RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 01/07/2023.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP

CÂMPUS DE JABOTICABAL

ALTERAÇÕES CARDIORRESPIRATÓRIAS E CONCENTRAÇÕES DE ÓXIDO NÍTRICO EM CÃES BRAQUICEFÁLICOS

Raphaela Arantes Marques Canola

Médica Veterinária

2021

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP

CÂMPUS DE JABOTICABAL

ALTERAÇÕES CARDIORRESPIRATÓRIAS E CONCENTRAÇÕES DE ÓXIDO NÍTRICO EM CÃES BRAQUICEFÁLICOS

Discente: Raphaela Arantes Marques Canola

Orientador: Prof. Dr. Aparecido Antonio Camacho

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutora em Medicina Veterinária (Clínica Médica Veterinária).

2021

C227a

Canola, Raphaela Arantes Marques

Alterações cardiorrespiratórias e concentrações de óxido nítrico em cães braquicefálicos / Raphaela Arantes Marques Canola. -- Jaboticabal, 2021

42 f. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal

Orientador: Aparecido Antonio Camacho

1. Bulldog Francês. 2. Cor Pulmonale. 3. Ecocardiografia. 4. Óxido nítrico. 5. Marcadores bioquímicos. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: ALTERAÇÕES CARDIORRESPIRATÓRIAS E CONCENTRAÇÕES DE ÓXIDO NÍTRICO EM CÃES BRAQUICEFÁLICOS

AUTORA: RAPHAELA ARANTES MARQUES CANOLA
ORIENTADOR: APARECIDO ANTONIO CAMACHO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em MEDICINA VETERINÁRIA, área: Clínica Médica Veterinária pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. APARECIDO ANTONIO CAMACHO (Participaçao Virtual)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV/Jaboticabal - Unesp

Profa. Dra. PAOLA CASTRO MORAES (Participaçao Virtual)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / UNESP / FCAV - Jaboticabal

Prof. Dr. FÁBIO NELSON GAVA (Participaçao Virtual)
Departamento de Clínicas Veterinárias / Universidade Estadual de Londrina

Profa. Dra. LUCIANE HELENA GARGAGLIONI BATALHÃO (Participaçao Virtual)
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal / FCAV / UNESP - Jaboticabal

Prof. Dr. JOÃO PAULO DA EXALTAÇÃO PASCON (Participaçao Virtual)
Universidade Federal do Pampa-UNIPAMPA / Uruguaiana/RS

Jaboticabal, 01 de julho de 2021

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Raphaela Arantes Marques Canola, brasileira, casada, natural do Rio de Janeiro, nascida em 28 de março de 1981, filha de José Carlos Ferreira Marques e Márcia Arantes Marques. Graduada em Turismo, pela UniverCidade, em 2002. Mas, devido sua paixão pelos animais, ingressou no curso de Medicina Veterinária em 2004, tendo concluído em 2009 pelo Centro Universitário Serra dos Órgãos, UNIFESO, Teresópolis – RJ, Brasil. De 2010 a 2011 frequentou a *University of Missouri*, MU, Estados Unidos, como veterinária visitante, nas áreas de Cirurgia de Tecidos Moles, Emergência, Medicina Interna e Neurologia, tendo participado da rotina hospitalar, de cursos nas áreas citadas e *Journal Clubs.* Quando retornou ao Brasil, trabalhou, durante um ano e meio, na Clínica Animal, em Teresópolis – RJ, nas áreas de Clínica e Cirurgia Veterinária. Em 2012 realizou trabalho voluntário no Centro de Recuperação de Animais Silvestres da Polícia Ambiental de Araguaína – TO. No ano seguinte, iniciou a Residência na Universidade Federal do Tocantins, nas áreas de Clínica Médica, Cirúrgica e Anestesiologia de Pequenos Animais. De 2015 a 2017 realizou Mestrado em Medicina Veterinária, na área de Clínica Médica, na Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Unesp, São Paulo, Brasil, sob orientação do Prof. Dr. Marlos Gonçalves Sousa e Coorientação do Prof. Dr. Aparecido Antônio Camacho. Em 2018 ingressou no programa de Doutorado, na mesma instituição, sob orientação do Prof. Dr. Camacho.

