CAV/UDESC, onde foi processado em citocentrífuga (Fanem Serocito®), numa rotação de 900 rpm a 75 Fg, durante cinco minutos. O material obtido foi colocado em lâminas de vidro, as quais foram coradas em kit de coloração rápido (Panótico).

A contagem diferencial de células (CDC) foi realizada sempre pelo mesmo avaliador, experiente e “cego” ao histórico do paciente, obtida por meio de contador manual, num total de 100 a 300 células por lâmina, com discriminação da porcentagem de neutrófilos, eosinófilos, macrófagos e linfócitos.

O processo inflamatório foi considerado neutrofílico e/ou eosinofílico quando a porcentagem de neutrófilos e eosinófilos era maior ou igual a 12% e 14%, respectivamente (HAWKINS et al., 2006; HAWKINS; DENICOLA; PLIER, 1995). Tais valores representam aumento de 90% da contagem relativa de células obtidas do LBA em cães saudáveis, considerando os valores descritos por Hawkins, Denicola e Kuehn (1990) (Tabela 1).

Os pacientes que não possuíam processo inflamatório com predominância neutrofílica na avaliação citológica foram excluídos do estudo nesta fase.

Ainda, a avaliação qualitativa das amostras foi realizada quanto a presença de bactérias intra e extracelular, degeneração e debris celulares, ativação (especialmente de macrófagos) e alteração morfológica de células.

**Tabela 1** – População relativa de células do fluido do lavado broncoalveolar (LBA) em cães saudáveis.

Tipo celular	Contagem relativa (%)
Macrófagos	70±11
Linfócitos	7±5
Neutrófilos	5±5
Eosinófilos	6±5
Mastócitos	1±1
Células epiteliais	1±1

Fonte: adaptado de Hawkins, DeNicola e Kuehn (1990).

A contagem total e absoluta de células não foi realizada devido a sua utilização questionável e de difícil interpretação, em função da ampla variabilidade individual e dentre as diferentes técnicas de processamento, com ampla variação dos valores de normalidade. Dessa forma, a CDC possui melhor valor diagnóstico (FERIAN, 2005; HAWKINS; DENICOLA; PLIER, 1995; RHA; MAHONY, 1999).

### 5.8.2 Cultura bacteriana e antibiograma

Um pool das amostras obtidas do LBA do pulmão direito e esquerdo foi analisado no Centro de Diagnóstico Microbiológico Animal do CAV/UDESC (CEDIMA) para realização de cultura bacteriana e antibiograma.

A ocorrência de crescimento bacteriano foi observada em 48 horas de incubação da amostra. Infecção do trato respiratório inferior foi considerada quando a contagem bacteriana apresentava valor igual ou superior a  $1,7 \times 10^3$  UFC/ml do LBA (PEETERS et al., 2000), somado a presença de achados qualitativos na citologia, especialmente a presença de bactérias intracelulares e degeneração celular, a fim de diferenciar contaminação da colheita e infecção verdadeira.

Caso houvesse contagem bacteriana superior ao valor de corte na cultura, prosseguia-se a realização do antibiograma, utilizando quinolonas (enrofloxacina, ciprofloxacino, norfloxacino) e amoxicilina com clavulanato de potássio para o teste.

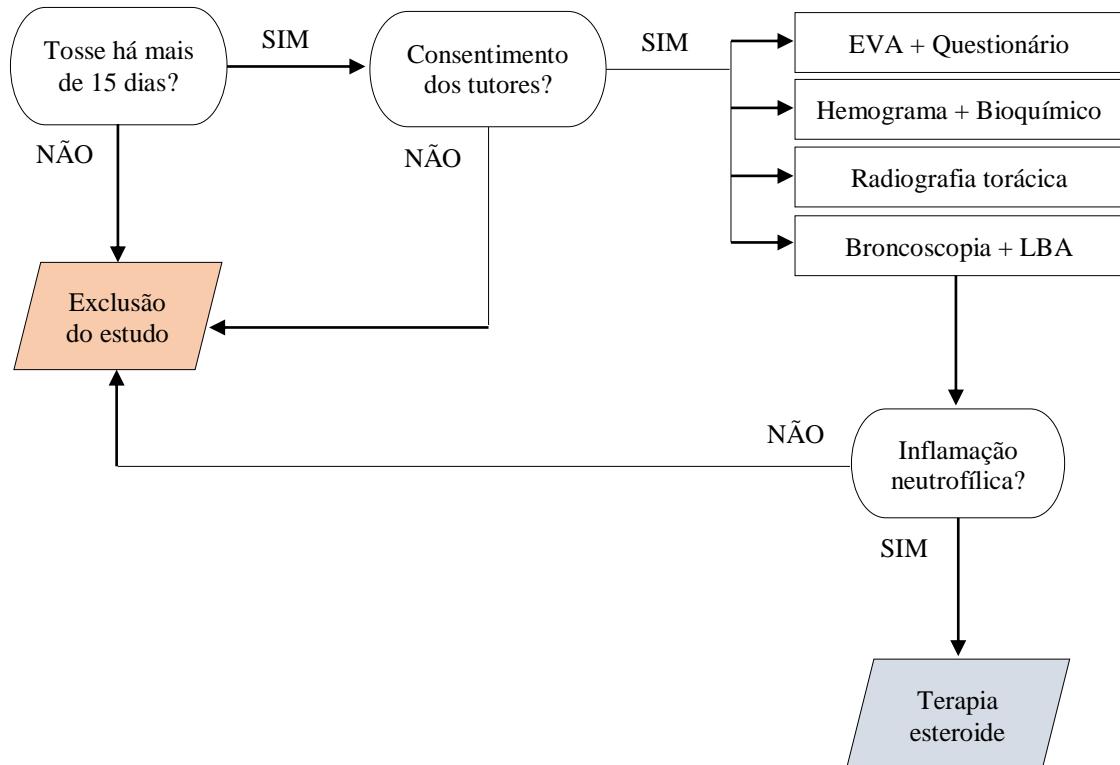
## 5.9 TRATAMENTO

Firmado o diagnóstico definitivo de BCC, a partir da avaliação clínica somada aos exames complementares, iniciava-se o tratamento a base de prednisona, via oral, na dose de indução de 1 mg/kg a cada 24 horas durante 15 dias consecutivos.

A Figura 1 demonstra as etapas realizadas para inclusão do paciente no estudo, até a

instituição da terapia em dose de indução.

**Figura 1** - Esquema das etapas realizadas para inclusão dos pacientes no estudo, sobre o impacto da terapia esteroide sobre a citologia do lavado broncoalveolar em cães acometidos por bronquite crônica canina (BCC), desde a admissão no HCV – CAV/UDESC até o estabelecimento do diagnóstico de BCC e início da terapia.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

Posteriormente, realizava-se redução progressiva da dose (RPD) da medicação até que a dose de manutenção fosse atingida. Primeiramente 0,5 mg/kg a cada 24 horas durante 10 dias, seguido de 0,5 mg/kg a cada 48 horas por mais 10 dias e, por fim, a dose de manutenção de 0,5 mg/kg a cada 72 horas.

A prednisona em tais doses foi escolhida como protocolo de tratamento devido a indicação pela literatura e utilização rotineira. Inicialmente utiliza-se dose anti-inflamatória para indução da remissão inflamatória, seguida de redução progressiva até a menor dose efetiva, o que permite controle dos sinais clínicos e normalização do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com redução dos efeitos colaterais associados ao uso de glicocorticoides exógenos (ROZANSKI, 2014).

### 5.9.1 Controle do tratamento

Retornos presenciais eram realizados a cada 15 dias ou conforme a necessidade do

quadro, sendo mantido contato constante com os tutores por telefone.

Os primeiros retornos para acompanhamento dos pacientes foram realizados no 15º dia de tratamento, ou seja, no último dia com a dose de indução. Nesse momento, realizavam-se avaliação clínica, questionário acerca dos sinais clínicos do paciente frente a corticoterapia, adaptado de adaptado de Birring et al. (2003) e Grobman e Reinero (2016), assim como EVA em relação à gravidade da tosse (Anexo D). Outro LBA guiado pela broncoscopia era também realizado, sendo novamente obtida CDC e avaliação qualitativa de células, cultura e antibiograma do fluido.

No 30º dia do tratamento, após 15 dias de início da RPD do esteroide, procedia-se a realização da EVA e questionário acerca do quadro de tosse do paciente (Anexo D).

A partir do 45º dia de corticoterapia, durante o período de manutenção, repetiam-se os questionários acerca do quadro clínico do paciente e EVA da gravidade da tosse com os tutores (Anexo D), bem como LBA guiado pela broncoscopia para análise citológica e cultura.

A Tabela 2 demonstra as etapas do tratamento.

**Tabela 2** – Etapas do tratamento nos períodos de indução, redução progressiva da dose (RPD) e manutenção dos cães inclusos no estudo, sobre o impacto da terapia esteroide sobre a citologia do lavado broncoalveolar (LBA) em cães acometidos por bronquite crônica canina, realizado no HCV – CAV/UDESC. O controle do tratamento foi realizado em três momentos, utilizando-se questionário e escala visual analógica (EVA) acerca da gravidade da tosse, broncoscopia e LBA.

Período	Tratamento		Controle do tratamento		
	Dose de prednisona	Duração	Momento	EVA + Questionário	Broncoscopia + LBA
Indução	1,0 mg/kg cada 24h	15 dias	15º dia	X	X
RPD	0,5 mg/kg cada 24h	10 dias		X	
RPD	0,5 mg/kg cada 48h	10 dias	30º dia		
Manutenção	0,5 mg/kg cada 72h	> 10 dias	≥ 45º dia	X	X

Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

Caso houvesse agravo dos sinais clínicos do paciente ao longo do tratamento, primeiramente eram realizados hemograma e radiografia torácica para pesquisa de achados sugestivos de exacerbação bacteriana. Se houvesse confirmação da suspeita, na presença de opacificação pulmonar alveolar na radiografia e/ou leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda no hemograma e sinais clínicos sistêmicos, antibioticoterapia era iniciada em associação ao esteroide, utilizando amoxicilina com clavulanato de potássio na dose de 22 mg/kg, via oral, a cada 12 horas por 15 a 30 dias. Do contrário, a dose de indução do esteroide

era novamente iniciada, com acompanhamento clínico semanal. Na ausência de melhora clínica, com tosse persistente e redução da qualidade de vida, sem sinais consistentes com infecção bacteriana, medicamento antitussígeno era associado ao esteroide, sendo codeína na dose de 1,5 mg/kg a cada 8 a 12 horas.

Ademais, se no LBA de controle do tratamento fosse detectado sinais de infecção bacteriana, antibioticoterapia era associada ao esteroide por período de 15 a 30 dias, conforme a sensibilidade identificada pelo antibiograma.

## 5.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise estatística dos dados foi utilizado programa estatístico Sigma Plot. Estes foram primeiramente estabelecidos ao teste de Shapiro-Wilk para verificação da normalidade.

Estatística descritiva foi utilizada para expor as respostas obtidas dos questionários realizados com os tutores, assim como para as características clínicas, achados radiográficos e broncoscópicos, hemograma, citologia e cultura do LBA, antes e durante o tratamento.

A partir disso, foi utilizado ANOVA RM para avaliação das diferentes pontuações da EVA de gravidade da tosse antes e após corticoterapia (nas doses de indução e manutenção), sendo os momentos de comparação utilizados pré-tratamento, indução, RPD e manutenção.

O teste de ANOVA RM foi também utilizado para avaliação das diferenças na porcentagem de células inflamatórias no fluido obtido do LBA antes e após corticoterapia (nas doses de indução e manutenção), sendo os momentos de comparação utilizados pré-tratamento, indução e manutenção.

Para os dados com resultado significativo na ANOVA RM, procedeu-se ao teste de Holm-Sidak, para definição dos momentos em que a diferença foi significativa.

A fim de avaliar se havia correlação entre os achados clínicos, radiográficos, broncoscópicos e citológicos de inflamação em pacientes com BCC, procedeu-se a análise de correlação de Spearman, utilizando como dados a porcentagem de neutrófilos no fluido obtido do LBA, o escore radiográfico de opacificação pulmonar (0 a 6), o escore broncoscópico de inflamação pulmonar (0 a 4) e a pontuação na EVA da gravidade da tosse, todos obtidos no momento do diagnóstico e antes do estabelecimento do tratamento.

Em todos os testes, p menor que 0,05 foi considerado significativo.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Foram incluídos no estudo 16 pacientes diagnosticados com BCC (Tabela 3), sendo nove sem raça definida (SRD) (56%), quatro Poodle (25%), um Pinscher (6%), um Dachshund (6%) e um Cocker Spaniel (6%). Apesar de não haver predileção racial comprovada da BCC, as raças *toy* e de pequeno porte são mais comumente reportadas (PADRID; AMIS, 1992), tais quais Poodle toy, Yorkshire terrier, Chihuahua e Spitz alemão (FORD, 1990; PRUETER; SHERDING, 1985). Neste estudo, os cães SRD foram os principais representantes, possivelmente pela maior população na região de estudo.

**Tabela 3** - Dados de 16 pacientes caninos diagnosticados com bronquite crônica canina, incluindo raça, idade, peso, escore de condição corporal, sexo e período de apresentação da tosse.

Paciente	Raça	*Idade (anos)	*Peso (Kg)	*Escore corporal	Sexo	*Período de tosse (meses)
1	SRD	12	24	5	Macho	24
2	Poodle	12	4,8	7	Macho	48
3	Poodle	10	7,0	8	Macho	36
4	SRD	7	9,0	2	Fêmea	1
5	Pinscher	8	8,4	6	Fêmea	1
6	Dachshund	8	15,0	8	Macho	60
7	SRD	7	14,3	5	Macho	12
8	Poodle	11	4,5	5	Macho	1
9	SRD	9	8,2	6	Fêmea	60
10	Poodle	10	11,0	4	Macho	2
11	SRD	13	9,1	9	Macho	18
12	SRD	15	7,0	7	Macho	108
13	SRD	12	16,0	8	Macho	6
14	SRD	11	30,0	7	Macho	12
15	SRD	10	40,0	4	Macho	10
16	Cocker	13	18,7	7	Macho	3
<b>Média</b>	-	10,5	-	6,1	-	-
<b>Mediana</b>	-	-	10,1	-	-	12
<b>IIQ 25%</b>	-	-	7,6	-	-	2,5
<b>IIQ 75%</b>	-	-	17,3	-	-	42,3
<b>DP</b>	-	2,3	-	1,9	-	-

\*Dados submetidos ao teste de Shapiro-Wilk para verificação da normalidade. A idade e escore de condição corporal apresentam distribuição paramétrica, enquanto o peso e o período de tosse são variáveis de distribuição não paramétrica. DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

A BCC é uma afecção frequentemente diagnosticada em cães de meia idade a idosos (MCKIERNAN, 2000), acima dos cinco (FORD, 1990) a oito anos de idade (PADRID; AMIS, 1992). Tal característica foi observada no presente estudo, no qual a média de idade dos pacientes foi de 10,5 anos ( $\pm 2,3$  anos), onde 11 dos 16 casos (68,75%) possuíam idade igual ou superior a 10 anos. Sendo a BCC uma doença crônica, o processo patológico

bronquial parece se desenvolver por longo período até a evidência de sinais clínicos (FORD, 1990), sugerindo que a ocorrência de um período subclínico da afecção é um fator contribuinte para o diagnóstico em cães idosos.

No entanto, é importante destacar o longo período de tosse de muitos dos pacientes no momento do diagnóstico, com média de 12 meses, alcançando até 108 meses de sinais clínicos, o que pode ter contribuído para que tal idade de apresentação seja superestimada. Em estudos prévios (BEXFIELD et al., 2006; PADRID et al., 1990), cinco pacientes eram adultos jovens (3/10 e 2/18, respectivamente), com dois e três anos, indicando que a doença deve ser considerada um diferencial também nessa faixa de idade.

