

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA PREVENTIVA E  
REPRODUÇÃO ANIMAL**

**MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS EM CÃES BRAQUICEFÁLICOS:  
UM ESTUDO RETROSPECTIVO**

**MARINA VILELA ESTEVAM**  
Médica Veterinária

**2022**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA PREVENTIVA E  
REPRODUÇÃO ANIMAL**

**MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS EM CÃES BRAQUICEFÁLICOS:  
ESTUDO RETROSPECTIVO**

**Discente: Marina Vilela Estevam**

**Orientadora: Dra. Maricy Apparício Ferreira**

**Dissertação apresentada à Faculdade de  
Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp,  
Câmpus de Jaboticabal, como parte das  
exigências para a obtenção do título de Mestre  
em Medicina Veterinária**

**2022**

E79m

Estevam, Marina Vilela

Malformações congênitas em cães braquicefálicos: um estudo retrospectivo / Marina Vilela Estevam. -- Jaboticabal, 2022  
67 f. : tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),  
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal  
Orientadora: Maricy Apparício Ferreira

1. Teratogenia. 2. Animais domésticos filhotes. 3. Recém-nascido. 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.

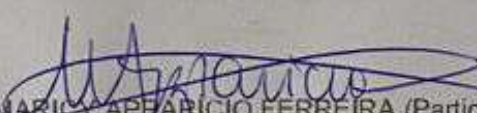
**CERTIFICADO DE APROVAÇÃO**

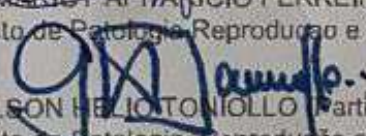
**TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS EM CÃES BRAQUICEFÁLICOS. UM ESTUDO RETROSPECTIVO**

**AUTORA: MARINA VILELA ESTEVAM**

**ORIENTADORA: MARICY APPARÍCIO FERREIRA**

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em MEDICINA VETERINÁRIA, área: Reprodução Animal pela Comissão Examinadora:

  
Profa. Dra. MARICY APPARÍCIO FERREIRA (Participação Virtual)  
Departamento de Patologia, Reprodução e Saúde Única / FCAV / UNESP - Jaboticabal

  
Prof. Dr. GILSON HELIO TONIOLLO (Participação Virtual)  
Departamento de Patologia, Reprodução e Saúde Única / FCAV / UNESP - Jaboticabal

  
Prof. Dr. CRISTINA DE FÁTIMA LUCIO (Participação Virtual)  
REPRODUÇÃO ANIMAL / Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Guarulhos

Jaboticabal, 30 de julho de 2022

## **DADOS CURRICULARES**

Marina Vilela Estevam, nascida no dia 25 de setembro de 1991, natural de Santos - SP, cursou Medicina Veterinária na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), Unesp - Campus de Jaboticabal, tendo ingressado em 2011 e concluído o curso em 2016. Realizou treinamento no setor de Obstetrícia iniciando no ano de ingresso (2011) e seguindo no setor até o final de sua graduação, tendo realizado treinamento também no setor de grandes animais. Fez Residência no Setor de Obstetrícia na mesma instituição nos anos de 2018-2019 pelo programa PAP (Programa de Aprimoramento Profissional). Realizou diversos cursos extracurriculares desde a graduação na área de reprodução e Neonatologia, que despertaram o interesse por essa área de pesquisa. Ingressou no mestrado em 2020 pelo programa de Medicina Veterinária com ênfase em reprodução animal para trabalhar com malformações congênitas.

“Ela tem força, ela tem sensibilidade. Ela é guerreira,  
Ela é uma Deusa, ela é mulher de verdade (...)  
Ela é discreta e cultua bons livros e ama os animais”

Ela Vai Voltar - Charlie Brown Jr.

Dedico este trabalho a todas as mães acadêmicas.

Alunas, Pós-graduandas e Professoras.

Vamos ocupar os espaços que a sociedade insiste em nos negar.

## AGRADECIMENTOS

O primeiro agradecimento é sempre aos meus pais, que seguraram a onda financeira e emocional para que eu pudesse aliar a maternidade à minha profissão. Obrigada!

Às minhas avós que sempre me receberam com uma caneca de café com leite e pão quentinho quando eu estava prestes a colapsar. Colo de vó é tudo que uma mãe solo pós-graduanda precisa. Obrigada.

Dois dos cinco anos descritos neste estudo foram os meus pacientes da residência, outros dois anos foram nossos pacientes nos experimentos do SORA. A cada um desses filhotes e suas mães, meu muito obrigada e sinto muito por cada vida que não salvamos. Cada vida importa. Cada ser é único. Cada um de vocês foi um tijolo importante na ponte de conhecimento que estamos construindo.

Às minhas mães, irmãs e filhas acadêmicas. “Me espelho em vocês, corro junto com vocês, vivo junto com vocês, faço tudo por vocês”. Beatrice, Raquel, Ana e Marina, Pri e Elaine, Migs, Pri, Pin e Lê, (Marjurete maravilhosa), Cica, Siri, Fura, Ca, Paulinha e Amandinha, as últimas crias da Linhagem Obs do amor. Vocês são minha família. Minha árvore genealógica. Minha raiz e minha base. Meu orgulho e meu espelho. Obrigada!

Siribinha e Fura, vocês foram as maiores parceiras que eu já tive. Sou parte de vocês e vocês de mim. O megazord. Muito obrigada.

Lau e Pam, as melhores anestesistas que o mundo já viu. Minha matilha de cães de briga. Minha maior saudade de todos os dias. É muito bom ter alguém pra ligar chorando e arrancar os cabelos, antes de arregaçar as mangas e tomar uma atitude! Obrigada!