EPÍGRAFE

“Aqueles que passam por nós não vão sós, não nos deixam sós.
Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.”
“Foi o tempo que dedicastes à tua rosa que a fez tão importante”
*(*Antoine de Saint-Exupéry)

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, primeiramente, ao meu amor, amigo e companheiro, Paulo Aléscio, por ter me dado maior de todos os presentes, nossas filhas, Laís e Manuela. Está sempre ao meu lado não só nos momentos bons, mas também todas as vezes que que as coisas ficaram difíceis. Quantas vezes já não me socorreu, ou acalmou meu coração ou simplesmente esteve ali. Você me entende e me aceita do jeito que sou. Obrigada por tudo! Te amo!

Não menos importante, meus pais, Zé Carlos e Márcia, que são um exemplo união, respeito, paciência e um amor incondicional pelos filhos. Sempre tão presentes na minha vida, mesmo quando de longe, me apoiando nas minhas decisões e algumas vezes dando os merecidos puxões de orelha. São minha fortaleza, meu ninho, minha muralha!

Meus irmãos Gabriel e Bruno pela parceria e amizade que temos e teremos pelo resto de nossas vidas. Nosso laço é eterno. Tenho muito orgulho de ser irmã de vocês. Sei que sempre poderemos contar uns com os outros. Amo vocês!

Meus sogros, Rosy e Júlio, que se tornaram segundos pais para mim e que aprendi a amar e respeitar.com todo carinho do meu coração. Obrigada por todo apoio, sempre!

Às minhas parceiras queridas da cardiologia, as “cardiogirls” Jais, Tamy e Bia, que viraram amigas para a vida. Vocês se tornaram pessoas muito importantes para mim.

Ao Setor de Cardiologia Veterinária do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Câmpus de Jaboticabal, por toda parceria e aprendizado juntos, principalmente, Jais, Tamy, Bia, Murillo, Matheus e aos meus amigos “*cardiobrothers*” que por aqui também passaram e muito me ensinaram (Evandro, Jorge, Roberto, Alejandro, Bruno, Fabio, Fernando, Ana Paula, Felipe e Edna.

Ao Dr. Marcelo Eduardo Batalhão e equipe do Departamento de Enfermagem Geral e Especializada, da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP), pelo apoio técnico e ajuda na execução das dosagens.

Ao Fred, técnico laboratório de Patologia Clínica Veterinária do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Câmpus de Jaboticabal, por sempre estar disposto em ajudar no preparo das amostras.

Ao setor de Pós-Graduação por toda paciência e boa vontade.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Não poderia deixar de agradecer aos animais, pelos quais tenho profundo amor e respeito e se não fosse por eles e o amor puro e incondicional que me ensinaram a praticar, sem exigir nada em troca, eu não seria um terço da pessoa que sou hoje.

Por último, mas não menos importante, gostaria de agradecer a uma pessoa muito especial, ao meu orientador, Prof. Camacho! O senhor me acolheu desde o mestrado, abriu as portas do Serviço para mim, mesmo sem me conhecer. Sempre esteve ao meu lado e me ajudou no que foi preciso. Tenho plena consciência de que o que me tornei hoje dentro da Cardiologia Veterinária eu devo, em grande parte, ao senhor. Nunca me esquecerei disso e saiba, que não tem jeito, o senhor estará guardado para sempre em um cantinho muito especial do meu coração. Obrigada, de verdade, por tudo!