A mediana de peso dos cães foi de 10,1 kg, sendo que 10 dentre os 16 pacientes eram de pequeno porte ou miniatura (63%), apresentando menos de 15 kg, característica comumente relatada em cães acometidos por BCC (HAWKINS et al., 2010; ROZANSKI, 2014). Apesar disso, quatro dos pacientes eram de porte médio (25%) e dois de porte grande (13%), demonstrando que o diagnóstico não deve ser negligenciado em pacientes nessa faixa de peso (MCKIERNAN, 2000). Em estudo de Padrid et al. (1990), metade dos cães (9/18) diagnosticados com BCC eram de porte médio ou grande. De qualquer modo, é importante destacar que tal variável pode ser influenciada pelas características regionais em que o estudo foi realizado.

Considerando a escala de condição corporal de nove pontos (LAFFLAME, 1997), onde 4 e 5 são considerados o ideal, a média de escore foi de 6,1 ( $\pm 1,9$ ). Dentre os 16 pacientes, 10 apresentavam escore acima do ideal (63%), sendo dois em sobre peso e oito obesos. Apesar de a literatura citar a ocorrência da afecção tipicamente em cães obesos (MCKIERNAN, 2000; PRUETER; SHERDING, 1985; ROZANSKI, 2014), não há correlação direta conhecida entre a obesidade e a BCC. A obesidade está relacionada a piora dos sinais clínicos em pacientes com doença respiratória, especialmente por aumento da resistência das vias aéreas durante a expiração e diminuição da capacidade residual funcional (BACH et al., 2007), com aumento da gravidade da tosse e intolerância ao exercício (KUEHN, 2004; ROZANSKI, 2014). O ganho de peso é descrito como fator contribuinte ou uma consequência em cães com broncomalácia (BOTTERO et al., 2013).

O reconhecimento da obesidade como condição pró-inflamatória em humanos, com aumento de citocinas e proteínas de fase aguda, tem demonstrado contribuição para a inflamação dos brônquios em pacientes com asma, por exemplo (BACH et al., 2007; MANENS et al., 2012). Em cães obesos, estudo de Manens et al. (2012) indicou aumento da broncoreatividade em cães Beagle obesos, contudo não há estudos que demonstrem

contribuição do ganho de peso na inflamação bronquial em pacientes com BCC, não sendo possível estabelecer tal relação pelo presente estudo.

Dos 16 pacientes, 13 eram machos (81%) e três eram fêmeas (19%). Apesar da ausência de evidências de predileção sexual da afecção em estudos pregressos (MCKIERNAN, 2000; PADRID; AMIS, 1992), mais de 80% dos pacientes descritos eram machos, sugerindo possível predominância da doença no gênero masculino. Contudo, conclusões não podem ser feitas por este estudo, já que análise de risco não foi realizada.

Quanto ao ambiente de vivência dos pacientes, os tutores foram questionados quanto ao contato dos cães com fumaça, sendo citado contato frequente com fogão a lenha em três casos (19%), com fumaça de cigarro em dois casos (13%) e com ambos – cigarro e fogão a lenha – em outros dois casos (13%). A exposição passiva a fumaça de cigarro e poluentes ambientais parece ser um fator exacerbante e influenciador em quadros de tosse crônica em cães (HAWKINS et al., 2010; PADRID et al., 1990; YAMAYA; SUGIYA; WATARI, 2014). Apesar de a exposição dos seis pacientes a fumaça de cigarro e fogão a lenha poder ter contribuído para exacerbação da BCC, tal relação não é possível de ser realizada neste estudo, devido a pequena amostra para análise de risco.

Em relação ao quadro clínico dos pacientes, a ocorrência de tosse foi definida como critério de inclusão no estudo, sendo então presente em todos os cães. A mediana do tempo de início do quadro de tosse no momento do atendimento foi de 12 meses, com variação de um a 108 meses.

A BCC é definida de maneira similar a condição em humanos, como tosse na maioria dos dias nos dois últimos meses (ROZANSKI, 2014) ou tosse recorrente por pelo menos dois meses consecutivos no último ano (WHEELDON et al., 1977). Tal condição foi caracterizada em 13 pacientes (81%). Contudo, três pacientes apresentando tosse diária há um mês foram também incluídos (19%), levando em consideração que episódios agudos de tosse intensa podem estar relacionados a afecção, uma vez que o desenvolvimento lento e silencioso de processo inflamatório sobre a árvore brônquica pode levar ao comprometimento significativo das vias aéreas até que os primeiros sinais clínicos iniciem (FORD, 1990).

Além disso, um dos pacientes havia sido adotado há um mês, apresentando tosse desde então, sendo que o período de sinais clínicos poderia ser maior do que o reportado. Em outro, foi relatado episódio semelhante ao longo de alguns meses em anos anteriores, mas com melhora sem tratamento. Ainda, deve ser considerado que nem sempre os tutores percebem ou relatam de forma confiável o tempo de duração e intensidade dos sinais clínicos, sendo o critério falho para determinação do diagnóstico de BCC.

A tosse foi caracterizada como úmida em 10 casos (63%), onde os tutores notavam secreção expelida durante a tosse ou mímica de vômito durante ou após a crise. Devido a hipersecreção de muco ser parte importante da patofisiologia da BCC (PADRID et al., 1990), a tosse produtiva foi sugerida como característica da doença (PADRID; AMIS, 1992; WHEELDON et al., 1977). Contudo, tal ocorrência é dependente da quantidade de muco presente nas vias aéreas e da percepção do muco pelos tutores, a qual é dificultada pelo fato de que os cães normalmente não expectoram as secreções respiratórias. Dessa forma, a tosse pode também ser classificada como seca em muitos dos casos (MCKIERNAN, 2000; ROZANSKI, 2014), como em seis pacientes do estudo (38%).

A tosse foi classificada como de início insidioso e desenvolvimento progressivo ao longo de semanas a meses em 14 dos cães (88%), o que já foi reportado como característico da afecção por Wheeldon et al. (1977). Contudo, foi relacionado o início súbito dos quadros de tosse a realização de procedimento anestésico (para nodulectomia e orquiectomia) com persistência dos sinais em dois casos (13%), sendo a intubação já citada como evento relacionado ao início agudo (PRUETER; SHERDING, 1985). A passagem do traqueotubo pela traqueia incita receptores mecânicos de tosse. Danos a parede traqueal por insuflação excessiva do *cuff* ou das cartilagens laríngeas por utilização de traqueotubos muito largos podem contribuir para desenvolvimento de tosse após a anestesia (BEDNARSKI et al., 2011).

A apresentação da tosse foi tida como persistente ao longo de todo o dia em 10 casos (63%) e como persistente ao longo da noite em seis casos (38%). Quanto aos episódios de tosse diários, foi dita como frequentes (de quatro a 10 por dia) em oito pacientes (50%), quatro apresentando mais de dez episódios diários (25%), três com quadro de tosse incessante (19%) e um com poucos episódios diários – menos de quatro (6%).

Em estudo com 115 cães com tosse crônica, o início súbito ou gradual da tosse não apresentou associação ao diagnóstico final, nem mesmo a persistência da tosse ao longo do dia (HAWKINS et al., 2010). Da mesma forma, apesar de na maioria dos casos a tosse ser de início insidioso, persistente e frequente nos cães desse estudo, tal característica não se faz suficiente para definição do diagnóstico de BCC.

Em 11 pacientes os tutores relataram piora da tosse durante momentos de agitação ou estresse (69%) e em três durante exercício (19%), o que já foi reportado como mais frequente em cães com doença traqueobrônquica em detrimento daqueles com doenças do parênquima pulmonar, laringe, faringe e esôfago (HAWKINS et al., 2010).

Em dois cães foi reportado piora da tosse durante a ingestão de líquidos, durante a ingestão de sólidos ou durante o sono (13%) e em três não se percebia piora em atividades

específicas (19%), demonstrando a dificuldade em se estabelecer características específicas da tosse em correlação a afecção (HAWKINS et al., 2010). Nos pacientes em que foi citado piora durante a ingestão de líquidos e sólidos e durante o sono, os quadros foram classificados como incessantes ou muito frequentes, sugerindo não haver relação com a característica da tosse.

Quanto a estação do ano, o inverno foi citado em 11 pacientes como estação de maior gravidade do quadro de tosse (69%), o outono em dois (13%), o verão em um (6%) e em cinco nenhuma estação parecia agravar o quadro (31%). Quanto a condições do tempo, o frio foi citado em 12 pacientes como agravante da tosse (75%), a umidade em três (19%), o vento em dois (13%) e o tempo seco em um (6%). Novamente tais características da tosse são subjetivas e inespecíficas, não sendo possível afirmar que haja tal relação de maneira significativa, pois a análise de risco não foi realizada. Não foram encontrados na literatura especializada consultada estudos que sustentem tal afirmação, contudo fatores ambientais como presença de pólen, nível de ozônio e poluentes ambientais podem oscilar nas diferentes estações do ano, assim como a ocorrência de afecções infecciosas do trato respiratório, podendo ter influência sobre exacerbações sazonais (MCKIERNAN, 2000). Um estudo demonstrou não haver associação entre o clima ou estação do ano com quadro de tosse crônica, independente do diagnóstico (HAWKINS et al., 2010).

O quadro clínico do paciente foi considerado responsável por reduzir a qualidade de vida do paciente em 14 casos (88%), seja pelas crises frequentes de tosse (31%), redução da atividade (38%), menor qualidade do sono (50%) ou da alimentação (6%). Independente de suas características, os quadros de tosse repercutindo em menor qualidade de vida é um dos pontos fundamentais e frustrantes no manejo da BCC, já que as mudanças patológicas tendem a ser autoperpetuantes, resultando em remodelamento do tecido pulmonar, disfunção gradativa e menor qualidade de vida (MCKIERNAN, 2000).

A pontuação na EVA de gravidade da tosse no momento do diagnóstico variou de 3 a 9 dentre os pacientes, com média de 6,3 ( $\pm 1,6$ ), indicando quadros moderados a grave de tosse, com redução da qualidade de vida. É importante destacar que a EVA linear é um método subjetivo, utilizado como forma de quantificar um dado clínico qualitativo.

A tosse crônica foi a única queixa em 12 dos pacientes (75%), sendo o mais comumente reportado em cães com BCC (ROZANSKI, 2014). Em quatro pacientes (25%) foi relatada associação da tosse a dificuldade respiratória ao exercício, o que foi confirmado em três deles no exame físico (19%), sendo que estes possuíam quadro clínico bastante prolongado, com início da tosse há pelo menos dois anos e piora gradativa.

Em casos avançados a tosse pode estar associada a intolerância ao exercício, dispneia expiratória, cianose, taquipneia e síncope (MCKIERNAN, 2000). Ao exame físico, quatro cães apresentavam taquipneia (25%) e quatro tinham dispneia expiratória discreta (25%), sendo três ao exercício e um em repouso. Em paciente algum foi observada cianose. A ventilação contralateral extremamente desenvolvida em cães pode ser a principal explicação para que pacientes com BCC discreta a moderada não possuam hipoxemia e sinais clínicos relacionados, como dispneia e cianose (PADRID; AMIS, 1992).

Síncope não foi reportada nos cães do presente estudo. A síncope em pacientes com BCC é relatada em associação com o aumento do tônus vagal, a chamada síncope tussígena, e com a hipertensão pulmonar secundária (ROZANSKI, 2014). Em nenhum dos 16 pacientes desse estudo foi detectada hipertensão pulmonar na avaliação do jato de regurgitação tricúspide ao ecocardiograma, sendo que o desenvolvimento da afecção ainda é desconhecido em cães com BCC, devendo ser considerada especialmente em pacientes que apresentam dispneia ou intolerância ao exercício, já que sua causa mais provável é a vasoconstrição pulmonar devido a hipóxia crônica (ETTINGER, 2010; ROZANSKI, 2014). Contudo, o ecocardiograma completo foi realizado somente em quatro dos 16 pacientes, sendo esta uma limitação do estudo, uma vez que a hipertensão pulmonar pode estar presente na ausência de insuficiência valvar, o que impediria a estimativa quantitativa da pressão arterial pulmonar pelo método realizado, podendo subestimar a ocorrência da complicação.

A sensibilidade à palpação da traqueia, resultando em tosse, foi achado comum nos cães avaliados, presente em nove (56%), o que é relatado em pacientes com BCC (MCKIERNAN, 2000). Entretanto, tal achado é útil para melhor caracterizar o quadro como tosse, excluindo outras condições que possam mimetizá-la, como o espirro reverso, mas não necessariamente somar no estabelecimento do diagnóstico (ROZANSKI, 2014).

Sinais sistêmicos não foram observados no momento do diagnóstico dos 16 pacientes. De forma geral, esta é uma característica comum da doença, onde o cão apresenta-se sistemicamente bem, a não ser que infecções secundárias estejam instaladas (KUEHN, 2004; PADRID; AMIS, 1992).

À ausculta pulmonar, em dois cães havia crepitação pulmonar (13%), a qual estava associada a sibilos expiratórios em um (6%). A detecção de sons pulmonares anormais na auscultação é inconsistente para o diagnóstico de BCC, contudo pode fornecer pistas quanto a doenças das vias aéreas inferiores (ROZANSKI, 2014). A crepitação é atribuída a presença de muco nas vias aéreas, enquanto os sibilos podem ser percebidos quando há broncoconstrição ou redução luminal significativa dos brônquios (FORD, 1990). Padrid e Amis (1992) citam

que 75% dos casos de doença traqueobrônquica possuem anormalidade de sons adventícios, contudo nesse estudo somente 13% dos pacientes possuíam, sugerindo que a ocorrência de alterações na ausculta pulmonar não é um indicador sensível ou específico de BCC. Ressalta-se que muitos cães com a afecção têm ausculta normal (KUEHN, 2004).

A ausculta cardíaca foi normal em 14 dos pacientes, sendo que em dois havia sopro apical esquerdo (13%), os quais passaram por avaliação ecocardiográfica e foi diagnosticada doença valvar mitral (DVM) sem repercussão hemodinâmica. A DVM é comorbidade comum em pacientes com BCC, pois ambas são afecções frequentes em pacientes idosos de pequeno porte (PADRID; AMIS, 1992). A tosse classicamente é associada a marcado aumento do átrio esquerdo causando compressão do brônquio principal em casos de DVM, por isso considerada um diagnóstico diferencial em pacientes com tosse crônica (FERASIN et al., 2013). No entanto, nos cães do presente estudo não havia repercussão hemodinâmica com remodelamento cardíaco, sendo a cardiopatia uma comorbidade e fator independente da tosse no momento (FORD, 1990).

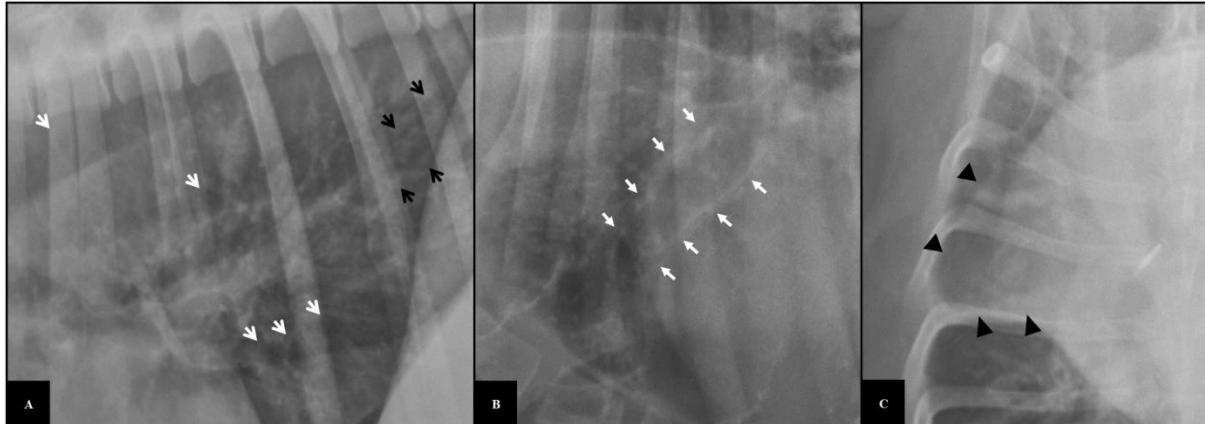
Em relação ao hemograma, o eritrograma apresentou-se normal nos 16 pacientes e houve alterações no leucograma somente em dois, nos quais se verificou discreta leucocitose por neutrofilia madura. Tanto o exame físico quanto os exames complementares não demonstravam sinais de infecção nesses dois casos, levantando a hipótese de que o processo inflamatório local crônico resultou em aumento circulante das células inflamatórias, o que não é passível de ser comprovado ou descartado por este estudo. A neutrofilia inflamatória crônica ocorre quando um processo inflamatório se prolonga por mais de uma semana, havendo maior liberação de neutrófilos pela medula, excedendo a migração de neutrófilos para o tecido inflamado (STOCKHAM; SCOTT, 2011). Ainda, a neutrofilia de estresse e a neutrofilia fisiológica por descarga adrenérgica também podem estar relacionadas (STOCKHAM; SCOTT, 2011).