Team Nutri-Obs Leti, Dudinha, Isa, Mo e Ste. Obrigada por terem nutrido e amado cada um dos pacientes que dividimos. Todos esses filhotes malformados que salvamos, vocês foram essenciais. Nutriram o corpo deles e o meu espírito. Obrigada.

Renatha, Fred e Ane, os presentes que eu ganhei no processo residência-pós. Uma mãe não faz nada sem rede de apoio. Uma mãe solo menos ainda. Vocês também são nossa família.

Aos nossos funcionários, Seu Edson que faz o melhor café daquele Hospital e com quem eu tenho o prazer de ter longos e divertidos papos. Josi e Arnildo, nossos enfermeiros que mantinham tudo sempre na mais perfeita ordem pra que o nosso trabalho andasse com a qualidade que sempre andou. Muito obrigada!

Professor Gilson, meu orientador desde que a Nescuique *bixete* pisou na Obs pela primeira vez em 2011 sem nenhum conhecimento mas muita vontade de aprender, membro oficial de todas as minhas bancas. O professor mais gentil daquele Hospital. Conhecimento, didática e empatia. Obrigada.

Meu anjo da guarda, minha salvadora, minha inspiração, minha Mãericy. Não tenho agradecimentos o suficiente. Só lágrimas, lágrimas, lágrimas. Quanto conhecimento cabe dentro de um único cérebro? Quanto carinho e paciência cabem dentro de um coração? Eu não teria encarado a pós com outra orientadora. O doutorado só vem porque eu tenho a melhor orientadora do mundo. Obrigada.

Obrigada Tina e Pi por manterem minha filha ocupada e cansada pra que eu pudesse trabalhar.

À República Àlcool-Íris, que me acolheu como residente full pistola e depois me acolheram como mãe solo. Com cachorro e nenê debaixo do braço. Morar em república com um bebê recém-nascido foi uma das experiências mais incríveis da minha vida. E foi tudo graças a vocês. Mandy, Guaxi e Carolzinha. Vocês são meu orgulhinho. Obrigada.

Meu bondinho são carlense Na, Jé, Raíssa e Pedroca, Chaveco, Nat e Dianinha. Vocês se desdobraram mil vezes pra fazer parte das nossas vidas. Pra que eu pudesse ter o mínimo de vida social no meio desse caos chamado MATERNIDADE SOLO NA PÓS-GRADUAÇÃO. Eu também não teria conseguido sem o apoio de vocês. Obrigada.

À minha borboletinha azul, minha companheirinha, meu muito obrigada e também minhas mil desculpas. Quantas vezes eu não pude estar com você pra poder trabalhar. Espero que você cresça, valorize os estudos, valorize o trabalho e entenda que tudo isso foi pra um bem maior. O seu, o meu, dos meus pacientes e da ciência.

Por fim e não menos importante, Obrigada Fê por ter ficado dias acordado me fazendo companhia enquanto eu escrevia. Pega café, pega água, traz chocolate,

brinca com a criança, toca violão... Você tornou essa reta final muito mais leve. Obrigada por ter sido meu melhor amigo nos últimos 16 anos. Ao infinito e além.

Amo cada um de vocês. Obrigada e me desculpem pelas ausências e pelo mau humor.

Agradeço também ao CNPq pelo financiamento e incentivo à pesquisa.

## SUMÁRIO

|                                          |    |
|------------------------------------------|----|
| CAPÍTULO 1 - Considerações gerais        | 1  |
| 1 Introdução                             | 1  |
| 2 Revisão Bibliográfica                  | 4  |
| 2.1 Braquicefalia                        | 4  |
| 2.2 Reprodução seletiva e Inbreeding     | 5  |
| 2.3 Malformações congênitas              | 8  |
| 2.3.1 Fendas orofaciais                  | 8  |
| 2.3.2 Hidropisias fetais                 | 12 |
| 2.3.3 Anencefalia                        | 15 |
| 2.3.4 Disrafias abdominais               | 17 |
| 2.3.5 Malformações vertebrais            | 18 |
| 2.3.6 Displasia renal                    | 22 |
| 2.3.7 Displasia de mitral                | 25 |
| 2.3.8 Malformações em sistema anogenital | 26 |
| 2.3.9 Malformações em membros            | 29 |
| 3 Hipótese                               | 32 |
| 4 Objetivo                               | 33 |
| REFERÊNCIAS                              | 34 |
| Capítulo 2 - Artigo científico           | 43 |
| Capítulo 3 - Considerações finais        | 67 |

## **MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS EM CÃES BRAQUICEFÁLICOS: UM ESTUDO RETROSPECTIVO**

**RESUMO** - Por causa do seu temperamento dócil e características peculiares, cães braquicefálicos se tornaram muito populares nos últimos anos. Para obter essas características, muitos anos de endogamia foram necessários e resultaram em um alto grau de homozigose e com isso, muitos genes deletérios se manifestaram. Ao mesmo tempo, temos visto um aumento nos relatos de caso de malformações congênitas, especialmente em raças braquicefálicas. O objetivo deste estudo foi observar a frequência de malformações em cães braquicefálicos comparados a outras raças puras e mestiças. Para isso, os registros médicos das fêmeas gestantes atendidas entre janeiro de 2017 e dezembro de 2021 foram recuperados do sistema computadorizado do Hospital Veterinário e analisados um por um. Após uma rigorosa seleção, setecentos e sessenta e oito neonatos de cento e sessenta e oito ninhadas foram selecionados. Dessas ninhadas, 72,6% (122/168) eram braquicefálicas. Malformações foram diagnosticadas em cinquenta e dois filhotes, com uma incidência de 6,77% (52/768). Das trinta e duas ninhadas que produziram filhotes malformados, vinte e oito eram braquicefálicas (87,5%). No total, vinte e três tipos de malformações foram registrados, sendo as mais comuns Fenda Palatina (1,30%) e Anasarca (1,17%). 19,23% (10/52) dos filhotes apresentaram mais de uma malformação aparente. A respeito do tipo de parto, cesarianas eletivas totalizaram 66,6% dos nascimentos e o número se justifica pela frequência de atendimento de raças predispostas a distocia atendidas no Hospital Veterinário. Vinte e nove prontuários foram excluídos devido à falta de dados. A ausência de dados no histórico médico que justifique outras causas (como deficiências nutricionais, uso de fármacos, infecções ou radiação) somadas à baixa incidência de malformações em outras raças, nos direciona ao fator genético que envolve as raças braquicefálicas. Muitas gerações de inbreeding resultaram em uma população quase que totalmente homozigota o que aumenta a probabilidade de malformações. Esse cenário nos chama a olhar com mais cuidado para a forma como essas raças são reproduzidas.