DEDICATÓRIAS

Dedico às minhas filhas, Laís e Manuela, luzes da minha vida e razões do meu viver.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE FIGURAS.....	**v**
LISTA DE QUADRO E APÊNDICES.....	**vi**
CAPÍTULO 1 – Considerações gerais.....	**1**
I – INTRODUÇÃO.....	**1**
II – REVISÃO DA LITERATURA.....	**3**
III – OBJETIVOS......	**7**
3.1 – Gerais.....	**7**
3.2 – Específicos.....	**7**
IV – HIPÓTESES.....	**7**
V – REFERÊNCIAS.....	**7**
CAPÍTULO 2.....	**12**
I – INTRODUÇÃO.....	**13**
II – MATERIAL E MÉTODOS.....	**13**
Local de realização da pesquisa.....	**13**
Animais.....	**13**
Avaliação clínica.....	**14**
Graduação da SB.....	**14**
Óxido Nítrico (NO).....	**14**
Pressão arterial sistêmica sistólica.....	**15**
Avaliação eletrocardiográfica.....	**15**
Ecocardiografia.....	**15**
Análise estatística.....	**15**
III - RESULTADOS.....	**16**
IV – DISCUSSÃO.....	**18**
V - CONCLUSÃO.....	**21**
VI – REFERÊNCIAS.....	**21**

CERTIFICADO DO COMITÊ DE ÉTICA

unesp UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Jaboticabal

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado **"Correlação entre os índices de endotelina e de óxido nítrico com as alterações cardiorrespiratórias em cães braquicefálicos"**, protocolo nº 000571/18, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Aparecido Antonio Camacho, 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) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 19 de abril de 2018.

Vigência do Projeto	01/03/2018 a 31/12/2020
Espécie / Linhagem	Canina
Nº de animais	70
Peso / Idade	1,5Kg a 25Kg / 1 a 12 anos
Sexo	Ambos os sexos
Origem	Rotina Clínica Hospitalar do Hospital Veterinário "Governador Laudo Natel" – FCAV – UNESP, Jaboticabal, SP

Jaboticabal, 19 de abril de 2018.

Fabiana Pilarski

Profª Drª Fabiana Pilarski
Coordenadora – CEUA

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias
Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane, s/n - 14884-900 - Jaboticabal - SP - Brasil
tel 16 3209 2600 fax 3202 4275 www.fcav.unesp.br

ALTERAÇÕES CARDIORRESPIRATÓRIAS E CONCENTRAÇÕES DE ÓXIDO NÍTRICO EM CÃES BRAQUICEFÁLICOS

RESUMO. Pelo presente, buscou-se relacionar as concentrações plasmáticas de nitrito/nitrato, como indicador da liberação de óxido nítrico (NO), bem como as variáveis morfofuncionais cardíacas com o grau de comprometimento e gravidade da síndrome em cães braquicefálicos. Para tal, foram utilizados 32 cães braquicefálicos, 16 machos e 16 fêmeas, com idade entre 1,5 a 11 anos e pesando de 6,7 a 33 kg, provenientes da rotina hospitalar. Os pacientes foram distribuídos em quatro grupos, sendo: Grupo 0: Grupo Controle, composto por cães braquicefálicos, com sídrome braquicefálica (SB) grau 0; Grupo 1: Animais braquicefálicos com SB grau I; Grupo 2: Animais braquicefálicos com SB grau II; Grupo 3: Animais braquicefálicos com SB grau III. Por meio do método estatístico multivariado de análise de componentes principais, observou-se que, dentre as variáveis avaliadas, o NO não apresentou relação ($p > 0,05$) com os parâmetros eletrocardiográficos e ecocardiográficos, nem com a gravidade da SB. Houve a formação de dois processos distintos: 1) Observou-se relação direta entre os parâmetros: comprimento do ventrículo direito (VD) em sístole e diástole; área VD (sístole e diástole) e diâmetro VD (sístole e diástole); 2) Observou-se relação inversa entre a distensibilidade do ramo direito da artéria pulmonar (DAP) e o grau da SB com a relação artéria pulmonar/aorta (AP/Ao). Mesmo sem apresentar interação com nenhum dos parâmetros analisados, o NO apresentou valores basais elevados para todos os grupos (Grupo 0: mediana = 11,9 µM; variação10,0–21,0 µM; Grupo 1: mediana = 17,4 µM; variação, 9,9–36,9 µM; Grupo 2: mediana = 12,3 µM; variação, 8,1–40,1 µM; Grupo 3: mediana = 17,4 µM; variação, 10,6–46,4 µM). Houve relação entre o grau da SB e remodelamento das câmaras direitas, averiguado por meio da análise ecocardiográfica qualitativa, frente às mensurações lineares. Pacientes braquicefálicos, com graus mais severos da SB, tendem a apresentar C*or Pulmonale*.