Todos os pacientes apresentaram perfil renal e hepático dentro dos valores de referência para a espécie. Teste para dirofilariose não foi realizado devido a região de estudo não ser endêmica para a doença.

## 6.2 AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA

A opacificação pulmonar de padrão bronquial (Fig. 2A) associado a intersticial não estruturado foi observada em todos os pacientes, sendo considerada discreta em sete (44%), moderada em oito (50%) e grave em um (6%).

**Figura 2** - Radiografias torácicas em projeção lateral (A) e ventrodorsal (B) e ventrodorsal (C) de três caninos diagnosticados com bronquite crônica. Em (A), opacificação pulmonar de padrão bronquial, definida pela evidenciação dos brônquios na forma de “donuts” (setas brancas) e “linhas de trem” (setas pretas). Em (B), bronquiectasia envolvendo o brônquio principal do lobo pulmonar cranial direito (entre setas brancas). Em (C), opacificação alveolar envolvendo lobo médio direito (cabeças de seta pretas).



Fonte: Setor de Diagnóstico por Imagem HCV-CAV/UDESC, adaptado pelo autor (2019).

O diagnóstico radiográfico de BCC depende da identificação de padrão bronquial, caracterizado por maior número de brônquios visíveis e espessamento parietal. Tal achado está relacionado ao infiltrado celular, edema e proliferação da mucosa bronquial, hiperplasia das glândulas mucosas brônquicas, acúmulo de muco no lúmen bronquial e inflamação dos tecidos peribronquiais (MANTIS; LAMB; BOSWOOD, 1998).

O padrão bronquial foi encontrado em todos os cães do presente estudo, sugerindo alta sensibilidade da radiografia na detecção de sinais indicativos de BCC. Tal resultado confronta com a baixa sensibilidade da radiografia descrita em estudos anteriores. Mantis, Lamb e Boswood (1998) indicaram sensibilidade de 52 a 62% num grupo de 23 cães com BCC e 11 cães saudáveis, confirmados pela broncoscopia. Singh et al. (2012) detectaram opacificação pulmonar em 30 a 50% dos casos dentre 16 cães com inflamação bronquial confirmada por broncoscopia somada ao LBA. Contudo, deve-se levar em consideração que o avaliador das radiografias tinha conhecimento da identificação e histórico dos pacientes, importante limitação do estudo para conclusões quanto a sensibilidade e especificidade do método.

No entanto, apesar de a alta especificidade encontrada em um dos estudos supracitados, de 91% (MANTIS; LAMB; BOSWOOD, 1998), os diagnósticos diferenciais para o padrão pulmonar bronquial são múltiplos, incluindo infecção bacteriana ou parasitária, edema pulmonar cardiogênico e neoplasia difusa, além do processo inflamatório (THRALL, 2018). Tal fato sugere que a radiografia é um método pouco específico, além da acurácia

limitada reportada por Mantis, Lamb e Boswood (1998), de 65 a 74%.

Deve ser considerado que nesse estudo foi utilizada radiografia digital, a qual permite maior detalhamento torácico e, consequentemente, melhor visibilização de brônquios e maior confiança diagnóstica em relação a radiografia analógica. Contudo, limites de normalidade do padrão pulmonar bronquial ainda devem ser entendidos, para não haver superestimativa do achado (TAVAKOLI et al., 2018).

O padrão intersticial difuso é comumente relacionado em associação ao bronquial em cães com BCC (FORD, 1990), sendo reportado em todos os cães do presente estudo. No entanto, não foi encontrada diferença na sua ocorrência quando comparados pacientes saudáveis e com BCC no estudo de Mantis, Lamb e Boswood (1998), possivelmente pela subjetividade na avaliação e consequente superestimativa do achado, fortemente influenciada por condições não patológicas, como técnica radiográfica (subexposição), grau de insuflação pulmonar e escore corporal (PADRID et al., 1990; THRALL, 2018).

Dentre os fatores limitantes da especificidade do padrão bronquial e intersticial no exame radiográfico, a “confusão” de achados relacionados a idade com alterações indicativas de bronquite é usualmente reportada (MANTIS; LAMB; BOSWOOD, 1998). A fibrose intersticial e calcificação bronquial são citadas como principais alterações morfológicas dos pulmões em cães idosos, sem doença cardiopulmonar, desde estudo realizado há mais de 50 anos, no qual tais alterações necroscópicas e histológicas foram correlacionadas a maior opacificação intersticial e bronquial no exame radiográfico (REIF; RHODES, 1966).

Em contrapartida, o padrão pulmonar associado a idade tem sido questionado há décadas, especialmente acreditando-se que tais características poderiam estar associadas a doenças crônicas subclínicas (PADRID et al., 1990). Estudo recente demonstrou que há alterações mínimas da aparência pulmonar na tomografia computadorizada de cães idosos, não sendo suficientes para resultar em diagnóstico errôneo de doença pulmonar (HORNBY; LAMB, 2017), sugerindo que a presença de maior opacidade pulmonar está sim relacionada a afecção e não a uma variação da normalidade devido a idade, sustentando a alta sensibilidade da radiografia no diagnóstico de BCC nos cães desse estudo.

De qualquer maneira, radiografias com padrão broncointersticial não permitem diagnóstico definitivo de BCC, devido a gama de diagnósticos diferenciais diante do achado, assim como radiografias sem alterações não descartam a ocorrência da doença (KUEHN, 2004). Diante disso, faz-se essencial a associação aos dados clínicos e demais exames complementares.

A dilatação brônquica sugestiva de bronquiectasia (Fig. 2B) foi visualizada em

região peri-hilar focal em seis cães (37,5%), em região peri-hilar multifocal em um (6,25%) e em região peri-hilar envolvendo múltiplos lobos em um (6,25%). Em todos os pacientes a alteração foi confirmada na broncoscopia (Tabela 4). A bronquiectasia é a dilatação bronquial progressiva e irreversível, resultante de destruição da integridade estrutural das paredes bronquiais. Apesar de ser considerada uma consequência de inflamação crônica dos brônquios e, por isso, um sinal consistente com BCC (HAWKINS et al., 2003; NORRIS, 2004; ROZANSKI, 2014), uma relação de causa e efeito ainda não foi bem estabelecida (HAWKINS et al., 2003). Bronquiectasia primária por alterações morfológicas congênitas é também descrita em cães, sem relação direta a processo inflamatório (NORRIS, 2004). A alteração estrutural das paredes bronquiais resulta em falha na depuração e acúmulo de muco nos brônquios, contribuindo para o agravamento dos sinais clínicos e predispondo a infecções bacterianas (ETTINGER, 2010; HAWKINS et al., 2003).

**Tabela 4** – Observação de bronquiectasia, broncomalácia e colapso de traqueia em 16 cães diagnosticados com bronquite crônica, pelos métodos de radiografia (Rx) e broncoscopia, sendo que (+) indica presença e (-) ausência de achados indicativos das afecções.

Paciente	Bronquiectasia		Colapso de traqueia		Broncomalácia	
	Rx	Rx	Rx	Rx	Rx	Broncoscopia
<b>1</b>	+	-	+	+	+	+
<b>2</b>	-	-	-	-	-	+
<b>3</b>	-	-	+	+	+	+
<b>4</b>	+	-	-	-	-	+
<b>5</b>	-	-	-	-	-	-
<b>6</b>	+	-	+	+	+	+
<b>7</b>	-	-	-	-	-	+
<b>8</b>	+	+	+	+	+	+
<b>9</b>	-	-	-	-	-	-
<b>10</b>	-	-	-	-	-	-
<b>11</b>	-	-	+	+	+	+
<b>12</b>	+	-	-	-	-	+
<b>13</b>	+	-	+	+	+	+
<b>14</b>	+	-	+	+	+	+
<b>15</b>	-	+	-	-	-	+
<b>16</b>	+	-	+	+	+	+
<b>Total</b>	8/16	2/16	8/16	8/16	8/16	13/16

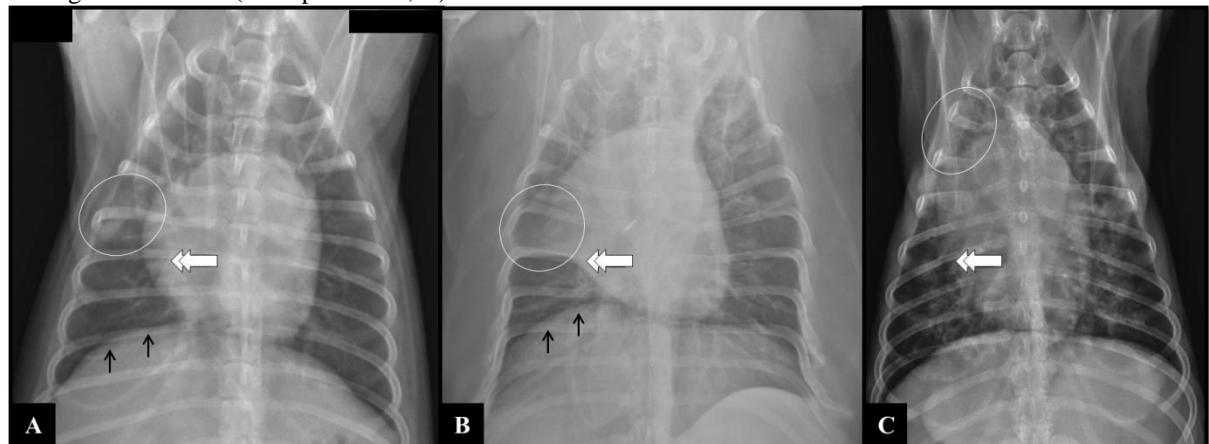
Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

O diagnóstico de bronquiectasia é normalmente dificultado pela baixa sensibilidade da radiografia, em torno de 60% (JOHNSON et al., 2016), contudo a detecção radiográfica em grande parte dos casos no presente estudo parece indicar boa sensibilidade do método. A maior gravidade da afecção nos nove cães diagnosticados pode justificar tal fato, já que o método parece ser insensível para o diagnóstico precoce (HAWKINS et al., 2003).

A opacificação pulmonar de padrão alveolar foi observada em três cães (18,8%),

sendo que em dois localizava-se em lobo médio direito (Fig. 2C) e no outro no lobo cranial direito, o que num primeiro momento foi atribuído a provável pneumonia secundária (KUEHN, 2004). Entretanto, nenhum dos três pacientes apresentou sinais de infecção na avaliação clínica ou em outros exames complementares. Ainda, somado a opacificação alveolar havia sinais de retração dos respectivos lobos pulmonares, como desvio cranial da crura diafragmática direita e discreto desvio mediastinal à direita, caracterizado por desvio a direita da silhueta cardíaca (Fig. 3). Sendo assim, relacionou-se o achado a acúmulo excessivo de muco e consequente atelectasia devido a obstrução das pequenas vias aéreas (THRALL, 2018). A atelectasia do lobo médio direito é resultado de doença pulmonar inflamatória crônica em humanos, cães e gatos. A ventilação contralateral intersegmentar deficiente parece contribuir para que o colapso ocorra nesse lobo (PRUETER; SHERDING, 1985).

**Figura 3** - Radiografias em projeção ventrodorsal de três cães diagnosticados com bronquite crônica, demonstrando sinais de atelectasia lobar. Observa-se opacificação alveolar do lobo médio (A, B) e cranial (C) direitos (halo branco), discreto desvio mediastinal à direita (setas brancas) e desvio cranial da crura diafragmática direita (setas pretas - A, B).



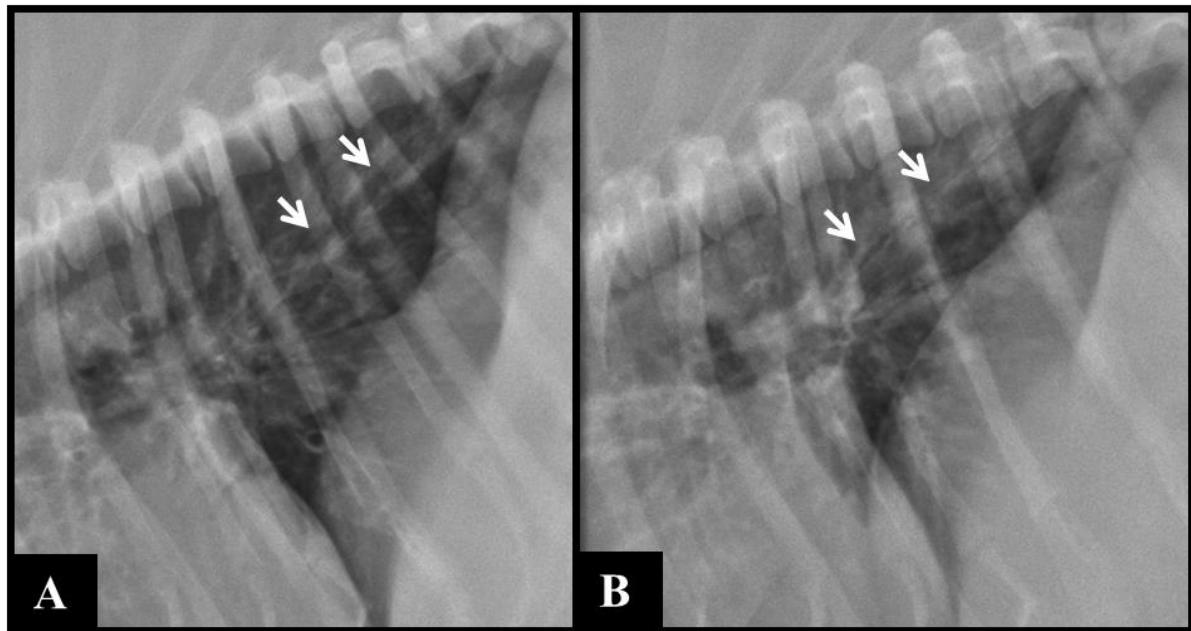
Fonte: Setor de Diagnóstico por Imagem HCV-CAV/UDESC, adaptado pelo autor (2019).

Sinais radiográficos sugestivos de colapso de traqueia foram definidos em dois pacientes (12,5%), sendo que em um havia redução luminal da traqueia em sua porção cervical em cerca de 60%, enquanto o outro possuía opacificação da margem dorsal da traqueia cervical e torácica, com obliteração luminal em cerca de 50%. No primeiro paciente o colapso traqueal foi confirmado na traqueobroncoscopia, enquanto no segundo não havia colapso, mas acúmulo de muco e hiperemia da mucosa traqueal, indicando um falso positivo radiográfico (Tabela 4). O achado radiográfico de aumento da opacidade ao longo da margem dorsal da traqueia é normalmente atribuído a membrana traqueal redundante, condição ocorrente no colapso de traqueia, contudo pode acontecer em associação a etiologias distintas, especialmente em cães de grande porte (BYLICKI; JOHNSON; POLLARD, 2015), como no

cão que apresentou falso positivo no presente estudo, o qual apresentava traqueíte. Ainda, um caso de colapso traqueal foi diagnosticado pela traqueobroncoscopia, sem alterações traqueais na radiografia.