**Palavras-chave:** neonato, defeitos congênitos, inbreeding, braquicefálicos, malformações.

## CONGENITAL MALFORMATIONS IN BRACHYCEPHALIC DOGS: A RETROSPECTIVE STUDY

**ABSTRACT** - Because of their docile temperament and peculiar features, brachycephalic dogs have become more popular in the last years. To obtain these characteristics, many years of inbreeding were needed that resulted in a high degree of homozygosity, and with it, more deleterious genes manifested. At the same time, we have seen an increase of reported cases of congenital malformations especially in brachycephalic breeds. The aim of this study was to observe the frequency of malformations in brachycephalic dogs compared to other pure and mixed breeds (MB). Therefore, medical records of pregnant bitches attended between January 2017 to December 2021 were retrieved from the Hospital's computer system and analyzed one by one. After a rigorous selection, seven hundred sixty-eight neonates born from one hundred and sixty-eight litters were included. Of these litters, 72.6% (122/168) were brachycephalic. Malformations were seen in fifty-two puppies, with an incidence of 6.77% (52/768). Of the thirty-two litters that produced malformed pups, twenty-eight were brachycephalic (87.5%). In total, twenty-three types of malformations were registered, the most common being cleft palate (1.30%) and anasarca (1.17%). 19.23% (10/52) of the puppies had more than one apparent malformation. Regarding the type of delivery, elective cesarean sections totaled 66.6% of births and the number is justified by the frequency of breeds predisposed to dystocia consulted at the veterinary hospital. Twenty-nine files were excluded due to a lack of data. The absence of data in the medical history that could justify other causes (such as nutritional deficiencies, drug use, infections, or radiation) added to the low incidence of malformation in other breeds, directs us to the genetic factor involving brachycephalic breeds. Many generations of inbreeding result in an almost completely homozygous population which increases the probability of malformations. It calls us to a more careful look at the way that these breeds are reproduced.

**Keywords** - neonate, congenital defects, inbreeding, brachycephalic, malformation.

## **CAPÍTULO 1 - Considerações gerais**

### **1 Introdução**

Neonatologia é o ramo da medicina que se dedica aos cuidados com os recém-nascidos. Há divergência entre autores sobre a duração desse período nas espécies canina e felina, mas a maioria considera as primeiras 2 a 3 semanas de vida, nas quais o filhote é totalmente dependente da mãe (Casal, 2010).

O período de transição fetal-neonatal é marcado por intensas mudanças devido a adaptação do meio intra-uterino para o extra-uterino e, por esse motivo, o paciente recém-nascido apresenta características fisiológicas muito particulares. Neonatos possuem alta quantidade de gordura marrom, são incapazes de produzir calor por tremor ou realizar constrição periférica, o que os torna suscetíveis à hipotermia. Sua pele é fina e elástica, apresentando alta razão superfície/volume, favorecendo a perda de calor e de umidade natural. Essa característica somada à imaturidade renal, predispõe a desidratação. Seu requerimento energético é alto, e possui pouca capacidade de armazenar glicogênio, o que os torna sensíveis também à hipoglicemia. (Casal, 2010; Indrebø et al., 2017). A imaturidade fisiológica desses pacientes os torna extremamente vulneráveis, o que leva a altíssimas taxas de mortalidade.

A literatura traz dados bastante divergentes, mas estima-se que a taxa de mortalidade neonatal esteja entre 6,9 e 17% (Tonassen et al., 2012; Mila et al., 2017; Indrebø et al., 2017). Entre as principais causas de morte, notam-se hipoxia, baixo peso ao nascimento, trauma, hipoglicemia, diarreia, síndrome do definhamento e defeitos congênitos (Gill, 2001; Indrebø et al., 2017).

Atender um paciente tão peculiar, frequentemente é um desafio ao Médico Veterinário e se acrescentarmos a esse cenário a existência de uma malformação congênita, a abordagem é ainda mais desafiadora.

Malformação congênita é um desvio na morfologia ou função normal que ocorre na gestação e que é severo o suficiente para prejudicar a vida ou bem estar da prole (Pettersen e Kutzler, 2011)

Estudos estimam que a incidência de malformações congênitas esteja em torno de 6,7 a 6,95% (Batista et al., 2014; Pereira et al., 2019) e que a taxa de mortalidade devido à malformações pode chegar a 15% (Gill, 2001). As causas de malformações

podem ser ambientais, incluindo infecções, poluentes, metais pesados, toxinas, fármacos e deficiências nutricionais ou genéticas, sendo que certas raças como buldogue inglês, pug, boston terrier e buldogue francês parecem ter maior predisposição (Petterson & Kutzler, 2011).