Palavras-chave: Óxido Nítrico, Nitrito/nitrato, *Cor Pulmonale*, Ecocardiografia, Marcadores bioquímicos, Síndrome Braquicefálica.

CARDIORRESPIRATORY CHANGES AND NITRIC OXIDE CONCENTRATIONS IN BRACHICEPHALIC DOGS

RESUME. The present study sought to relate the plasma concentrations of nitrite/nitrate as an indicator of nitric oxide (NO) release, as well as cardiac morphofunctional variables with the degree of impairment and severity of the syndrome in brachycephalic dogs. For this purpose, 32 brachycephalic dogs, 16 males and 16 females, aged between 1.5 and 11 years and weighing 6.7 to 33 kg, from the hospital routine were used. The patients were distributed into four groups, as follows: Group 0: Control Group, composed of brachycephalic dogs, with grade 0 brachycephalic syndrome (BS); Group 1: Brachycephalic animals with grade I BS; Group 2: Brachycephalic animals with grade II BS; Group 3: Brachycephalic animals with BS grade III. Through the multivariate statistical method of principal component analysis, it was observed that, among the variables evaluated, NO was not associated ($p > 0.05$) with the electrocardiographic and echocardiographic parameters, nor with the severity of BS. There was the formation of two distinct processes: 1) There was a direct relationship between the parameters: length of the right ventricle (RV) in systole and diastole; RV area (systole and diastole) and RV diameter (systole and diastole); 2) An inverse relationship was observed between the distensibility of the right branch of the pulmonary artery (DAP) and the degree of BS with the pulmonary artery/aorta ratio (PA/Ao). Even without interaction with any of the analyzed parameters, NO showed high baseline values for all groups (Group 0: median = 11.9 µM; bias 10.0–21.0 µM; Group 1: median = 17.4 µM; bias, 9.9–36.9 µM; Group 2: median = 12.3 µM; bias, 8.1–40.1 µM; Group 3: median = 17.4 µM; bias, 10.6–46, 4 µM). There was a relationship between the degree of BS and remodeling of the right chambers, verified through qualitative echocardiographic analysis, compared to linear measurements. Brachycephalic patients, with more severe degrees of BS, tend to have *Cor Pulmonale*.

Key words: Nitric Oxide, Biomarkers, Brachycephalic Syndrome, *Cor Pulmonale*, Echocardiography.

LISTA DE FIGURAS

Página

Figura 1 – Análise estatística multivariada em cães braquicefálicos. Representação gráfica do primeiro processo, distribuído em duas dimensões, ou dois autovetores, também denominados componentes principais (CP1 e CP2). Nota-se que o autovetor 1 (CP1) apresenta uma variância acumulada de 76,37%; já o autovetor 2 (CP2), uma variância acumulada de 14,57%, os quais somados, correspondem à variabilidade do primeiro processo, a qual representa 90,94% da variabilidade original..... **14**

Figura 2 – Análise estatística multivariada em cães braquicefálicos Representação gráfica do segundo processo, distribuído em duas dimensões, ou dois autovetores, também denominados componentes principais (CP1 e CP2). Nota-se que o autovetor 1 (CP1) apresenta uma variância acumulada de 53,10%; já o autovetor 2 (CP2), uma variância acumulada de 23,78%, os quais somados, correspondem à variabilidade do segundo processo, a qual representa 76,88% da variabilidade original..... **15**
.