Em oito cães foram definidos sinais sugestivos de broncomalácia na radiografia (50%). A visibilização de redução luminal dos brônquios ocorreu nas radiografias expiratórias em três casos (38%) (Fig. 4), durante a tosse em dois casos (25%) e nos demais foi persistente em mais de um momento – inspiração, expiração e tosse (38%). Dentre esses pacientes, dois não apresentavam sinais de broncomalácia na broncoscopia, indicando falsos positivos (Tabela 4). A atribuição de broncomalácia pela radiografia a esses dois pacientes pode estar relacionada a visibilização de grau normal de colapsibilidade bronquial, já que pode haver redução do lumen bronquial em mais de 50% do seu diâmetro no momento da expiração em cães saudáveis, observada tanto pela radiografia quanto pela tomografia computadorizada (KIM et al., 2018; OH et al., 2019).

**Figura 4** - Radiografias torácicas em projeção lateral em diferentes fases do ciclo respiratório, sendo inspiração (A) e expiração (B), de um canino diagnosticado com bronquite crônica associada a broncomalácia. Nota-se redução luminal em mais de 50% do brônquio em destaque (setas brancas) no momento da expiração, sugerindo broncomalácia.



Fonte: Setor de Diagnóstico por Imagem HCV-CAV/UDESC, adaptado pelo autor (2019).

A radiografia não identificou sete casos de broncomaláica diagnosticados na broncoscopia. A baixa taxa de sucesso diagnóstico da broncomalácia encontrada pela radiografia ao ser comparada com a broncoscopia nesse estudo, corrobora com a baixa sensibilidade do método reportada em estudos anteriores, variando entre 0 e 50% (BOTTERO

et al., 2013; JOHNSON; POLLARD, 2010). A realização do exame radiográfico na inspiração e expiração pode aumentar as chances de detecção do colapso bronquial (JOHNSON; SINGH; POLLARD, 2015), tendo sido realizado com este objetivo.

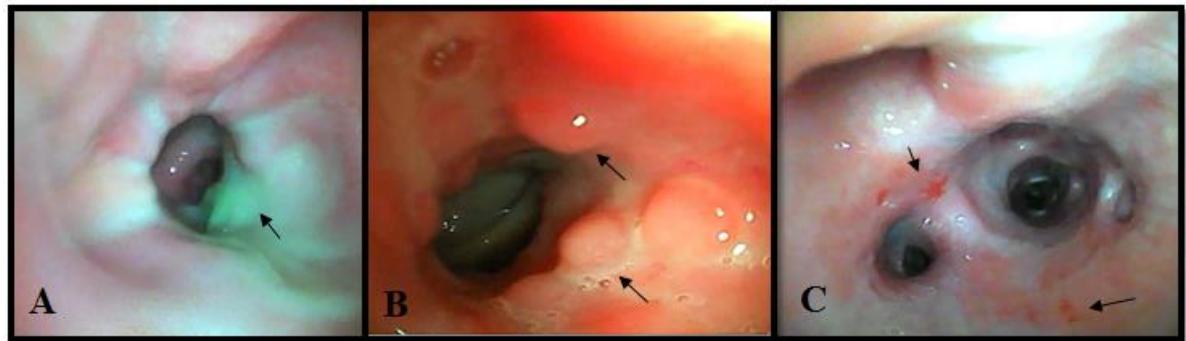
Não foram observadas alterações radiográficas em espaço pleural, mediastino, diafragma e arcabouço torácico. Em dois pacientes havia sinais radiográficos sugestivos de aumento cardíaco direito (Fig. 3A-B), contudo não apresentavam alterações no ecocardiograma, sendo o achado possivelmente relacionado ao desvio mediastinal.

Quanto a classificação dos achados radiográficos em escores, numa escala de 6 pontos, cinco pacientes foram classificados em 1 (31%), três pacientes em 2 (19%), outros três em 3 (19%) e cinco em 4 (31%), lembrando que o escore foi estabelecido a partir da gravidade da opacificação broncointersticial (0 a 3), a presença e distribuição da bronquiectasia (0 a 2) e a ocorrência de padrão alveolar (0 a 1).

### 6.3 TRAQUEOBRONCOSCOPIA

Diversos achados endoscópicos de inflamação bronquial foram observados (Fig. 5), sendo que nódulos fibróticos foram visualizados em dez pacientes (63%), acúmulo de muco e hiperemia da mucosa em nove (56%), edema e irregularidade da mucosa em quatro (25%) e focos de hemorragia em um (6%), achados comumente reportados em pacientes com BCC (MCKIERNAN, 2000; PRUETER; SHERDING, 1985), como encontrado em todos os 18 casos descritos por Padrid et al. (1990) e 16 casos descritos por Singh et al. (2012).

**Figura 5** - Imagens broncoscópicas de três pacientes caninos diagnosticados com bronquite crônica. Observa-se (A) edema da mucosa brônquica e acúmulo de muco (seta preta), (B) mucosa hiperêmica e presença de nódulos fibróticos (setas pretas) e (C) pontos de hemorragia (setas pretas).



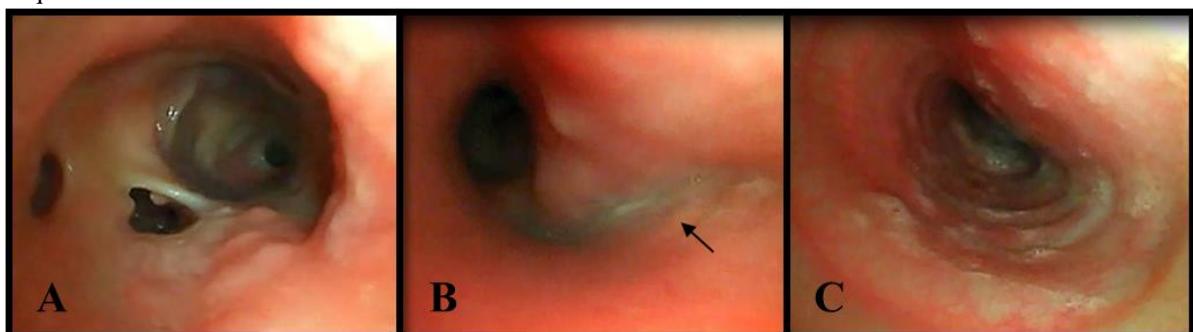
Fonte: Setor de Clínica Médica de Pequenos Animais do HCV-CAV/UDESC, adaptado pelo autor (2017).

É interessante destacar que dois pacientes não possuíam alterações broncoscópicas indicativas de inflamação na endoscopia (12,5%). Isso demonstra que a ausência de alterações

macroscópicas não exclui a ocorrência da afecção, por isso a importância da colheita de amostras guiada pelo exame para a caracterização do processo inflamatório e exclusão de outras causas de tosse (ROZANSKI, 2014).

Bronquiectasia foi observada em nove pacientes (56%) (Fig. 6A), sendo que em um destes a afecção não foi detectada na radiografia (Tabela 4). Apesar de na medicina a tomografia computadorizada ser o padrão ouro no diagnóstico da afecção, a broncoscopia tem alta sensibilidade (JOHNSON et al., 2016) e foi considerada o padrão para diagnóstico definitivo nesse estudo. A baixa sensibilidade da radiografia para detecção da bronquiectasia em fase inicial possivelmente está relacionada ao caso falso negativo descrito (HAWKINS et al., 2003; JOHNSON et al., 2016).

**Figura 6** - Imagens do exame broncoscópico de três pacientes caninos diagnosticados com bronquite crônica. As alterações luminais destacadas incluem A) bronquiectasia, B) broncomalácia (seta preta) e C) colapso de traqueia.



Fonte: Setor de Clínica Médica de Pequenos Animais do HCV-CAV/UDESC, adaptado pelo autor (2017).

Broncomalácia foi visualizada em 13 casos (81%) (Fig. 6B), dos quais sete não foram definidos radiograficamente (Tabela 4), indicando que o exame radiográfico subestimou a ocorrência da afecção. A broncoscopia é o padrão ouro para o diagnóstico de broncomalácia, tanto em humanos quanto em cães (BOTTERO et al., 2013), pois permite avaliação estrutural da árvore traqueobrônquica de forma dinâmica (JOHNSON; SINGH; POLLARD, 2015; MCKIERNAN, 2000).

A ocorrência de broncomalácia em mais de 80% dos casos de BCC aqui descritos sugere inter-relação entre as afecções, assim como descrito em outros estudos, seja como causa ou efeito (BOTTERO et al., 2013; JOHNSON et al., 2016; SINGH et al., 2012). A broncomalácia é definida como o amolecimento da cartilagem de suporte dos brônquios e hipotonia da musculatura, levando ao enfraquecimento das paredes bronquiais e redução luminal. A causa de tal enfraquecimento ainda não é conhecida, mas possivelmente a patogenia seja multifatorial (ADAMAMA-MORAITO, 2012), associada a anormalidades da

cartilagem de suporte dos brônquios, semelhante ao que ocorre no colapso traqueal (JOHNSON; POLLARD, 2010).

Em estudos pregressos a inflamação não foi reconhecida como um fator de risco para o desenvolvimento de broncomalácia (JOHNSON; POLLARD, 2010), contudo a broncomalácia parece ser um potencial agravante ou perpetuador do processo inflamatório (BOTTERO et al., 2013), enquanto a inflamação é possivelmente um intensificador da broncomalácia (JOHNSON et al., 2016).

Ademais, em quase 70% dos cães com broncomalácia havia bronquiectasia associada, enquanto em todos os cães nos quais foi diagnosticada bronquiectasia a broncomalácia estava relacionada (Tabela 4), podendo ser levantada a hipótese de associação entre as afecções. Hawkins et al. (2003) citam que a broncomalácia poderia contribuir para perpetuação do ciclo de inflamação, obstrução e consequente destruição das paredes bronquiais. Havendo perda do suporte estrutural dos brônquios com a destruição progressiva, maior colapsibilidade poderia ocorrer (JOHNSON et al., 2016), iniciando um círculo vicioso.

Os resultados aqui dispostos demonstram a necessidade de mais estudos na tentativa de estabelecer essa possível inter-relação BCC, broncomalácia e bronquiectasia em cães.

Colapso de traqueia discreto foi detectado pela broncoscopia em dois pacientes (13%) (Fig. 6C), sendo que um deles não foi definido radiograficamente, corroborando com estudo anterior que demonstrou subestimativa da frequência do colapso traqueal em cães, em comparação a fluoroscopia (MACREADY; JOHNSON; POLLARD, 2007). Define-se como redução do lúmen e proliferação da membrana dorsal da traqueia, resultante de processo degenerativo e enfraquecimento da cartilagem traqueal, sendo outra causa comum de tosse em cães adultos de pequeno porte e, por isso, um diagnóstico diferencial importante em casos de tosse crônica, podendo ocorrer também concomitantemente a BCC (ETTINGER, 2010; MACREADY; JOHNSON; POLLARD, 2007). O colapso traqueal pode ser um fator contribuinte para os sinais clínicos apresentados pelos dois caninos descritos.

Alterações endoscópicas de inflamação da traqueia foram detectadas em três pacientes, sendo acúmulo de muco em dois (13%), associado a nódulos fibróticos em um (6%). O acúmulo de muco é reportado na traqueíte, afecção mais comumente de origem infecciosa e associada a quadros agudos de bronquite (ETTINGER, 2010). Em um dos pacientes em questão havia infecção bacteriana no LBA em associação a BCC, sendo esta possivelmente a causa de infecção da traqueia. No paciente que apresentou nódulos fibróticos foram coletadas fezes para pesquisa de ovos e larvas de *Oslerus osleri*, já que os mesmos são visualizados em associação a parasitas da traqueia, o que não foi confirmado esse caso,

sugerindo origem inflamatória crônica das formações (MCKIERNAN, 2000).

Quanto a classificação dos achados broncoscópicos em escores, numa escala de 0 a 4, dois pacientes apresentaram escore 0 (12,5%), dois foram classificados com escore 1 (12,5%), quatro com escore 2 (25%), cinco com escore 3 (31,25%) e três com escore 4 (18,75%).

#### 6.4 LAVADO BRONCOALVEOLAR

A recuperação do fluido injetado para o LBA foi em média de 37% ( $\pm 16\%$ ), valor abaixo do descrito na literatura, entre 50 e 90% (RHA; MAHONY, 1999). Isto possivelmente está relacionado ao fato de todos os pacientes apresentarem doença bronquial, pois a recuperação do líquido pode ser dificultada pelo estreitamento das vias aéreas, especialmente relacionado a broncomalácia (FERIAN, 2005; RHA; MAHONY, 1999), presente na maioria dos cães deste estudo.

Na análise citológica do LBA, todos os pacientes apresentaram inflamação predominantemente neutrofílica, sendo unicamente neutrofílica em 11 (69%) e associada a eosinofílica em cinco (31%). A inflamação neutrofílica foi estabelecida como base para o diagnóstico de BCC no presente estudo, pois a predominância de neutrófilos se faz presente em processos inflamatórios crônicos ativos (HAWKINS; DENICOLA; KUEHN, 1990), sendo o achado típico da afecção (HAWKINS et al., 2006; ROZANSKI, 2014). A associação de componente eosinofílico a inflamação neutrofílica pode estar relacionado a resposta de hipersensibilidade (HAWKINS; DENICOLA; KUEHN, 1990), sugerida como fator etiológico para a doença (YAMAYA; WATARI, 2015). Infiltração bronquial por eosinófilos foi relacionada a momentos de exacerbação da BCC sem componente infeccioso em dois dos 18 cães relatados por Padrid et al. (1990). Em humanos com bronquite crônica, exacerbação da doença foi também relacionada a marcada eosinofilia bronquial, indicando que estímulos não infecciosos, como alergias, podem estar relacionados (SAETTA et al., 1994).

Somente em um paciente (6%) foram observadas bactérias (cocos) dentro e fora de neutrófilos, aglomerados de neutrófilos e degeneração neutrofílica na citologia, sendo estes indicadores confiáveis de infecção bacteriana (PAVELSKI et al., 2017; PEETERS et al., 2000). Na cultura bacteriana do mesmo cão, houve crescimento significativo (maior ou igual a  $1,7 \times 10^3$  UFC/ml) de *Staphylococcus pseudointermedius*, sensível a quinolonas e amoxicilina com clavulanato de potássio. A cultura quantitativa é importante no diagnóstico de infecção, pois o trato respiratório não é estéril e pode ocorrer contaminação do

broncoscópio no momento do exame (principalmente na cavidade oral), sendo o isolamento bacteriano frequente no LBA, mas não necessariamente indicativo de infecção (PEETERS et al., 2000).

Em nenhum outro paciente havia achados citológicos de infecção bacteriana no momento do diagnóstico, nem mesmo crescimento significativo na cultura, corroborando com Kuehn (2004) e Mckiernan (2000), os quais descreveram a infecção bacteriana como um problema pouco comum aos cães com BCC. O paciente diagnosticado com infecção bacteriana do trato respiratório possuía bronquiectasia em associação a BCC, sendo esta um fator comumente relacionado a pneumonia bacteriana secundária, devido ao acúmulo de muco nos brônquios e menor capacidade de depuração (ETTIGER, 2010; HAWKINS et al., 2003).