Justamente essas raças têm passado por um 'boom' de popularização nos últimos anos. No Reino Unido, por exemplo, em 2018 o número de buldogues franceses superou o de labradores, que até então era a raça mais procurada (Kennel Clube, 2018). Essa popularidade se dá principalmente pelas características físicas marcantes e o temperamento dócil, sendo esses fatores mais importantes para os tutores na escolha da raça do que os problemas de saúde enfrentados pelos buldogues (Sandøe et al., 2017)

Originalmente, a seleção de animais era direcionada para habilidades como caça, guarda e pastoreio. Desde meados do século 19, os cães têm sido cada vez mais mantidos como animais de companhia e hoje já atingiram o status de membro da família (FECAVA e FVE, 2018; Schmidt e Ondreka, 2019). Essa mudança no perfil familiar trouxe duas principais implicações: 1. a seleção de cães se tornou cada vez mais focada na aparência e na 'popularidade' de certas raças, com pouca ou nenhuma ênfase no desempenho, saúde ou longevidade (FECAVA e FVE, 2018) e 2. a exigência por atendimento médico altamente especializado passou a ser algo natural (Schmidt e Ondreka, 2019).

Sandøe et al. (2017) notaram que os buldogues franceses são muito jovens quando buscam assistência veterinária por problemas de saúde pela primeira vez. Isso pode significar que os problemas de saúde nesta raça estão relacionados a doenças congênitas, mais do que a doenças adquiridas e relacionadas a idade. Além disso, nota-se que raças de cães com os tipos de características extremas observadas neste estudo podem suscitar um tipo mais profundo de apego por parte dos tutores, em relação a cães saudáveis, em parte devido à sua necessidade de cuidados adicionais (Sandøe et al., 2017). Considerando isso, é fácil perceber que o nascimento de um filhote malformado numa ninhada trará sofrimento não só ao filhote, mas também, ao seu tutor, além do prejuízo financeiro: filhotes com malformações sem tratamento frequentemente não podem ser comercializados, vêm a óbito naturalmente ou são eutanasiados e quando o tratamento é possível, muitas vezes é caro e dispendioso.

Com esse plano de fundo, estudos acerca das malformações congênitas, suas causas e incidência são cada vez mais importantes para que sejam atendidas tanto as expectativas dos tutores e criadores, quanto as necessidades do animal como indivíduo e das raças como populações.

## 2 Revisão Bibliográfica

### 2.1 Braquicefalia

Segundo o Kennel Club Internacional, são consideradas braquicefálicas as raças pug, buldogue francês, buldogue inglês, boston terrier, shih tzu, pequinês, affenpinscher, cavalier king charles spaniel, lhasa apso e griffon de bruxelas (Kennel Club, 2019).

Esses cães são caracterizados por uma estrutura anatômica marcante na qual o crânio é quadrado e o focinho é curto e achatado (Felska-Błaszczuk e Seremak, 2021). Segundo o Guia de raças do Kennel club (2011), O buldogue foi a primeira das raças de bulls a ser classificada como tal em 1630. Inicialmente usado para o combate a touros, a partir de 1835. Foi desenvolvido combinando a agilidade dos terriers com a força e o poder dos molossos (Parker, 2012) e evoluiu para a versão de focinho mais curto e atarracado que conhecemos atualmente (Kennel club, 2011)

Essa conformação está associada à ocorrência de vários problemas de saúde sendo os mais comuns: síndrome braquicefálica, anormalidades neurológicas por pressão na medula espinhal, problemas visuais, má oclusão dentária, alergias e problemas cutâneos, problemas cardíacos, reprodutivos e outros (Felska-Błaszczuk e Seremak, 2021).

A Síndrome do Braquicefálico, por exemplo, é uma condição respiratória crônica e debilitante, na qual os tecidos moles bloqueiam as vias aéreas e que afeta predominantemente cães com essa conformação (Packer et al., 2015). Os componentes primários incluem características anatômicas congênitas, como narinas estenóticas, palato mole alongado, traqueia hipoplásica e cornetos nasofaríngeos aberrantes (Meola, 2013) típicos dos braquicefálicos extremos.

Embora seja uma doença frequentemente associada a cães braquicefálicos, há estudos que mostram que a frequência dessa afecção é maior em raças modernas do que em raças ancestrais, o que explica por exemplo, porque os boxers são menos susceptíveis que outros braquicefálicos pertencentes ao mesmo grupo genético, portanto, essas raças devem compartilhar outras características incluindo braquicefalia, mas não as características associadas à susceptibilidade a síndrome (Parker et al., 2004).

Infelizmente, para muitas raças braquicefálicas, não apenas o crânio apresenta formações anormais. As malformações vertebrais congênitas são um achado comum nas vértebras lombossacrais de buldogues franceses, buldogues ingleses e pugs, cães conhecidos pela “cauda-parafusada” (Bertram et al., 2019). Para alguns autores, a ausência da cauda por si só já pode ser considerada uma má formação (Lackmann et al., 2021) independentemente das malformações vertebrais associadas.

Yordi et al. (2019) conduziram um estudo relacionando o porte de cães de raça pura e sua expectativa de vida. Entre outros achados, perceberam que braquicefálicos extremos apresentam expectativa de vida reduzida, provavelmente devido aos problemas intrínsecos a sua conformação.

Complementarmente, O'Neill et al. (2021) trouxeram dados alarmantes sobre a saúde dos buldogues franceses: esses cães apresentam 0,89 vezes mais chances de serem diagnosticados com pelo menos uma doença em comparação com outras raças do tipo buldogues. Entre as doenças mais comumente observadas nesses animais, estão estenose de narinas, síndrome braquicefálica, distúrbios de pele e musculoesqueléticos. A maioria, problemas intrínsecos à sua conformação.