LISTA DE QUADRO E APÊNDICES

		Página
Quadro 1 –	Sistema de graduação funcional da síndrome braquicefálica (SB), baseado nos sinais respiratórios antes e após o teste de tolerância ao exercício)	**12**
Apêndice A-	Parâmetros fisiológicos (raça, gênero, peso), índice de escore corporal e concentrações de Óxido Nítrico (NO) de cães braquicefálicos com síndrome braquicefálica graus 0, I, II e III.....	**20**
Apêndice B -	Variáveis ecocardiográficas relacionadas à avaliação morfológica do ventrículo direito (comprimento, diâmetro e área em diástole e sístole) e à probabilidade de hipertensão pulmonar (avaliação qualitativa AD/VD, relação AP/Ao e DAP) de cães braquicefálicos com síndrome braquicefálica graus 0, I, II e III.....	**21**
Apêndice C -	Variáveis eletrocardiográficas e pressão arterial sistêmica média de cães braquicefálicos com síndrome braquicefálica graus 0, I, II e III..	**22**

Capítulo 1 – Considerações gerais

I - INTRODUÇÃO

A síndrome braquicefálica (SB) é caracterizada pela combinação de anormalidades primárias e secundárias do trato respiratório superior de cães e gatos, as quais podem resultar em obstrução significativa das vias aéreas superiores (Brdecka et al., 2007; Riecks et al., 2007; Meola, 2013; Caccamo et al., 2014). Cães das raças *Bulldog* inglês, *Bulldog* francês, *Pug* e *Boston terrier* apresentam braquicefalia extrema e são comumente acometidos pelo quadro (Lodato e Hedlund, 2012; Rancan et al., 2013; Liu et al., 2017). *Lhasa apso*, *Boxer, Shih tzu*, Cavalier King Charles Spaniel, Sharpei e Pequinês também podem ser acometidos (Trostel e Frankel, 2010; Rancan et al., 2013).

As alterações morfofuncionais geradas pelas anormalidades anatômicas do sistema respiratório superior, nos pacientes acometidos pela síndrome, sabidamente, promovem aumento da resistência à passagem de ar, as quais podem ocasionar uma ventilação pulmonar inadequada, com consequente hipoxemia (Rancan et al., 2013; Canola et al., 2019). Entretanto, a maioria dos estudos sobre o tema aborda, primariamente, a correção cirúrgica do quadro (Riecks et al., 2007; Brdecka, 2007; Huck et al., 2008; Trostel e Frankel, 2010).

Além de problemas respiratórios, esses cães também apresentam problemas de termorregulação (Ekenstedt et al., 2020). A ofegação promove aumento no fluxo de ar turbulento e, portanto, a obstrução, o que pode causar desconforto e potencial superaquecimento. Além disso, como a ventilação nasal dos braquicefálicos é restrita, a dissipação especializada de calor por meio da evaporação, através da mucosa nasal úmida que cobre as conchas nasais, é perdida, impactando ainda mais a capacidade de termorregulação dos cães afetados. Na verdade, a hipertermia é comum em cães afetados, pois eles não conseguem se resfriar com eficiência, o que os torna propensos ao estresse causado pelo calor e à insolação, que podem levar à morte. A excitação fisiológica de qualquer tipo pode agravar essas condições e levar a crises respiratórias. Portanto, é importante para os cães braquicefálicos evitar o calor, a umidade, a atividade excessiva, a excitação ou o estresse.

Neste aspecto, o aumento da resistência à passagem de ar pode desencadear elevação da pressão arterial pulmonar, secundária à vasoconstrição hipóxica, além do consequente desequilíbrio na produção e liberação de agentes vasodilatadores endoteliais, como óxido nítrico (Rancan et al., 2013). Em contrapartida, nas

manifestações clínicas atribuídas à hipertensão pulmonar, sabidamente, tem-se maior expressão de substâncias vasoconstritoras e proliferativas, como o tromboxano A_2 e endotelina-1, (Galiè et al, 2009; Lumb e Slinger, 2015). Sendo assim, supostamente, com a cronicidade da síndrome, notar-se-á o remodelamento cardíaco, principalmente do lado direito do coração (*Cor Pulmonale*), com possível progressão para hipertensão arterial pulmonar, secundária à doença respiratória, hipóxia ou ambas (Fleming e Ettinger, 2006; Galiè et al., 2009; Reinero et al., 2020). Ante ao exposto, pelo presente, buscou-se relacionar os valores de óxido nítrico, bem como as variáveis morfofuncionais cardíacas com o grau de comprometimento e gravidade da síndrome em cães braquicefálicos.