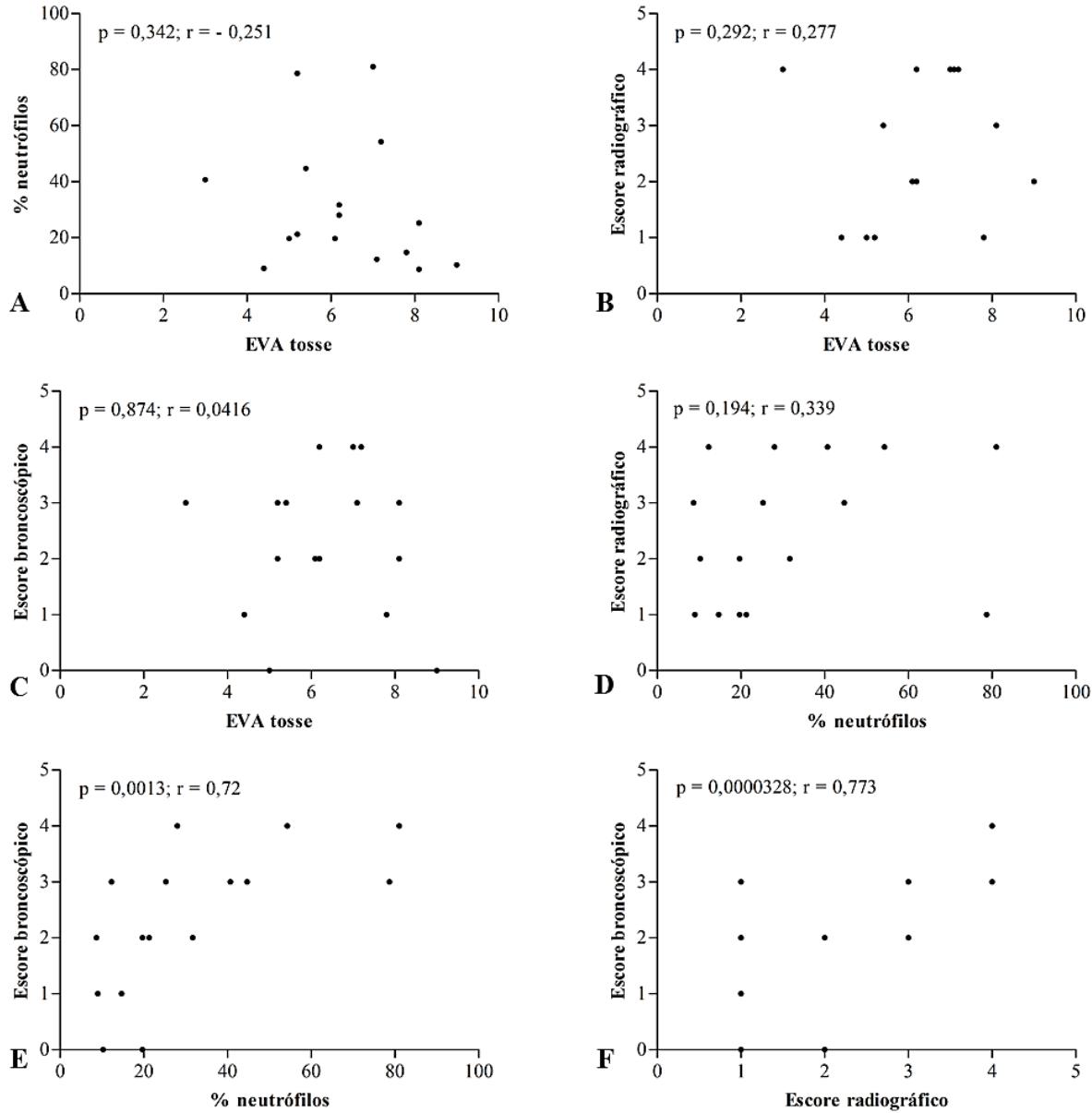
## 6.5 ANÁLISE DE CORRELAÇÃO

A pontuação na EVA de gravidade da tosse no momento do diagnóstico não apresentou correlação com nenhum dos fatores utilizados, sendo a porcentagem de neutrófilos no líquido obtido do LBA ( $p = 0,342$ ), o escore radiográfico de opacificação pulmonar ( $p = 0,292$ ) e o escore broncoscópico de alteração inflamatória dos brônquios ( $p = 0,874$ ). Os gráficos demonstram a grande dispersão dos dados em relação a EVA de tosse (Fig. 7A-C).

Pode-se aferir que, corroborando com estudos pregressos, parece não haver correlação entre a gravidade dos achados clínicos e a gravidade das alterações nos exames complementares de pacientes com BCC (MCKIERNAN, 2000). A subjetividade na classificação da tosse pela observação dos tutores pode ser um fator contributivo para a ausência de correlação entre a EVA e os achados em exames subsidiários indicativos de inflamação e alteração estrutural dos brônquios. Em estudo de Hill, Lau e Rybnicek (2007) comparando quatro escalas de avaliação de prurido em cães com dermatopatia, foi identificada tendência de os tutores evitarem os extremos da EVA (próximo ao zero ou ao 10), mesmo naqueles casos classificados com baixa ou alta pontuação nas outras escalas. Além disso, não há formas objetivas de determinação das alterações bronquiais na radiografia e broncoscopia, utilizando-se de escala ordinal para representação, também qualitativa e de maior subjetividade.

Ainda, não houve correlação entre os escores radiográficos de alteração pulmonar e a porcentagem de neutrófilos no líquido obtido do LBA ( $p = 0,194$ ), com grande dispersão dos dados no gráfico (Fig. 7D), indicando não haver associação entre a concentração de células inflamatórias com a profundidade das alterações estruturais definidas radiograficamente.

**Figura 7** - Gráficos de dispersão demonstrando a distribuição dos dados da escala visual analógica de gravidade da tosse (EVA), porcentagem de neutrófilos do fluido obtido no lavado broncoalveolar (LBA), escore radiográfico de opacificação pulmonar e escore broncoscópico de inflamação no momento do diagnóstico de bronquite crônica em 16 cães, relacionados um a um.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

Correlação positiva alta ( $r = 0,773$ ) foi encontrada entre os escores radiográficos e broncoscópicos de alteração pulmonar ( $p < 0,001$ ), sugerindo uma tendência em aumento da gravidade dos achados radiográficos de opacificação conforme há piora dos achados macroscópicos estruturais dos brônquios na endoscopia. O gráfico demonstra que o escore broncoscópico de inflamação bronquial apresenta menor dispersão em relação ao escore radiográfico de opacificação pulmonar, tendendo a apresentar valores maiores no escore broncoscópico, quando há valores maiores no escore radiográfico (Fig. 7E).

Correlação positiva alta ( $r = 0,72$ ) foi encontrada entre o escore broncoscópico de alteração bronquial e a porcentagem de neutrófilos no LBA ( $p = 0,0013$ ), podendo-se concluir que há alterações macroscópicas de inflamação em associação a quadros de inflamação crônica predominantemente neutrofílica. O gráfico de dispersão (Fig. 7F) demonstra a tendência no aumento da porcentagem de neutrófilos no líquido obtido do LBA quando do aumento do escore broncoscópico de inflamação bronquial.

Apesar de o escore broncoscópico possuir correlação positiva tanto com o escore radiográfico quanto com a porcentagem de neutrófilos, o escore radiográfico não possui correlação com a contagem relativa de neutrófilos. Não foi encontrada explicação clara para tal fato na literatura especializada consultada.

## 6.6 TRATAMENTO

Depois de confirmada inflamação bronquial predominantemente neutrofílica, o tratamento na dose de indução foi iniciado em todos os pacientes, sendo 1 mg/kg a cada 24 horas, via oral, durante 15 dias, com objetivo de induzir a remissão da tosse e inflamação. No paciente em que se diagnosticou infecção no LBA, foi estabelecida antibioticoterapia com uso de amoxicilina com clavulanato de potássio 22 mg/kg a cada 8 horas, via oral, em associação a corticoterapia, seguindo a sensibilidade do antibiograma.

Após 15 dias de tratamento na dose de indução, 13 pacientes retornaram para controle clínico e realização do LBA guiado pela broncoscopia, somado ao questionário (Tabela 5) e pontuação da EVA quanto a gravidade da tosse. Três dos pacientes não retornaram nesse momento, sendo mantido contato telefônico.

Em todos os pacientes foi relatada redução da frequência e intensidade da tosse ou estabilização do quadro após a terapia de indução (Tabela 5), sem outras alteração nos achados do exame físico ou novas queixas pelo tutor. Dessa forma, foi iniciada a RPD da prednisona até a dose de manutenção em todos os 16 cães, estabelecendo-se a dose de 0,5 mg/kg a cada 24 horas durante 10 dias, seguida de 0,5 mg/kg a cada 48 horas durante mais 10 dias.

Em quatro dos 13 pacientes que realizaram LBA de controle nessa fase (25%) observaram-se sinais citológicos de infecção e crescimento bacteriano significativo na cultura, sendo *Staphylococcus pseudointermedius* em dois, *Acinetobacter baumanii* em um e *Salmonella* sp. em outro. Antibioticoterapia foi estabelecida de acordo com a sensibilidade no antibiograma, utilizando-se amoxicilina com clavulanato de potássio em um paciente e

enrofloxacina em três, sendo esta associada a amoxicilina em um deles. Nenhum desses cães apresentava sinais sistêmicos ou piora do quadro de tosse, indicando apresentação subclínica da pneumonia.

**Tabela 5** - Respostas obtidas no questionário em relação a tosse dos 16 pacientes caninos diagnosticados com bronquite crônica, após instituição da terapia esteroide, nos momentos após indução, durante a redução progressiva da dose (RPD) e a manutenção.

Questionário	Momento do tratamento		
	Indução	RPD	Manutenção
<b>Desde a última visita, a frequência da tosse...</b>			
Aumentou	-	2	2
Diminuiu	10	9	10
Ficou na mesma	6	2	3
<b>Desde a última visita, a intensidade da tosse...</b>			
Aumentou	-	2	2
Diminuiu	10	9	9
Ficou na mesma	6	2	4
<b>O uso da medicação...</b>			
Ajudou muito	10	8	10
Ajudou pouco	6	5	5
Não ajudou			
<b>Considera aceitável o uso prolongado da medicação.</b>			
Sim	16	12	13
Não	-	1	2
<b>Considera que a qualidade de vida do seu animal...</b>			
Melhorou	13	10	13
Piorou	-	1	-
Continua igual	3	2	2
<b>*Número de animais</b>	<b>16</b>	<b>13</b>	<b>15</b>

Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

\*Observação: O número de pacientes não é igual para todas as fases do tratamento, já que alguns não retornaram em todos os momentos.

Dentro de 15 dias após início da RPD, a reavaliação clínica foi realizada (Tabela 5). Em 13 pacientes o quadro permaneceu estável ou melhor, sem sinais sistêmicos, continuando-se a RPD até a dose de 0,5 mg/kg de prednisona a cada 72 horas.

Contudo, em três cães houve piora dos sinais clínicos. Esses três eram pacientes distintos daqueles que apresentaram infecção bacteriana subclínica no LBA após a dose de indução. Dois deles apresentavam piora da tosse, apatia, hiporexia e cansaço fácil, sem alterações ao exame físico. Apesar da ausência de alterações radiográficas e hematológicas que indicassem pneumonia bacteriana, o quadro clínico sistêmico determinou a associação de antibioticoterapia, utilizando enrofloxacina 10 mg/kg a cada 24 horas e cefalexina 25 mg/kg a cada 12 horas em um paciente, amoxicilina com clavulanato de potássio 22 mg/kg a cada 12 horas no outro, ambos durante 15 dias.

No outro paciente havia somente piora da tosse, especialmente noturna, sem alterações no apetite ou atividade, nem mesmo no exame físico, hemograma e radiografia

torácica. Esse paciente apresentava broncomalácia em associação a BCC. Sendo assim, reiniciou-se a dose de indução (1,0 mg/kg prednisona a cada 24 horas), a qual foi mantida novamente por 15 dias. Após esse período, a tosse permanecia intensa, associando-se a dose de RPD inicial (0,5 mg/kg a cada 24 horas) com codeína 1,5 mg/kg a cada 12 horas por 10 dias, seguida por a cada 8 horas. Após esse período, havia melhora no quadro clínico e seguiu-se a dose de prednisona de 0,5 mg/kg a cada 48 horas associada a codeína. Contudo, após 10 dias houve nova piora do quadro clínico, agora com sinais de exacerbação bacteriana na radiografia - foco de opacificação alveolar em região cranoventral. Assim, antibioticoterapia foi iniciada, com uso de amoxicilina com clavulanato de potássio 22 mg/kg a cada 8 horas durante 15 dias, a dose de indução da prednisona foi reestabelecida e a codeína cessada. Dentro de 15 dias havia significativa melhora clínica, onde foi iniciada RPD da prednisona. Foi necessária associação a codeína 1,5 mg/kg a cada 8 horas quando iniciada prednisona 0,5 mg/kg a cada 48 horas, mantendo-se estável o quadro clínico.

Finalmente, estando o quadro clínico dos pacientes estáveis, estabelecia-se a dose de manutenção da prednisona, 0,5 mg/kg a cada 72 horas. Após pelo menos 10 dias desse período, os cães retornaram para reavaliação clínica, incluindo questionário acerca da tosse (Tabela 5), EVA da severidade da tosse e teste de caminhada em seis minutos, com realização de LBA guiado pela broncoscopia. Somente um paciente não retornou mais para a reavaliação, no entanto, foi mantido controle via telefone.

Apesar da ausência de sinais clínicos sistêmicos, os achados citológicos de infecção e crescimento bacteriano significativo ocorreram em três pacientes, sendo *Acinetobacter baumanii* em dois e *Staphylococcus pseudointermedius* em outro. Um dos pacientes já havia apresentado infecção pelo mesmo agente - *Acinetobacter baumanii* - após a dose de indução, devendo ser considerada persistência do mesmo quadro infeccioso de maneira subclínica, enquanto outro também infectado pela bactéria havia apresentado infecção durante a manutenção, com realização do tratamento sem avaliação do LBA no momento. Seguindo a sensibilidade dada pelo antibiograma, amoxicilina com clavulanato de potássio 22 mg/kg a cada 12 horas durante 20 dias foi prescrito em associação a dose de manutenção em todos estes.

A dose de manutenção foi mantida por pelo menos 30 dias após o controle em todos os pacientes, com acompanhamento via telefone e presencial, conforme necessário.

O tratamento foi baseado no uso de corticoides, a fim de suprimir o processo inflamatório pulmonar (MCKIERNAN, 2000). Os mecanismos pelos quais os glicocorticoides exercem seus efeitos anti-inflamatórios são complexos e pouco entendidos. A

principal via aceita está relacionada a formação de anexina (ou lipocortina), a qual inibe a formação de fosfolipase A2 e, consequentemente, diminui a disponibilidade do ácido araquidônico e provoca a redução da lipoxigenase e cicloxigenase, responsáveis pela formação de mediadores inflamatórios capazes de promover broncoconstricção, hipersecreção de muco e edema (PADRID; AMIS, 1992; RANG et al., 2016). Ação direta de inibição dos corticoides sobre a cicloxigenase também ocorre. Além disso, atuam reduzindo a ativação e a demarginação de neutrófilos, a ativação de macrófagos, mastócitos e linfócitos T auxiliar, e a concentração de componentes do complemento no plasma (RANG et al., 2016).

Entretanto, a utilização dos glicocorticoides na BCC ainda é baseada em resultados empíricos (MCKIERNAN, 2000), sem comprovação de seus efeitos bioquímico e celular no controle da inflamação local associada a doença. Por isso, considerando que a CDC do líquido obtido do LBA é um bom indicador do nível de inflamação local (BOLOGNIN et al., 2009), foi utilizado como variável de monitoramento da resposta ao tratamento nos pacientes deste estudo, além da resposta clínica via EVA.

Considerando que seis cães (37,5%) apresentaram infecção bacteriana após instituição da terapia e dois (12,5%) apresentaram indícios, há possibilidade do corticoide ter contribuído para redução da resistência a infecção nesses pacientes, mesmo com a utilização de doses relativamente baixas. É importante destacar que sete destes cães possuíam bronquiectasia em associação a BCC, sendo esta um fator predisponente a infecção, devido ao acúmulo de muco e falha na depuração permitir a colonização bacteriana com maior facilidade (ETTINGER, 2010; HAWKINS et al., 2003). O outro paciente com infecção foi aquele em que antitussígeno foi associado ao tratamento. Os narcóticos, como a codeína, mostram-se efetivos no controle da tosse por estímulo a receptores opioides  $\mu$  no centro da tosse (ROZANSKI, 2014). O uso pode contribuir para o controle do processo inflamatório, quebrando o ciclo de perpetuação da tosse - inflamação – tosse, contudo pode resultar em aprisionamento de muco (KUEHN, 2004; PADRID; AMIS, 1992), podendo ter auxiliado para a colonização bacteriana e desenvolvimento do quadro de pneumonia nesse caso. Infecção iatrogênica, especialmente durante a realização da broncoscopia, também deve ser considerada uma possibilidade em tais casos.