Muitas características marcantes dos braquicefálicos foram cultivadas e refinadas usando endogamia que, juntamente com a falta de pressão de seleção contra problemas de saúde em algumas raças, resultou em altos níveis de doenças hereditárias (Sandøe et al., 2017).

## **2.2 Reprodução seletiva e Inbreeding**

O termo “inbreeding” foi trazido a partir da prática vitoriana de “breeding in”, “criar” uma nova característica, como uma cauda enrolada ou um padrão de pelagem específico, cruzando repetidamente apenas cães com esse fenótipo - normalmente começando com cruzamentos de pais/filhos ou irmãos (Darwin, 1868), ou seja, endogamia. Line breeding e close breeding são práticas semelhantes com o mesmo propósito, e podem ser diferenciadas dependendo do nível de parentesco entre os animais a serem reproduzidos (Leroy, 2011).

Criadores de cães desenvolvem novas raças selecionando para reprodução animais que manifestam determinadas características desejadas. Assumimos que as raças de cães constituem entidades homogêneas, mas a popularidade de alguns cães

pode ter criado subconjuntos isolados de cães dentro de algumas raças. A prática de Inbreeding permite a herança de cópias idênticas de material genético a partir dos pais aparentados, de forma que características fenotípicas dramaticamente diferentes sejam fixadas em uma população rapidamente a partir de longas regiões de homozigose no genoma da prole (Yordi et al., 2019; Bosse et al., 2018, Parker et al., 2004)

Em relação a seleção de animais e técnicas envolvidas para tal, é essencial para manter a diversidade das raças e a variedade de características como aparência, temperamento e aptidão, e permite que os donos de cães prevejam até certo ponto o tipo de animal que estão adquirindo (FECAVA e FVE, 2018). A endogamia pode ser vantajosa para o mapeamento de genes, pois gera mais homozigotos de alelos menores, o que pode conferir mais força para fenótipos recessivos (Calboli et al., 2008)

No entanto, há também o impacto negativo quando são selecionadas características físicas extremas como focinhos curtos, cabeças amplas, excesso de pele e olhos caídos, que podem gerar problemas de saúde e prejudicar o bem estar do animal (FECAVA e FVE, 2018). O fenótipo extremo dos braquicefálicos foi cultivado e refinado por meio de uma endogamia histórica, que juntamente com a falta de pressão de seleção contra problemas de saúde, resultou em um alto nível de doenças hereditárias (Sandøe et al., 2017; Yordi et al., 2019)

Muitas gerações de Inbreeding resultam em uma população quase que completamente homozigota, especialmente em populações pequenas (Lynch et al., 2016, Yordi et al., 2019). Uma vez que o propósito da reprodução seletiva seja reproduzir apenas os animais considerados aptos, isto é, animais que apresentem determinada característica que se deseja manter ou fixar, e portanto, a população reprodutiva seja bem menor que a população de censo, o esperado é que com essas práticas, dentro das raças a variabilidade genética se torne cada vez menor.

A forma como os animais são selecionados e reproduzidos pode impactar toda a estrutura genética da raça inclusive a evolução da diversidade genética assim como os riscos associados a determinadas desordens genéticas (Leroy, 2011)

Em relação a endogamia e saúde, Bannasch et al. (2021) notaram que as raças border terrier, basenji, collie e setter inglês embora tenham alto grau de endogamia, apresentam baixa morbidade. Essas raças supracitadas não são braquicefálicas, nem particularmente conhecidas por morfologias extremas. Embora a braquicefalia seja

considerada um desenvolvimento recente, a seleção para essa morfologia vem de muito tempo, revelando uma endogamia histórica (Yordi et al., 2019).

Estratégias reprodutivas apropriadas e a restrição na realização do Inbreeding tem um papel importante na prevenção de certas doenças genéticas (Monsef et al., 2020).

A perda de variabilidade genética e alta prevalência de doenças genéticas recessivas, tornam os cães de raça pura atraentes para o estudo de distúrbios genéticos em humanos, mas levantam preocupações sobre o bem-estar canino (Bosse et al., 2019).

Em humanos, muitos estudos ao redor do mundo relacionam endogamia à presença de malformações congênitas. De acordo com Charmode e Huchechesha (2018), malformações congênitas ocorrem mais frequentemente em filhos de casais consanguíneos do que em não-consanguíneos, sendo que casais de primos de primeiro grau são os mais acometidos. Provavelmente, quanto mais próximos em parentesco o casal, maior a chance de aparecimento de anomalias congênitas.

Apesar da complexidade na etiologia de várias malformações, a consanguinidade pode atuar como fator de risco para sua ocorrência, principalmente se a doença tiver um padrão de herança recessivo ou multifatorial (Charmode e Huchechesha, 2018).

Não há estudos relacionando diretamente o Inbreeding ao aparecimento de malformações na espécie canina, mas há relatos sobre maior incidência de malformações quando a prole é resultado de cruzamentos entre animais aparentados (Batista et al., 2014).

A relação entre inbreeding, domesticação e pressão de seleção na manifestação de genes deletérios tem sido amplamente discutida em diversas espécies animais. Basicamente, a domesticação de espécies e a reprodução seletiva diminuem a seleção natural sobre os indivíduos menos adaptados, enquanto a prática de inbreeding aumenta a homozigose e a manifestação de genes deletérios (Bosse et al., 2018).