V REFERÊNCIAS

BARRACHINA, M.D.; PANES, J.; ESPLUGUES, J.V. Role of nitric oxide in gastrointestinal inflammatory and ulcerative diseases: perspective for drugs development. **Current Pharmaceutical Design.** v.7, p.31-48, 2001.

BOON J.A. Acquired heart disease In: Boon J.A. **Manual of Veterinary Echocardiography**. 2nd ed. Baltinore: Willians & Wilkins. 2011. p.101-151.

BOSWOOD, A.; HÄGGSTRÖM, J.; GORDON, S. G.; WESS, G.; STEPIEN, R. L.; OYAMA, M. A.; KEENE, B.W.; BONAGURA, J.; MACDONALD, K. A.; PATTESON, M.; SMITH, S.; FOX, P. R.; SANDERSON, K.; WOOLLEY, R.; SZATMÁRI, V.; MENAUT, P.; CHURCH, W. M.; O'SULLIVAN, M. L.; JAUDON, J.-P.; KRESKEN, J.-G.; RUSH, J.; BARRETT, K. A.; ROSENTHAL, S. L; SAUNDERS, A. B.; LJUNGVALL,

I.; DEINERT, M.; BOMASSI, E.; ESTRADA, A. H.; FERNANDEZ DEL PALACIO, M. J.; MOISE, N. S.; ABBOTT, J. A.; FUJII, Y.; SPIER, A.; LUETHY, M. W.; SANTILLI, R. A.; UECHI, M.; TIDHOLM, A.; WATSON, P. Effect of Pimobendan in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study—A Randomized Clinical Trial. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 30. p. 1765–91779. 2016.

BRÁS-SILVA, C.; LEITE-MOREIRA, A. F. Efeitos Miocárdicos da Endotelina-1. **Revista Portuguesa de Cardiologia**. v. 27. p. 925-951. 2008

BRDECKA, D.; RAWLINGS, C.; HOWERTH, E.; et al. A Histopathological Comparison of Two Techniques for Soft Palate Resection in Normal Dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association.** v. 43. p. 39-44. 2007.

CACCAMO, R.; BURACCO, P.; LA ROSA, G.; et al. Skull indices in canine brachycephalic airway obstructive syndrome. **BMC Veterinary Research**. v. 10. p. 12-18. 2014.

CAMACHO, A. A.; MUCHA, C. J. Semiologia do Sistema Circulatório de Cães e gatos. In: Francisco Leydson F. Feitosa. (Org.). **Semiologia Veterinária**. 2ed. São Paulo: Roca, 2008. v. 1, p. 1-735.

CANOLA, R. A. M.; SOUSA, M. G.; BRAZ, J. B.; RESTAN, W. A. Z.; YAMADA, D. I.; FILHO, J. C. S. F.; CAMACHO, A. A. Cardiorespitatory evaluation of brachycephalic syndrome in dogs. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v. 38. n. 6, p. 1130-1136. 2018.

CERQUEIRA, N. F.; YOSHIDA, W. B. Óxido Nítrico. Revisão. **Acta Cirúrgica Brasileira**. v. 17. n. 6. p. 419. 2002.

DOXEY, S.; BOSWOOD, A. Differences between breeds of dog in a measure of heart rate variability. **The Veterinary Record.** v. 154, p. 713-717. 2004.

DUPRÉ, G.; HEIDENREICH, D. Brachycephalic syndrome. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**. v.46, p.691-707, 2016.

DUSSE, L. M. S.; VIEIRA, L. M.; CARVALHO, M. G. Nitric oxide revision. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 39. No. 4. 2003.

EMMERSON, T. Brachycephalic obstructive airway syndrome: a growing problem. **Journal of Small Animal Practice**. v. 55. p. 543-544. 2014.