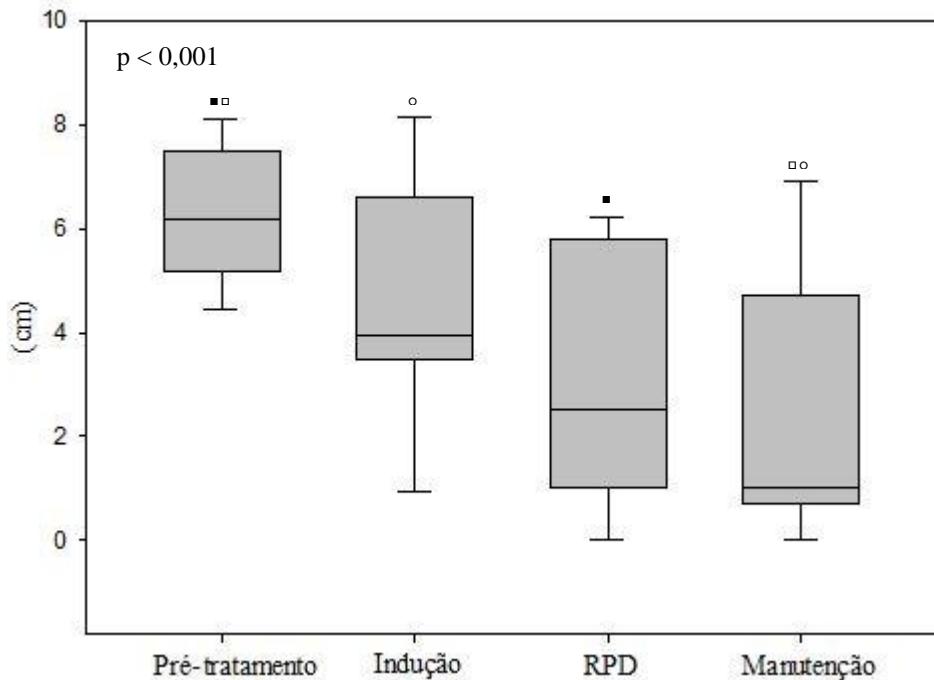
Os efeitos supressores dos glicocorticoides sobre a ativação e função dos neutrófilos incluem prejuízos a atividade bactericida das células (GOULDING et al., 1998), sendo este provavelmente um dos fatores de predisposição a infecção bacteriana nos cães desse estudo. A redução no acúmulo de neutrófilos, mastócitos, macrófagos e linfócitos T no local de inflamação é também citada como fator contribuinte para o comprometimento das defesas em

pacientes com uso diário de corticoide (PARRILLO; FAUCI, 1979).

Além da infecção bacteriana oportunista relacionada a imunossupressão, provavelmente o fator de maior preocupação em pacientes com BCC em tratamento neste estudo foram as alterações clínicas associadas ao tratamento instituído e incluíram aumento do apetite em oito pacientes (50%), aumento da ingestão de água em oito (50%) e ganho de peso em quatro (25%), contudo em nenhum paciente foi correlacionado a queda da qualidade de vida e em praticamente todos eles o uso prolongado da medicação foi considerado aceitável pelos tutores. Em dois cães não foram observados efeitos colaterais (12,5%).

A percepção de melhora do quadro de tosse por meio dos questionários realizados durante o tratamento foi positivo ou de estabilidade para todos os cães (Tabela 5). Em relação a EVA de gravidade da tosse, houve diferença quando comparados os quatro diferentes momentos – pré-tratamento, indução, RPD e manutenção ( $p < 0,001$ ). No teste de comparações múltiplas detectou-se diferença quando comparados os momentos pré-tratamento e RPD ( $p < 0,001$ ), pré-tratamento e manutenção ( $p < 0,001$ ) e indução e manutenção ( $p = 0,037$ ) (Fig. 8). Não houve diferenças entre os momentos pré-tratamento e indução ( $p = 0,094$ ), indução e RPD ( $p = 0,137$ ), RPD e manutenção ( $p = 0,41$ ).

**Figura 8** – Boxplot ilustrando a EVA da gravidade da tosse (cm) em 16 cães diagnosticados com bronquite crônica ao longo da terapia esteroide. As caixas representam o primeiro e terceiro quartis, com a linha horizontal representando a mediana. Redução na percepção da tosse pelos tutores foi observada entre o pré-tratamento e a redução progressiva da dose (RPD), o pré-tratamento e a manutenção e a indução e manutenção, o que foi identificado pelos símbolos (▪▫▫).



Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

Analisando-se tais resultados, a resposta clínica diante do tratamento a base de esteroide mostrou-se positiva nos cães avaliados. Isso possivelmente está relacionado a redução do estímulo dos nervos sensoriais das vias aéreas que incitam a tosse, tanto por redução do processo inflamatório e expressão de mediadores inflamatórios que incitam as fibras C e os receptores de estiramento de adaptação rápida, quanto por menor acúmulo de muco e edema, responsáveis por estímulo mecânico dos receptores de tosse (PADRID; AMIS, 1992).

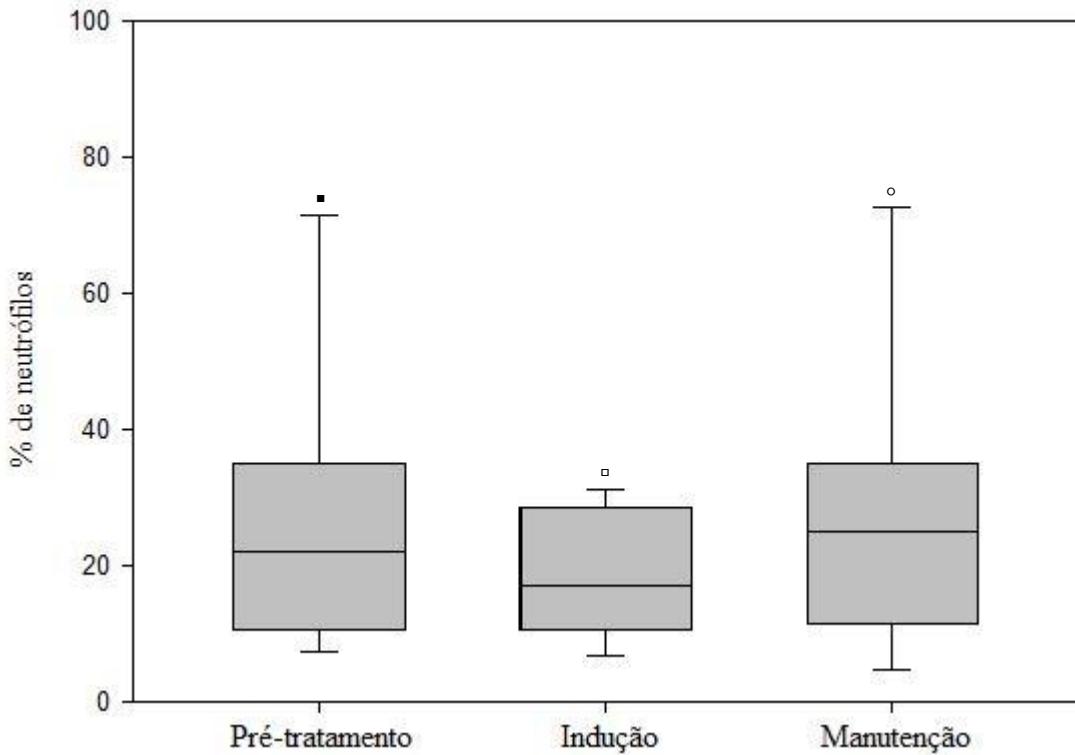
A EVA de gravidade da tosse não demonstrou diferença quando comparados os momentos pré-tratamento e indução, contudo ao avaliar o questionário acerca da tosse realizado com os tutores, percebe-se que em todos os pacientes foi relatado que a medicação ajudou (muito ou pouco) e o uso prolongado da medicação seria aceitável, e em 13 que houve melhora da qualidade de vida nessa fase do tratamento. Isso possivelmente está relacionado a subjetividade da avaliação pela EVA e da própria percepção subjetiva dos tutores diante do sinal clínico.

Na análise da contagem relativa de células no líquido obtido do LBA nos diferentes momentos do tratamento – pré-tratamento, indução e manutenção, não houve diferença na contagem de eosinófilos no pulmão esquerdo ( $p = 0,228$ ) e na contagem de neutrófilos ( $p = 0,164$ ;  $p = 0,315$ ;  $p = 0,488$ ) (Fig. 9), macrófagos ( $p = 0,674$ ;  $p = 0,26$ ;  $p = 0,224$ ) e linfócitos ( $p = 0,674$ ;  $p = 0,462$ ;  $p = 0,064$ ) nas três amostras - pulmão direito, esquerdo e coletor, respectivamente.

Tal resultado é semelhante ao encontrado por Bolognin et al. (2009) para a contagem relativa de neutrófilos e macrófagos em cães com bronquite induzida por cloreto de cádmio após tratamento com prednisolona. Nesse estudo, o influxo total de células polimorfonucleares reduziu em relação aos cães placebo, sugerindo discreta resposta anti-inflamatória local, contudo tratava-se de casos agudos induzidos e reversíveis de bronquite, o que não foi evidenciado no presente trabalho em cães acometidos naturalmente por BCC.

Esse resultado demonstra que não há alteração no influxo de neutrófilos com o estabelecimento da terapia, sendo a célula predominante associada a BCC. Uma vez que o processo inflamatório crônico associado aos neutrófilos é o principal responsável pelas alterações morfológicas relacionadas a doença, é possível que o objetivo da corticoterapia de reduzir a progressão da enfermidade não é atingido com o protocolo utilizado. A presença de alterações morfológicas irreversíveis no momento do diagnóstico também pode estar relacionada a manutenção e perpetuação da inflamação (ROZANSKI, 2014).

**Figura 9** – Boxplot ilustrando a porcentagem de neutrófilos do fluido obtido do lavado broncoalveolar na amostra do coletor, em 16 cães diagnosticados com bronquite crônica ao longo da terapia esteroide. As caixas representam o primeiro e terceiro quartis, com a linha horizontal representando a mediana. Os símbolos indicam diferença na porcentagem de neutrófilos nos diferentes momentos (▪▫○).



Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

Por outro lado, há redução da tosse, principal sinal clínico relacionado a afecção e fator contribuinte para o estabelecimento do processo inflamatório, gerando ciclo de perpetuação tosse – inflamação – tosse (ANDERSON-WESSBERG, 2010; ROZANSKI; RUSH, 2004). É possível que fatores distintos do processo inflamatório sejam atingidos pelos glicocorticoides em cães com BCC, sendo o método de controle utilizado nesse estudo, o LBA, limitado para avaliação completa do quadro. Ainda, apesar do LBA ser indicado como eficaz no monitoramento da resposta terapêutica (BOLOGNIN et al., 2009), o estabelecimento do influxo de células por meio do método pode não ser tão preciso. A precisão da técnica poderia ser influenciada por fatores como a área pulmonar lavada e a recuperação do fluido injetado.

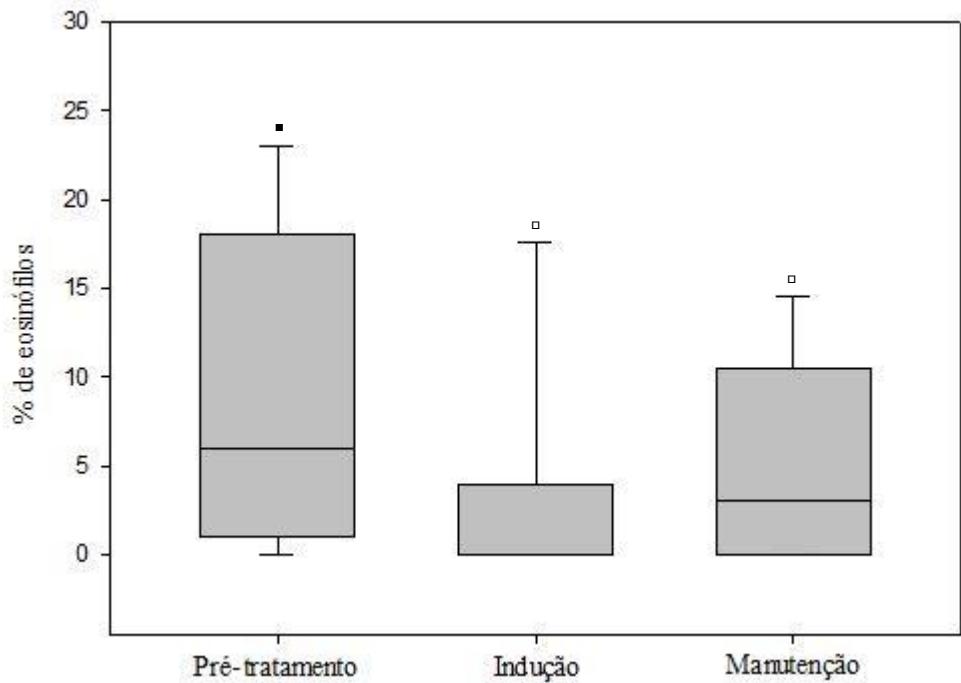
Diferença foi encontrada para a porcentagem de eosinófilos no pulmão direito ( $p = 0,031$ ) e no coletor ( $p = 0,016$ ). Então, teste de comparações múltiplas evidenciou diferença na contagem de eosinófilos nos momentos pré-tratamento e indução ( $p = 0,037$ ) para o pulmão direito (Fig. 10), e entre os momentos pré-tratamento e indução ( $p = 0,022$ ), indução e manutenção ( $p = 0,032$ ) para o coletor (Fig. 11). O resultado do coletor indicou redução na

contagem de eosinófilos quando comparados o LBA pré-tratamento e após a dose de indução, enquanto aumento voltou a ocorrer quando comparados os momentos indução e após tratamento na dose de manutenção.

Em estudo de Bathoorn et al. (2008), os tratamentos a base de prednisona e de budenosida associada a formoterol reduziram o influxo pulmonar de eosinófilos em humanos com DPOC, bem como a expressão de interleucina-5, envolvida na diferenciação dos eosinófilos. Em contrapartida, a redução da dose de prednisona para o tratamento de manutenção nos cães deste estudo parece permitir novo influxo de eosinófilos. Pensando que maior contagem de eosinófilos é reportada como característica de exacerbação em humanos com DPOC (SAETTA et al., 1994), pode-se sugerir que doses maiores do corticoide permitem o controle da doença em momentos de “agudização”, enquanto a redução da dose não se mostra suficientemente efetiva como anti-inflamatório para controle da afecção.

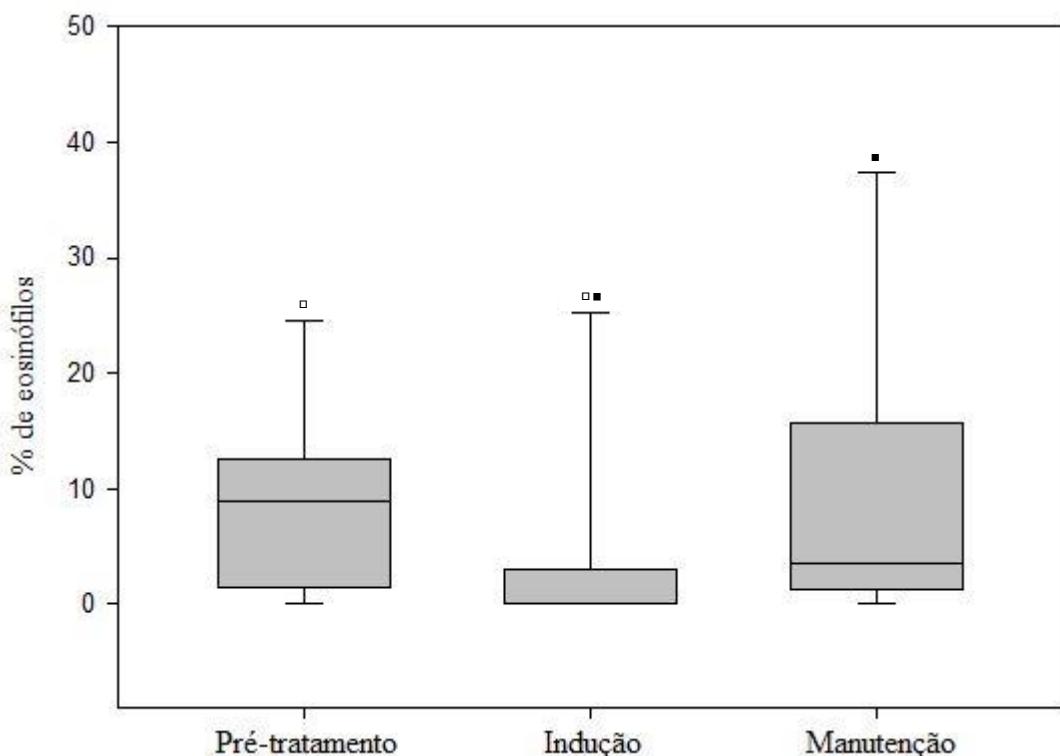
É descrito também que o uso de corticoide em dias alternados, tal qual a dose de manutenção, não inibe o recrutamento de neutrófilos e tem baixa ação sobre a função dos polimorfonucleares (PARRILLO; FAUCI, 1979), apesar de a redução até a dose mínima efetiva, com administração em dias alternados, ser usualmente indicada para redução dos efeitos colaterais (MCKIERNAN, 2000; ROZANSKI, 2014). Ainda, parece haver mecanismos de transmigração de longo prazo dos neutrófilos e manutenção da ativação celular em processos inflamatórios crônicos, em especial relacionados a responsividade celular, limitando a ação dos corticoides (GOULDING et al., 1998). O uso de doses muito altas de corticoide é usualmente reportado como capaz de superar esse processo crônico (GOULDING et al., 1998) e inibir a quimiotaxia dos neutrófilos (PARRILLO; FAUCI, 1979), contudo vem associado aos efeitos colaterais.