A maioria das mutações deletérias dos genes são (pelo menos parcialmente) recessivas e de baixa frequência, o que implica que sua natureza nociva só aparecerá em homozigose podendo levar a doenças hereditárias e que esse cenário é mais comum em populações endogâmicas (Bosse et al., 2019). No entanto, “deletério” pode significar “não tolerado na natureza”, mas pode ser perfeitamente viável (ou até muito

viável e selecionado para) em um cenário doméstico (Bosse et al., 2018), como no caso dos braquicefálicos. Diversos estudos apontam alto grau de Inbreeding nessas raças (Calboli et al., 2008; Yordi et al., 2019).

## 2.3 Malformações congênitas

### 2.3.1 Fendas orofaciais



Figura 1: Tipos de fendas orofaciais. Em A, filhote de buldogue francês apresentando fenda palatina. Em B, filhote de buldogue francês apresentando fenda labial atingindo a narina esquerda. Em C, filhote de buldogue inglês apresentando fenda labial bilateral e fenda palatina acometendo palato primário e secundário

Fonte: Arquivo Pessoal

Fendas orofaciais são fissuras anormais nas estruturas orofaciais que ocorrem devido a fusão incompleta dos tecidos durante o desenvolvimento embrionário e têm sido descritas em diversas espécies de mamíferos (Roman et al., 2019). São subdivididas em fenda labial, fenda palatina ou fenda labial e palatina (Fyfe et al., 2021). (Figura 1)

O palato primário (lábios e alvéolos nasais) se forma antes do palato secundário (palato duro e mole) (Peralta et al., 2017). Em humanos e camundongos, para formarem-se os lábios, a proeminência frontonasal em desenvolvimento, processos maxilares e mandibulares pareados circundam a cavidade oral primitiva durante o desenvolvimento embrionário. A fossa nasal se forma, o que leva à formação dos

processos nasais laterais e mediais. Os processos nasais mediais se fundem com os processos maxilares para formar o lábio superior e palato primário. Os processos nasais laterais formam as asas das narinas. O desenvolvimento do palato secundário envolve quatro passos, incluindo crescimento vertical das cristas palatinas, elevação destas a uma posição horizontal sobre a língua, seguidos de aposição e adesão do epitélio das cristas opostas formando o epitélio medial. (Dixon et al., 2011; Li et al., 2017). Segundo Freiburger et al. (2020), a elevação das cristas palatinas ocorre a partir do dia 35 de gestação (contados a partir da elevação sérica de progesterona) e o palato deve estar completamente fechado até o dia 39. A não junção em qualquer um desses passos pode levar a manifestação do espectro fenotípico das fendas comumente observadas (Wolf et al., 2014).

Em humanos, estima-se que aproximadamente 70% dos casos de fendas orofaciais ocorrem de forma isolada sem outras anormalidades cognitivas ou craniofaciais, nesses casos, são chamadas de fendas orofaciais não-sindrômicas (Dixon et al., 2011; Wolf et al., 2014). Esse conceito é importante porque posteriormente será discutido o aparecimento de fendas associadas a outras malformações.

Esses defeitos surgem muito precocemente no desenvolvimento embriológico, apresentam etiologia complexa (envolvendo fatores genéticos e ambientais) além de baixa incidência em humanos (Dixon et al., 2011), por isso, muitos estudos em genética têm usado cães como modelos experimentais destas patologias em humanos (Wolf et al., 2014; Wolf et al., 2015; Freiburger et al., 2020; Fyfe et al., 2021).

O crescente interesse no uso de cães para estudos a respeito de fendas orofaciais trouxe informações bastante interessantes, especialmente quando comparamos raças puras e animais sem raça definida (SRD), braquicefálicos, mesocefálicos e dolicocefálicos: nota-se que a frequência de fendas palatinas é maior entre cães de raças puras do que entre mestiços, sendo que as raças do grupo genético dos mastiffs/terriers e braquicefálicos são mais predispostas a fendas de qualquer tipo (Roman et al., 2019; Freiburger et al., 2020).

Peralta et al. (2017) descreveram que a incidência de fenda labial e fenda palatina e labial podem ser mais altas em cães braquicefálicos em relação a cães com outras conformações cranianas, mas o mesmo não é observado em fendas palatinas, isso porque em seu estudo, menos da metade dos cães que apresentaram fenda palatina

eram braquicefálicos. Cães com conformação dolicocefálica são menos predispostos ao aparecimento de fendas de todos os tipos. Esses resultados sugerem que as fendas orofaciais são genotipicamente diferentes entre as raças de cães (Peralta et al., 2017).

Além das causas genéticas, o uso de medicamentos, região geográfica (considerando exposição a patógenos), método de criação (traumas, deficiências nutricionais e de ácido fólico) também são apontadas (Petterson e Kutzler, 2011; Roman et al., 2019).

Os folatos são essenciais para a síntese de DNA e RNA, essenciais em tecidos com rápida diferenciação (Hartridge et al., 1999; Petterson e Kutzler, 2011). Fármacos que interferem no metabolismo dos folatos são conhecidos pelo seu efeito teratogênico (Hartridge et al., 1999). Ainda não há uma conclusão sobre o efeito protetor do ácido fólico em relação às fendas, no entanto essa hipótese é defendida por diversos autores (Elwood e Colquhoun, 1997; Hartridge et al., 1999; Domosławska et al., 2013).

O diagnóstico das fendas é bem óbvio ao nascimento e pode ser feito por inspeção, no entanto, exames de imagem são importantes aliados principalmente porque facilitam o planejamento cirúrgico. O exame de eleição é a tomografia computadorizada, pois permite uma avaliação tridimensional do defeito ósseo e da dentição adjacente (Fiani et al., 2016).

Esse tipo de malformação tem alta relevância clínica devida às altas morbidade e mortalidade associadas, e muitas vezes é causa de eutanásia em cães. Quando há tentativa de tratamento do filhote, geralmente o manejo é feito com alimentação via sonda (Conze et al., 2018; Roman et al., 2019) até que seja possível realizar a cirurgia corretiva.