ETTINGER, S. J. Diseases of the Trachea and Upper Airways In: Ettinger, S.J., Feldman, E.C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**, 7th ed. Missouri: Elsevier Saunders, 2010. v*. 2.* p. 25-26.

FAGAN, K. A.; MCMURTY, I. F.; RODMAN, D. M. Role of endothelin-1 in lung disease. **Respiratory Research**. v. 2. p. 90-101. 2001.

FLEMING E. & ETTINGER S.J. Pulmonary Hypertension. **Compendium.** p. 720-733. 2006.

FILHO, R. F.; ZILBERSTEIN, B. Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. Metabolismo, síntese e funções. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v. 46. N. 3. p. 265-271. 2000.

FLORA FILHO, R.; ZILBERSTEIN, B. Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. Metabolismo, síntese e funções. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v.46, p.265-271, 2000.

GAN, C. T-J.; LANKHAAR, J-W.; WESTERHOF, N.; MARCUS, J. T.; BECKER, A.; TWISK, J. W. R.; BOONSTRA, A.; POSTMUS, P. E.; VONK-NOODEGRAAF, A. Noninvasively Assessed Pulmonary Artery Stiffness Predicts Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. **Chest**. v. 132. p. 1906-1912. 2007.

GALIÈ N., HOEPER M.M., HUMBERT M, TORBICKI A., VACHIER J., et al. 2009. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). **European Heart Journal**. v 30. p. 2493–2537.

HAMPL, V. & HERGET, J. Role of Nitric Oxide in the Pathogenesis of Chronic Pulmonary Hypertension. **Physiological Reviews.** v. 80. n. 4. P. 1337-1372. 2000.

HOAREAU G.L., JOURDAN G., MELLEMA M. & VERWAERDE P. Evaluation of Arterial Blood Gases and Arterial Blood Pressures in Brachycephalic Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 26. p. 897–904. 2012.

KREBS, A. I. & MARKS, S. L. Brachycephalic Airway Syndrome. **Standards of Care**. v. 9. Nº 6. 2007.

LAFORCADE A.M., FREEMAN L. M., RUSH J. E. Serum Nitrate and Nitrite in Dogs with Spontaneous Cardiac Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 26. p. 897–904. 2012.

LEVINE, A.B.; PUNIHAOLE, D.; LEVINE, T.B. Characterization of the role of nitric oxide and its clinical applications. **Cardiology**. v.122, p.55-68, 2012.

LILJA-MAULA, L., LAPPALAINEN, A. K., HYYTIÄINEN, H. K., et al. Comparison of submaximal exercise test results and severity of brachycephalic obstructive airway syndrome in English bulldogs. **The Veterinary Journal**. v. 219. p. 22-26. 2017.

LIU, N-C.; ADAMS, V. J.; KALMAR, L. LADLOW, J. F.; SARGAN, D. R. Whole-Body Barometric Plethysmography Characterizes Upper Airway Obstruction in 3 Brachycephalic Breeds of Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine.** v. 30. p. 853-865. 2016.

LODATO, D. L. & HEDLUND, C. S. Brachycephalic Airway Syndrome: Pathophysiology and Diagnosis. **Compendium**. v. 34. Nº 7. 2012.

LUMB, A. B. & SLINGER P. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction. Physiology and Anesthetic Implications. **Anesthesiology.** v. 122. p. 932-46. 2015.

MEOLA, S. D. Brachycephalic Airway Syndrome. **Topics in Companion Animal Medicine**. v.28. p.91–96. 2013.

MIYAUCHI, T.; MAEDA, S.; IEMITSU, M.; KOBAYASHI, T.; KUMAGAI, Y.; YAMAGUCHI, I.; MATSUDA, M. Exercise causes a tissue-specific change of NO production in the kidney and lung. **Journal of Applied Physiology.** v. 94 p. 60-68. 2003.

PACKER, R. M. A. & TIVERS, M. S. Strategies for the management and prevention of conformation-related respiratory disorders in brachycephalic dogs. **Veterinary Medicine: Research and Reports**. v. 6. p. 219–232. 2015.