**Figura 10** - Boxplot ilustrando a porcentagem de eosinófilos do fluido obtido do lavado broncoalveolar na amostra obtida do pulmão direito, em 16 cães diagnosticados com bronquite crônica ao longo da terapia esteroide. As caixas representam o primeiro e terceiro quartis, com a linha horizontal representando a mediana. Houve diferença na contagem de eosinófilos entre o pré-tratamento e indução, identificada por símbolos (▪▫).



Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

**Figura 11** - Boxplot ilustrando a porcentagem de eosinófilos do fluido obtido do lavado broncoalveolar na amostra coletor, em 16 cães diagnosticados com bronquite crônica ao longo da terapia esteroide. As caixas representam o primeiro e terceiro quartis, com a linha horizontal representando a mediana. Houve diferença na contagem de eosinófilos entre o pré-tratamento e indução, e entre indução e manutenção, identificada pelos símbolos (▪▫).



Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.



## 7 CONCLUSÃO

Sob as condições propostas e na amostra selecionada para o presente estudo, é possível concluir:

- a) Não há correlação entre a gravidade clínica da tosse e a gravidade dos achados nos diferentes métodos diagnósticos, considerando o grau de opacificação pulmonar na radiografia torácica, os achados de inflamação na broncoscopia e a contagem relativa de neutrófilos no líquido obtido do lavado broncoalveolar (LBA) em cães com bronquite crônica (BCC).
- b) O escore de opacificação pulmonar na radiografia apresenta correlação positiva alta com o escore de alteração macroscópica bronquial na broncoscopia, sugerindo que o exame radiográfico tem boa sensibilidade para detecção de achados indicativos de inflamação bronquial.
- c) O escore de alteração macroscópica na broncoscopia apresenta correlação positiva alta com a contagem relativa de neutrófilos no líquido obtido do LBA.
- d) Há redução da gravidade da tosse em pacientes com BCC ao longo do tratamento esteroide, sugerindo que a terapia esteroide permite melhora da qualidade de vida nesses cães.
- e) A terapia esteroide parece não ser efetiva no que diz respeito a redução do influxo de células inflamatórias para os pulmões em caninos com BCC.
- f) A infecção bacteriana é uma complicação comum aos pacientes com BCC sob terapia esteroide, indicando redução da resistência a infecção relacionada ao uso de glicocorticoides nesses casos.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMAMA-MORAITOU, K. K. Tracheobronchomalacia: Does it Share the Same Aetiology in Men and Dogs? **Journal of Pulmonary & Respiratory Medicine**, v. 02, n. 02, 2012.

AMIS, T. C.; MCKIERNAN, B. C. Systematic identification of endobronchial anatomy during bronchoscopy in the dog. **American Journal of Veterinary Research**, v. 47, n. 12, p. 2649-2657.

ANDERSON-WESSBERG, K. Coughing. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 7 ed. Missouri: Saunders Elsevier, 2010. v.1. Cap. 63.

BACH, J. F. et al. Association of expiratory airway dysfunction with marked obesity in healthy adult dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 6, p. 670–675, jun. 2007.

BALAKRISHNAN, A.; KING, L. G. Updates on Pulmonary Function Testing in Small Animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 44, n. 1, p. 1–18, jan. 2014.

BATHOORN, E. et al. Anti-inflammatory effects of combined budesonide/formoterol in COPD exacerbations. **COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 5, n. 5, p. 282–289, 2008.

BEDNARSKI, R. et al. AAHA Anesthesia Guidelines for Dogs and Cats \*. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 47, n. 6, p. 377–385, nov. 2011.

BEXFIELD, N. H. et al. Management of 13 cases of canine respiratory disease using inhaled corticosteroids. **Journal of Small Animal Practice**, v. 47, n. 7, p. 377–382, jul. 2006.

BIRRING, S. S.; SPINOU, A. How best to measure cough clinically. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 22, p. 37–40, 2015.

BIRRING S.S. et al. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). **Thorax**, v. 58, n. 4, p. 339–343, 2003.

BOLOGNIN, M. et al. Characterisation of the acute and reversible airway inflammation induced by cadmium chloride inhalation in healthy dogs and evaluation of the effects of salbutamol and prednisolone. **Veterinary Journal**, v. 179, n. 3, p. 443–450, 2009.

BOOTHE, D. M. Drugs affecting the respiratory system. In: KING, L.G. **Textbook of respiratory disease in dogs and cats**. Missouri: Elsevier, 2004. Cap.32.

BOTTERO, E. et al. Clinical Evaluation and Endoscopic Classification of Bronchomalacia in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 4, p. 840–846, jul. 2013.

BROWNLIE, S. E. A retrospective study of diagnosis in 109 cases of canine lower respiratory disease. **Journal of Small Animal Practice**, v. 31, n. 8, p. 371–376, ago. 1990.

BYLICKI, B. J. L.; JOHNSON, L. R.; POLLARD, R. E. Comparison of the radiographic and tracheoscopic appearance of the dorsal tracheal membrane in large and small breed dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 56, n. 6, p. 602–608, nov. 2015.

ETTINGER, S. J. Diseases of the trachea and upper airways. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 7 ed. Missouri: Saunders Elsevier, 2010. v.2. Cap. 228.

FERASIN, L. et al. Risk Factors for Coughing in Dogs with Naturally Acquired Myxomatous Mitral Valve Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 2, p. 286–292, mar. 2013.

FERIAN, Paulo E. **Broncofibroscopia em cães: padronização de técnica de lavado broncoalveolar**. 2005. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Minas Gerais, Minha Gerais, 2005.

FERIAN, P. E.; LUCIANI, M. G. Bronquite crônica canina – revisão. **Clínica Veterinária**, ano XXII, n. 129, p. 74-80, 2017.

FORD, R.B. Chronic lung disease in old dogs and cats. **The Veterinary Record**, v. 126, p. 399-402, 1990.

FOSTER, S. F. et al. Twenty-five cases of feline bronchial disease (1995–2000). **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 6, n. 3, p. 181–188, 24 jun. 2004.

GOULDING, N. J. et al. Novel pathways for glucocorticoid effects on neutrophils in chronic

inflammation. **Inflammation Research**, v. 47, n. SUPPL. 3, p. 158–165, 1998.

GROBMAN, M.; REINERO, C. Investigation of Neurokinin-1 Receptor Antagonism as a Novel Treatment for Chronic Bronchitis in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, n. 3, p. 847–852, maio 2016.

HAWKINS, E. C. et al. Demographic, clinical, and radiographic features of bronchiectasis in dogs: 316 cases (1988-2000). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 223, n. 11, p. 1628–1635, dez. 2003.

HAWKINS, E. C. et al. Cellular composition of bronchial brushings obtained from healthy dogs and dogs with chronic cough and cytologic composition of bronchoalveolar lavage fluid obtained from dogs with chronic cough. **American Journal of Veterinary Research**, v. 67, n. 1, p. 160–167, 2006.

HAWKINS, E. C. et al. Quantification of mucin gene expression in tracheobronchial epithelium of healthy dogs and dogs with chronic bronchitis. **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 4, p. 435–440, abr. 2007.

HAWKINS, E. C. et al. Demographic and Historical Findings, Including Exposure to Environmental Tobacco Smoke, in Dogs with Chronic Cough. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 4, p. 825–831, jul. 2010.

HAWKINS, E. C.; DENICOLA, D. B.; KUEHN, N. F. Bronchoalveolar Lavage in the Evaluation of Pulmonary Disease in the Dog and Cat. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 4, n. 5, p. 267–274, set. 1990.

HAWKINS, E. C.; DENICOLA, D. B.; PLIER, M. L. Cytological Analysis of Bronchoalveolar Lavage Fluid in the Diagnosis of Spontaneous Respiratory Tract Disease in Dogs: A Retrospective Study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 9, n. 6, p. 386–392, nov. 1995.

HORNBY, N. L.; LAMB, C. R. Does the computed tomographic appearance of the lung differ between young and old dogs? **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 58, n. 6, p. 647–652, nov. 2017.

JOHNSON, L. R. et al. Bronchoscopy, Imaging, and Concurrent Diseases in Dogs with Bronchiectasis: (2003-2014). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, n. 1, p. 247–254, 2016.

JOHNSON, L. R.; POLLARD, R. E. Tracheal Collapse and Bronchomalacia in Dogs: 58 Cases (7/2001-1/2008). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 2, p. 298–305, mar. 2010.

JOHNSON, L. R.; SINGH, M. K.; POLLARD, R. E. Agreement Among Radiographs, Fluoroscopy and Bronchoscopy in Documentation of Airway Collapse in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 6, p. 1619–1626, nov. 2015.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Aparelho respiratório. In: \_\_\_\_\_. **Histologia básica**. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap. 17.

KIM, H. et al. Computed tomographic and radiographic bronchial collapse may be a normal characteristic of forced expiration in dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 59, n. 5, p. 551–563, set. 2018.

KUEHN, N.F. Chronic bronchitis in dogs. In: KING, L.G. **Textbook of respiratory disease in dogs and cats**. Missouri: Saunders Elsevier, 2004. Cap. 52.

LAFLAMME, D.P. Development and validation of a body condition score system for dogs. **Canine Practice**, vol.22, p.10-15, 1997.

LAPPIN, M. R. et al. Antimicrobial use Guidelines for Treatment of Respiratory Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 2, p. 279–294, 2017.

MACREADY, D. M.; JOHNSON, L. R.; POLLARD, R. E. Fluoroscopic and radiographic evaluation of tracheal collapse in dogs: 62 cases (2001–2006). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 230, n. 12, p. 1870–1876, jun. 2007.

MANENS, J. et al. Effects of obesity on lung function and airway reactivity in healthy dogs. **Veterinary Journal**, v. 193, n. 1, p. 217–221, 2012.

MANTIS, P.; LAMB, C. R.; BOSWOOD, A. Assessment of the accuracy of thoracic radiography in the diagnosis of canine chronic bronchitis. **Journal of Small Animal Practice**, v. 39, n. 11, p. 518–520, nov. 1998.

MCKIERNAN, B. C. Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Bronchitis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 30, n. 6, p. 1267–1278, nov. 2000.

MIOT, H. A. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 10, n. 4, p. 275–278, dez. 2011.

MORTIER, J. R. et al. Accuracy of and interobserver agreement regarding thoracic computed tomography for the diagnosis of chronic bronchitis in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 253, n. 6, p. 757–762, 15 set. 2018.

NORRIS, C. R. Bronchiectasis. In: KING, L.G. **Textbook of respiratory disease in dogs and cats**. Missouri: Saunders Elsevier, 2004. Cap. 51.

OH, D. et al. Computed tomographic bronchial collapsibility values over 50% may be detected in healthy dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 60, n. 1, p. 28–37, jan. 2019.

OYAMA, M. A. et al. Assessment of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for differentiation of congestive heart failure from primary respiratory tract disease as the cause of respiratory signs in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 235, n. 11, p. 1319–1325, dez. 2009.

PADRID, P. A. et al. Canine Chronic Bronchitis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 4, n. 3, p. 172–180, maio 1990.

PADRID, P.; AMIS, T. C. Chronic tracheobronchial disease in the dog. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 22, n. 5, p. 1203–1229, 1992.

PARRILLO, J. E.; FAUCI, A. S. Mechanisms of Glucocorticoid Action on Immune Processes. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 19, n. 1, p. 179–201, abr. 1979.

PAVELSKI, M. et al. Comparative analyses of thoracic radiographs and bronchoalveolar lavage of dogs and cats with chronic bronchial diseases. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 38, n. 3, p. 1403, 13 jun. 2017.

PEETERS, D. E. et al. Quantitative Bacterial Cultures and Cytological Examination of Bronchoalveolar Lavage Specimens in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 14, n. 5, p. 534–541, set. 2000.

PRUETER, J. C.; SHERDING, R. G. Canine Chronic Bronchitis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 15, n. 5, p. 1085–1097, set. 1985.

RANG, H. P. et al. A hipófise e o córtex suprarrenal. In: \_\_\_\_\_. **Rang & Dale Farmacologia**. Missouri: Elsevier, 2016. Cap. 33.

REIF, J. S.; RHODES, W. H. The Lungs of Aged Dogs: A Radiographic-Morphologic Correlation1. **Veterinary Radiology**, v. 7, n. 1, p. 5–11, jan. 1966.

RHA, J-Y.; MAHONY, O. Bronchoscopy in small animal medicine: indications, instrumentation, and techniques. **Clinical Technique in Small Animal Practice**, v. 14, n. 4, p. 207-212, 1999.

ROZANSKI, E. Canine Chronic Bronchitis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 44, n. 1, p. 107–116, jan. 2014.

ROZANSKI, E. A.; RUSH, J. E. Acute and chronic cough. In: KING, L.G. **Textbook of respiratory disease in dogs and cats**. Missouri: Saunders Elsevier, 2004. Cap. 6.

RYAN, N. M.; BIRRING, S. S.; GIBSON, P. G. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 380, n. 9853, p. 1583–1589, nov. 2012.

SAETTA, M. et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 150, n. 6 I, p. 1646–1652, 1994.

SINGH, M. K. et al. Bronchomalacia in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Degeneration. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 2, p. 312–319, mar. 2012.

STOCKHAM, S.L.; SCOTT, M. A. Leucócitos. In: \_\_\_\_\_. **Fundamentos de patologia clínica veterinária**. Tradução: Cid Figueiredo et al. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. Cap. 2.

SWIMMER, R. A.; ROZANSKI, E. A. Evaluation of the 6-Minute Walk Test in Pet Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, n. 2, p. 405–406, mar. 2011.

SZABO, D. et al. Accuracy of a computed tomography bronchial wall thickness to pulmonary artery diameter ratio for assessing bronchial wall thickening in dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 56, n. 3, p. 264–271, maio 2015.

TAVAKOLI, A.; VAJHI, A; MOLAZEM, M.; SOROORI, S.; ROSTAMI, A.;

HASANKHANI, M.; FASKHOODI, D. Comparison of computerized digital and analog radiography for detection of bronchial pattern in dogs. **Iranian Journal of Veterinary Medicine**, v. 12, n. 2, p. 145–151, 2018.

THRALL, D. Canine and feline lung. In: \_\_\_\_\_. **Textbook of veterinary diagnostic radiology**. 7 ed. Missouri: Saunders Elsevier, 2018. Cap. 36

TRZIL, J. E. et al. Long-term evaluation of mesenchymal stem cell therapy in a feline model of chronic allergic asthma. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 44, n. 12, p. 1546–1557, dez. 2014.