Fendas envolvendo apenas o lábio tem implicância apenas estética e nem sempre requerem tratamento cirúrgico, no entanto, fendas envolvendo a base da narina, margem alveolar e osso incisivo devem ser reparados (Fiani et al., 2016).

A recomendação é que a cirurgia seja realizada entre 4 e 6 meses de idade do filhote, devido ao risco de deiscência e crescimento anormal dos ossos (Fiani et al., 2016). Infelizmente, o manejo do neonato até a idade para cirurgia é cansativo e exige muita dedicação por parte do tutor, principalmente no que diz respeito ao manejo alimentar.

Pensando nisso, alguns autores sugeriram o uso de próteses (Figura 2) para que o tratamento até a idade compatível com a cirurgia seja mais fácil e menos caro. A prótese permite que o filhote seja amamentado normalmente, tornando o manejo mais fácil e menos arriscado, encorajando dessa forma, os tutores a buscarem tratamento em vez de considerarem a eutanásia (Conze et al., 2018).



Figura 2: Prótese de Silicone Termoplástico utilizada por Conze et al., (2018) para o manejo de fenda palatina em neonato canino. Em A, um pequeno segmento do silicone termoplástico Wilson Single Density Youth Mouthguard (Wilson Single Density Youth Mouthguard, Wilson, Chicago, IL, USA) é cortado. Em B, uma placa é moldada na parte superior da mandíbula após um processo de aquecimento e amolecimento. Em C, a placa é pressionada na parte superior do palato do neonato e em D, a placa pronta após ser moldada.

Fonte: Conze et al., 2018

### 2.3.2 Hidropisias fetais

Hidropisia fetal é o acúmulo de fluido extracelular no feto (Bukowski e Saade, 2000). Quando o acúmulo ocorre no tecido subcutâneo com ou sem efusão visceral, é chamada de Anasarca (Cunto et al., 2014. Monsef et al., 2020) (Figura 3).



Figura 3: Neonato de Buldogue Inglês com Anasarca, caracterizado por intenso edema subcutâneo.

Fonte: Arquivo Pessoal

Se o acúmulo for de fluido cefalorraquidiano causando distensão dos ventrículos cerebrais, é denominado Hidrocefalia (Estey, 2016) (Figura 4)

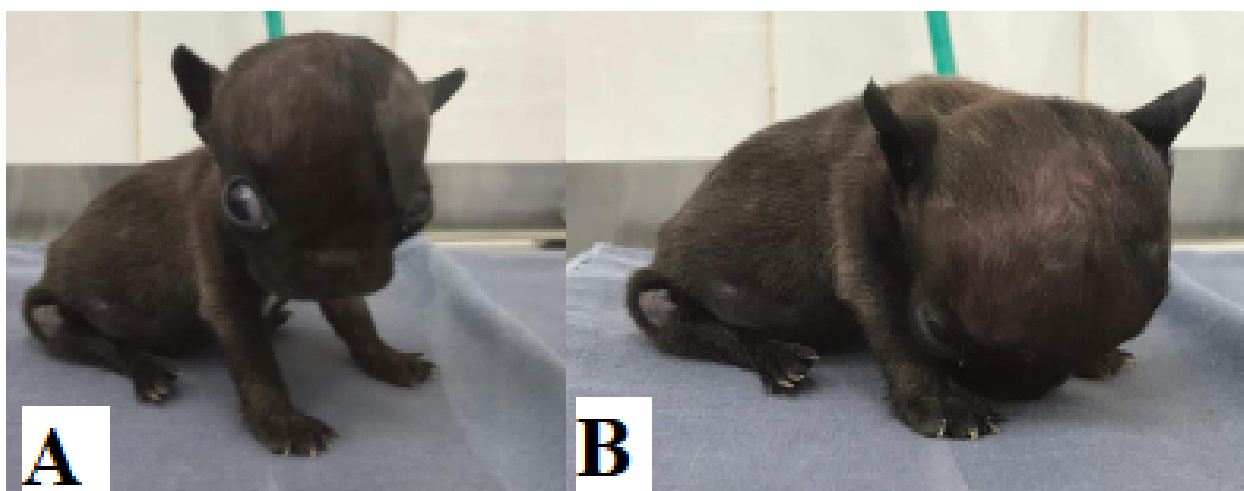


Figura 4: Filhote de Buldogue Francês apresentando Hidrocefalia. Em A, nota-se importante estrabismo. Em B, aumento exagerado do perímetro cefálico.

Fonte: Arquivo Pessoal

Essas afecções são resultado de um desbalanço entre a taxa de produção de fluido intersticial e a taxa de retorno desse fluido à circulação. Portanto, pode estar presentes em qualquer situação que acelere a taxa de transudação do espaço vascular ou de retorno (Apkon, 1995).

Anasarca ou síndrome da morsa já foi descrita em diversas espécies de mamíferos ao redor do mundo e há muitas décadas, incluindo bovinos, bubalinos, ovinos, coelhos e cães (Linde-Spiman e Mullin, 1972; Singh et al., 2019; Windsor et al., 2006; Prabakaran et al., 2016; Sachan et al., 2018; Selvaraju et al., 2018), sendo que a incidência é mais alta em pugs e buldogues ingleses e franceses (Cunto et al., 2014).

A causa ainda não é bem esclarecida, mas malformações cardíacas parecem ter um papel importante (Hopper et al., 2004), além do fator genético, uma vez que essa condição é frequentemente vista em cães braquicefálicos (Cunto et al., 2014). Além disso, em humanos são descritos fatores autoimunes, anormalidades cromossômicas, doenças infecciosas, malformações pulmonares e urogenitais e tumores (Bukowski e Saad, 2000).