RANCAN, L., ROMUSSI, S., GARCIA, P., ALBERTINI, M., VARA, E., DE LA MUELA, M. S. Assessment of circulating concentrations of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines and nitric oxide in dogs with brachycephalic airway obstruction syndrome. **American Journal of Veterinary Research** v.74, n.1, p.155-160, 2013.

REINERO, C., VISSER, L. C., KELLIHAN, H. B., MASSEAU, I., ROZANSKI, E., CLERCX, C., WILLIAMS, K., ABBOTT, J., BORGARELLI, M., SCANSEN, B. A., ACVIM consensus statement guidelines for the diagnosis, classification, treatment, and monitoring of pulmonary hypertension in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine** v. 34. p. 549–573. 2020.

RICCIARDOLO, F. L. M.; STERK, P. J.; GASTON, B; FOLKERTS, G. Nitric Oxide in Health and Disease of the Respiratory System. **Physiological Reviews**. v. 84. p. 731-765. 2004.

RICCIARDOLO, F. L. M. Occasional Review. Multiple roles of nitric oxide in the airways. Thorax. v. 58. p. 175-182. 2003.

RIECKS, T. W.; BICHARD, S. J.; STEPHENS, J. A. Surgical correction of brachycephalic syndrome in dogs: 62 cases (1991–2004). **Journal of the American Veterinary Medical Association.** v. 230, p. 1324-1328, 2007.

RUDSKI, L.G; CHAIR, LAI, W.W.; AFILALO, J. et al. Guidelines for the echocardiography assessment of the right heart in adults: a report from American Society of Echocardiography. **Journal of the American Society of Echocardiography.** v. 23, n. 7, p.685-711. 2010.

SHAPIRA, S.; KADAR, T.; WEISSMAN, B.A. Dose-dependent effect of nitric oxide synthase inhibition following transient forebrain ischemia in gerbils. **Brain Research**. v.668, p.80-84, 1994.

SERRES, F., CHETBOUL, V., GOUNI, V., TISSIER, R., SAMPEDRANO, C. C.; POUCHELON, JL. Diagnostic value of echo-Doppler and tissue Doppler imaging in dogs with pulmonary arterial hypertension. **Journal of Veterinary Internal Medicine.** v. 21. p. 1280–1289. 2007.

TILLEY, L. P. Essentinals of canine and feline electrocardiography. 3. ed. Philadelphia: Lea & Febiger. 1992. p.470.

TESSIER-VETZEL, D., TISSIER, R., CHETBOUL, V. et al. Diagnostic and prognostic value of endothelin-1 plasma concentrations in dogs with heart and respiratory disorders. **The Veterinary Record.** v. 158, p. 783- 788. 2006.

TROSTEL, C. T. & FRANKEL, D. J. Punch resection alaplasty technique in dogs and cats with stenotic nares: 14 cases. **Journal of the American Animal Hospital Association.** v. 46. p. 5-11. 2010.e.

UCHIDE, T.; SAIDA, K. Elevated endothelin-1 expression in dogs with heartworm disease. **Journal of Veterinary Medical Science**. v. 67. N. 11. p. 1155-1161. 2005.

VALLANCE, P.; CHAN, N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. **Heart**. v. 85. p. 342–350. 2001.

VISSER, L. C. **Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in conscious healthy dogs**. Presented in partial fulfillment of the requirements for the Degree Master of Science - Graduate School of The Ohio State University, Ohio State, 2014.

WOLF R., CAMACHO A.A. & SOUZA R.C.A. Eletrocardiografia computadorizada em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v. 52. N. 4. p. 610-615. 2000.

ZANATTA, C. M.; CANANI, L. H.; SILVEIRO, S. P.; BURTTET, L.; NABINGER, G.; GROSS, J. L. Papel do sistema endotelina na nefropatia diabética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.** v. 52. p. 581-588. 2008.

ZICHE, M.; MORBIDELLI, L. Nitric oxide and angiogenesis. **Journal of Neuro-Oncology**. v.50, p.139-148, 2000.