VIITANEN, S. J. et al. Serum C-Reactive Protein as a Diagnostic Biomarker in Dogs with Bacterial Respiratory Diseases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n. 1, p. 84–91, jan. 2014.

WHEELDON, E. B. et al. Chronic respiratory disease in the dog\*. **Journal of Small Animal Practice**, v. 18, n. 4, p. 229–246, abr. 1977.

YAMAYA, Y.; SUGIYA, H.; WATARI, T. Tobacco exposure increased airway limitation in dogs with chronic cough. **Veterinary Record**, v. 174, n. 1, p. 18, 2014.

YAMAYA, Y.; SUGIYA, H.; WATARI, T. Methylation of free-floating deoxyribonucleic acid fragments in the bronchoalveolar lavage fluid of dogs with chronic bronchitis exposed to environmental tobacco smoke. **Irish Veterinary Journal**, v. 68, n. 1, p. 7, 29 dez. 2015.

YAMAYA, Y.; WATARI, T. Increased proportions of CCR4<sup>+</sup> cells among peripheral blood CD4<sup>+</sup> cells and serum levels of allergen-specific IgE antibody in canine chronic rhinitis and bronchitis. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 77, n. 4, p. 421–425, 2015.



## ANEXOS

### ANEXO A – PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS DA UDESC.



**UDESC**  
UNIVERSIDADE  
DO ESTADO DE  
SANTA CATARINA

**LAGES**  
CENTRO DE CIÊNCIAS  
AGROVETERINÁRIAS

**Comissão de Ética no  
Uso de Animais**

#### CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Impacto da terapia com esteroídes sobre a citologia do lavado broncoalveolar em cães acometidos por bronquite crônica", protocolada sob o CEUA nº 2376210917 (ID 000526), sob a responsabilidade de **Joandes Henrique Fonteque e equipe; Marília Gabriela Luciani; Paulo Eduardo Ferian** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade do Estado de Santa Catarina (CEUA/UDESC) na reunião de 07/03/2018.

We certify that the proposal "Impact of steroid therapy on the cytology of bronchoalveolar lavage in dogs with chronic bronchitis", utilizing 30 Dogs (males and females), protocol number CEUA 2376210917 (ID 000526), under the responsibility of **Joandes Henrique Fonteque and team; Marília Gabriela Luciani; Paulo Eduardo Ferian** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the University of Santa Catarina State (CEUA/UDESC) in the meeting of 03/07/2018.

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

Vigência da Proposta: de **10/2017** a **10/2019** Área: **Medicina Veterinária**

Origem: **Animais de proprietários**

sex:

**Machos e Fêmeas**

idade: **1 a 20 anos**

N: **30**

Espécie: **Cães**

Peso:

**1 a 40 kg**

Linhagem: **Várias raças**  
Local do experimento: Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV) Lauro Ribas Zimmer Centro de Ciências Agroveterinárias (CAV) Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC)

Lages, 12 de março de 2018

Marcia Regina Pfuetzenreiter

Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade do Estado de Santa Catarina

Prof. Dr. Ubirajara Maciel da Costa

Vice-Cordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade do Estado de Santa Catarina

**ANEXO B – PARECER CONSUSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
COM SERES HUMANOS (CEPSH) DA UDESC.**



**UDESC**

**UNIVERSIDADE DO ESTADO  
DE SANTA CATARINA - UDESC**



**PARECER CONSUSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Impacto da terapia esteroide sobre a citologia do lavado broncoalveolar em cães acometidos por bronquite crônica

**Pesquisador:** Joandes Henrique Fonteque

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 78781617.5.0000.0118

**Instituição Proponente:** FUNDACAO UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SC UDESC

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.398.214

**Apresentação do Projeto:**

Segunda versão de protocolo de pesquisa CAAE 78781617.5.0000.0118 para responder às diligências apontadas no parecer 2.380.723 de 14/11/2017.

O projeto de pesquisa envolve acadêmico do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal nível Mestrado da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC) e terá o objetivo de avaliar e quantificar os achados citológicos de inflamação do lavado broncoalveolar (LBA) de cães acometidos por bronquite crônica, antes e após tratamento a base de esteroides; realizar três questionários com os tutores acerca do quadro de tosse do paciente, a fim de avaliar e qualificar a melhora da intensidade e frequência da tosse em caninos acometidos por bronquite crônica (BC) durante a terapia com esteroides; correlacionar os achados clínicos, radiográficos, broncoscópicos e de citologia do LBA dos pacientes com BCC, no momento do diagnóstico (pré-tratamento). Participarão do projeto 30 tutores com seus cães. Serão três momentos de atendimento: pré tratamento e dois pós tratamento para verificar a evolução do quadro do paciente (cão).

**Equipe de Pesquisa:** Joandes Henrique Fonteque (pesquisador responsável), Marilia Gabriela Luciani (mestranda), Paulo Eduardo Ferian (coorientador).

**Contextualização do problema/objeto de pesquisa:**

**Endereço:** Av.Madre Benvenuta, 2007

**Bairro:** Itacorubi

**CEP:** 88.035-001

**UF:** SC

**Município:** FLORIANOPOLIS

**Telefone:** (48)3664-8084

**Fax:** (48)3664-8084

**E-mail:** cepsh.udesc@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.398.214

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto apresenta mérito científico e tema relevante na área médica veterinária.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Documentos apresentados/anexados:

- 1)Folha de rosto, datada e assinada, n=30
- 2)Projeto básico da Plataforma Brasil
- 3)Projeto de pesquisa detalhado
- 4)Questionário de avaliação da tosse do animal (primeiro atendimento e retornos)
- 5)Ficha cadastral do animal
- 6)TCLE
- 7)Carta resposta às pendências

**Recomendações:**

As pendências anteriores foram cumpridas. O projeto encontra-se apto para aprovação.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Pendências do parecer 2.380.723 de 14/11/2017:

- 1)Incluir o Prof. Paulo Eduardo Ferian (coorientador) como equipe de pesquisa no projeto básico da Plataforma Brasil. PENDÊNCIA CUMPRIDA.
- 2)Incluir os riscos da pesquisa no TCLE. PENDÊNCIA CUMPRIDA.

As pendências anteriores foram cumpridas. O projeto encontra-se apto para aprovação.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Colegiado APROVA o Projeto de Pesquisa e informa que, qualquer alteração necessária ao planejamento e desenvolvimento do Protocolo Aprovado ou cronograma final, seja comunicada ao CEPSPH via Plataforma Brasil na forma de EMENDA, para análise sendo que para a execução deverá ser aguardada aprovação final do CEPSPH. A ocorrência de situações adversas durante a execução da pesquisa deverá ser comunicada imediatamente ao CEPSPH via Plataforma Brasil, na forma de NOTIFICAÇÃO. Em não havendo alterações ao Protocolo Aprovado e/ou situações adversas durante a execução, deverá ser encaminhado RELATÓRIO FINAL ao CEPSPH via Plataforma Brasil até 60 dias da data final definida no cronograma, para análise e aprovação.

Lembramos ainda, que o participante da pesquisa ou seu representante legal, quando for o caso,

Endereço: Av.Madre Benvenuta, 2007	CEP: 88.035-001
Bairro: Itacorubi	
UF: SC	Município: FLORIANÓPOLIS
Telefone: (48)3664-8084	Fax: (48)3664-8084
	E-mail: cepsh.udesc@gmail.com



**UDESC**

UNIVERSIDADE DO ESTADO  
DE SANTA CATARINA - UDESC



Continuação do Parecer: 2.398.214

bem como o pesquisador responsável, deverão rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE - apondo suas assinaturas na última página do referido Termo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJECTO_1006720.pdf	20/11/2017 15:46:51		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Projeto_BCC_corrigidoA.doc	20/11/2017 15:40:38	Joandes Henrique Fonteque	Aceito
Outros	Respostas_a_Pendencias.doc	20/11/2017 15:38:06	Joandes Henrique Fonteque	Aceito
Outros	TCLE_Projeto_BCC_corrigido.doc	20/11/2017 15:37:28	Joandes Henrique Fonteque	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto1a.PDF	05/10/2017 15:37:24	Joandes Henrique Fonteque	Aceito
Outros	Ficha_de_cadastramento.docx	05/10/2017 15:36:23	Joandes Henrique Fonteque	Aceito
Outros	Ficha_de_avaliacao_da_tosse.docx	05/10/2017 15:35:59	Joandes Henrique Fonteque	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEPSH.docx	29/09/2017 17:15:33	Joandes Henrique Fonteque	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANÓPOLIS, 24 de Novembro de 2017

Assinado por:

Renan Thiago Campestrini  
(Coordenador)

Endereço: Av.Madre Benvenutta, 2007	CEP: 88.035-001
Bairro: Itacorubi	
UF: SC	Município: FLORIANÓPOLIS
Telefone: (48)3664-8084	Fax: (48)3664-8084
	E-mail: cepsh.udesc@gmail.com

ANEXO C – QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DA TOSSE, AMBIENTE E ESCALA VISUAL ANALÓGICA DA GRAVIDADE DA TOSSE APLICADO AOS TUTORES DOS CANINOS DIAGNOSTICADOS COM BRONQUITE CRÔNICA.

Ficha:	Nome:	Raça:
Sexo:	Idade:	Peso:
Tutor:		Data:

**1. Tosse há quanto tempo?**

- a) Entre 15 e 30 dias;
- b) Entre 30 e 60 dias;
- c) Entre dois meses e um ano;
- d) Há mais de um ano.

**2. Quando ocorreu o primeiro episódio de tosse?**

- a) Há alguns dias;
- b) Há algumas semanas;
- c) Há alguns meses;
- d) Há alguns anos.

**3. De que forma a tosse se desenvolveu?**

- a) Súbita;
- b) Progressiva, com piora ao longo de dias;
- c) Progressiva, com piora ao longo de semanas;
- d) Progressiva, com piora ao longo de meses.

**4. Qual a frequência da tosse?**

- a) Frequentes ao longo de todo o dia;
- b) Crises espaçadas ao longo do dia;
- c) Piora durante a noite;
- d) Piora durante a manhã.

**5. Quantos episódios de tosse apresenta por dia (aproximado)?**

- a) Poucos episódios – de 1 a 3 por dia;
- b) Episódios frequentes – de 4 a 10 por dia;
- c) Episódios muito frequentes – acima de 10 por dia;
- d) Incessante – a todo o momento.

**6. Qual a característica da tosse?**

- a) Seca (rouca, sem secreção evidente);
- b) Úmida (com secreção);
- c) Náusea ou vômito durante ou após a tosse;
- d) Secreção nasal associada.

**7. A tosse piora durante alguma atividade do animal?**

- a) Durante exercício;
- b) Quando se agita;
- c) Quando ingere líquido (bebe);

- d)** Quando ingere sólidos (come);
- e)** Quando dorme.
- f)** Não piora.

**8. A tosse piora em alguma estação do ano?**

- a)** Inverno;
- b)** Outono;
- c)** Verão;
- d)** Primavera;
- e)** Não piora.

**9. A tosse piora em algum clima/tempo específico?**

- a)** Frio;
- b)** Calor;
- c)** Úmido;
- d)** Seco;
- e)** Chuvoso;
- f)** Vento;
- g)** Não piora.

**10. Você se recorda de algum acontecimento antes do início da tosse?**

- a)** Viagem recente;
- b)** Contato com novos animais;
- c)** Hospitalização recente;
- d)** Profilaxia dentária prévia;
- e)** Procedimento anestésico prévio;
- f)** Mudança de tempo (temperatura, umidade);
- g)** Novo fumante na casa;
- h)** Não me recordo.

**11. Há redução da qualidade de vida do seu animal por conta tosse?**

- a)** Não;
- b)** Sim.
  - a. Por quê?**
    - i.** Tosse incessante;
    - ii.** Diminuiu atividade (menos exercício, cansaço fácil);
    - iii.** Diminuiu alimentação;
    - iv.** Atrapalha o sono.

**EVA – Escala visual analógica conforme a gravidade da tosse**

**Acesso à rua**

Livre, sem supervisão do tutor	( )
Livre, com supervisão do tutor	( )
Passeios na guia com supervisão do tutor	( )
Passeios na corrente com supervisão do tutor	( )
Sem acesso à rua	( )

**Ambiente**

Semi-dociliado	( )
Sítio, fazenda, chácara	( )
Pátio (casa, empresa) amarrado	( )
Pátio (casa, empresa) livre	( )
“Indoor”	( )

**Onde o paciente passa a maior parte do tempo**

Sem acesso a casa – pátio, canil, amarrado	( )	Livre acesso entre o pátio e a rua	( )
Livre acesso entre a casa e o pátio	( )	Somente através das grades, cercas	( )
Livre acesso dentro de casa	( )	Somente em passeios	( )

**Contato com fumaça**

Cigarro	Constante ( )	Frequente ( )	Esporádico ( )	Não ( )
Fogão a lenha	Constante ( )	Frequente ( )	Esporádico ( )	Não ( )
Lareira	Constante ( )	Frequente ( )	Esporádico ( )	Não ( )
Indústria	Constante ( )	Frequente ( )	Esporádico ( )	Não ( )
Outro (qual?)				

**Exposição a fumaça de cigarro**

Há fumantes próximos, mesmo ocasionais?	( ) Sim ( ) Não
Se há, qual o período de exposição?	( ) Dias ( ) Semanas ( ) Meses ( ) Sempre
Onde a pessoa fuma?	( ) Dentro de casa ( ) Fora de casa ( ) Qualquer lugar
Qual a frequência em que fuma?	( ) Diário ( ) Semanal ( ) Mensal ( ) Sempre

ANEXO D – QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DA TOSSE E ESCALA VISUAL ANALÓGICA DA GRAVIDADE DA TOSSE APÓS CORTICOTERAPIA, APLICADO AOS TUTORES DOS CANINOS DIAGNOSTICADOS COM BRONQUITE CRÔNICA.

Ficha:	Nome:	Raça:
Sexo:	Idade:	Peso:
Tutor:		Data:

**1. Desde a última visita, a frequência da tosse...**

- a) Aumentou;
- b) Diminuiu;
- c) Ficou na mesma.

**2. Desde a última visita, a intensidade da tosse...**

- a) Aumentou;
- b) Diminuiu;
- c) Ficou na mesma.

**3. O uso dessa medicação...**

- a) Ajudou muito;
- b) Ajudou pouco;
- c) Não ajudou.

**4. Você considera aceitável o uso prolongado dessa medicação para tratamento?**

- a) Sim;
- b) Não.

**5. Você percebeu alguma alteração após iniciado o tratamento (fora a tosse)?**

- a) Aumentou a sede (toma mais água);
- b) Aumentou o apetite (come mais, pede mais comida);
- c) Urina mais;
- d) Diminuiu atividade;
- e) Ganhou peso;
- f) Lesões na pele;
- g) Sem outras alterações.

**6. Você considera que hoje, a qualidade de vida do seu animal...**

- a) Melhorou;
- b) Piorou;
- c) Continuou igual.

**7. Hoje, qual a frequência da tosse?**

- a) Frequente ao longo de todo o dia;

- b) Crises espaçadas ao longo do dia;
- c) Piora durante a noite;
- d) Piora durante a manhã.

**8. Quantos episódios de tosse apresenta por dia (aproximado)?**

- a) Poucos episódios – de 1 a 3 por dia;
- b) Episódios frequentes – de 4 a 10 por dia;
- c) Episódios muito frequentes – acima de 10 por dia;
- d) Incessante – a todo o momento.

**9. Hoje, qual a característica da tosse?**

- a) Seca (rouca, sem secreção evidente);
- b) Úmida (com secreção);
- c) Náusea ou vômito durante ou após a tosse;
- d) Secreção nasal associada.

**10. A tosse piora durante alguma atividade do animal?**

- a) Durante exercício;
- b) Quando se agita;
- c) Quando ingere líquido (bebe);
- d) Quando ingere sólidos (come);
- e) Quando dorme.
- f) Não piora.

**11. A tosse piora em algum clima/tempo específico?**

- a) Frio;
- b) Calor;
- c) Úmido;
- d) Seco;
- e) Chuvoso;
- f) Vento;
- g) Não piora.

**EVA – Escala visual analógica conforme a gravidade da tosse**