O fator genético parece ter forte impacto nessa afecção, uma vez que a maioria dos relatos envolvem braquicefálicos extremos como buldogues ingleses, buldogues franceses e pugs (Hopper et al., 2004; Cunto et al., 2014; Murugan et al., 2021).

Sua importância clínica tanto em grandes quanto em pequenos animais se dá pela alta incidência de distocias devido a desproporção materno-fetal (Windsor et al., 2006; Cunto et al., 2014; Prabakaran et al., 2016; Selvaraju et al., 2018; Murugan et al., 2021).

Diferentemente do anasarca, no qual se nota acúmulo de líquido generalizado, a hidrocefalia se caracteriza pelo acúmulo anormal de líquido nos ventrículos cerebrais (Estey, 2016).

Durante a embriogênese, o fechamento do neuróporo dará origem a três vesículas primárias: prosencéfalo, mesencéfalo e rombencéfalo. O prosencéfalo dará origem ao telencéfalo e diencéfalo de onde posteriormente surgirão respectivamente os ventrículos laterais e o terceiro ventrículo, enquanto o mesencéfalo originará o aqueduto cerebral. Do rombencéfalo surgirão o metencéfalo e mielencéfalo que darão origem entre outras estruturas, ao quarto ventrículo (Moore e Persaud, 2008). A pia-máter vascular, juntamente com teto ependimário formam a tela coróide, que se invagina para

o quarto ventrículo formando o plexo coróide. Plexos semelhantes se formam sobre os outros ventrículos e estes são responsáveis pela secreção do líquido ventricular, que vai se tornar líquido (Moore e Persaud, 2008)

O fluxo normal do líquido se inicia nos ventrículos laterais e segue pelo forame interventricular até o terceiro ventrículo. A partir desse ponto, ele entra no aqueduto mesencefálico para emergir no quarto ventrículo. Do quarto ventrículo, o líquido sai pelas aberturas laterais para entrar no espaço subaracnóide onde será reabsorvido (Schmidt e Ondreka, 2019).

Normalmente o acúmulo é causado por interrupções no fluxo do líquido ou por dificuldade na reabsorção. Raramente se dá pelo excesso de produção (Estey, 2016)

Quando há interrupções no fluxo, a hidrocefalia é chamada de obstrutiva ou não comunicante e pode haver aumento parcial ou total dos ventrículos. Se a abertura do quarto ventrículo ou os espaços subaracnóides estão bloqueados todos os ventrículos ficam dilatados. Se há obstrução do aqueduto, apenas os ventrículos laterais e o terceiro ventrículo ficam dilatados. A obstrução de um forame interventricular pode levar a dilatação de apenas um ventrículo. Por outro lado, a hidrocefalia não-obstrutiva ou comunicante ocorre quando há dificuldade na reabsorção, causada por um mau funcionamento das vilosidades aracnóideas ou obliteração das cisternas subaracnóideas. (Moore e Persaud, 2008)

Raças pequenas e braquicefálicas frequentemente são diagnosticadas com hidrocefalia congênita, e entre as mais afetadas, mais uma vez vemos os bulldogues ingleses e franceses, pugs, boston terriers e chihuahuas (Schmidt e Ondreka, 2019).

Nessas raças, a capacidade craniana reduzida e malformações na junção craniovertebral são causas possíveis de hidrocefalia. O espaço craniano reduzido comprime as veias e dificulta a perfusão arterial (Schmidt e Ondreka, 2019).

Em ruminantes, infecções por vírus teratogênicos podem causar hidrocefalia congênita. Em equinos, infecções não são uma causa comum e o local de obstrução do fluxo de líquido frequentemente é indeterminado. Em aves e grandes felinos, a hidrocefalia normalmente é adquirida e ligada a deficiência de vitamina A (Schmidt e Ondreka, 2019).

Os sinais clínicos mais comuns são aumento do perímetro cefálico, estrabismo, fontanela persistente, atraso de desenvolvimento e crescimento. Embora possam ser

percebidos ao nascimento, é mais comum que se manifestem nos primeiros meses de vida (Estey, 2016).

O diagnóstico das hidropisias fetais pode ser feito por inspeção mas também com a ajuda de exames de imagem como Ultrassonografia e Tomografia Computadorizada (Cunto et al., 2014; Schmidt e Ondreka, 2019).

Em relação ao tratamento, a anasarca é uma afecção de alta mortalidade, mas atualmente estão surgindo relatos de tratamentos de sucesso envolvendo diuréticos e suporte (Cunto et al., 2014).

Para a Hidrocefalia, o tratamento conservativo envolve diuréticos, corticoides, inibidores da anidrase carbônica e omeprazol (Pelegrini et al., 2019; Schmidt e Ondreka, 2019). O intuito é diminuir a produção de líquido e facilitar a excreção. A opção cirúrgica consiste na colocação de uma derivação ventriculoperitoneal, mas esta apresenta algumas complicações, entre elas, super drenagem do líquido que pode levar a hematoma subdural, obstrução do cateter intraventricular e infecções (Schmidt e Ondreka, 2019).

### **2.3.3 Anencefalia**

Anencefalia é a ausência de parte ou de todo o cérebro e se origina de um defeito no fechamento do tubo neural (Hartridge et al., 1999; Zarzycki et al., 2020; Abebe et al., 2021). Como consequência do mau fechamento, o primórdio do encéfalo anterior é anormal e o desenvolvimento da calvária é defeituoso deixando parte do encéfalo exposto. Por causa da alteração na estrutura e na vascularização, o tecido nervoso sofre degeneração (Moore e Persaud, 2008). A causa ainda é desconhecida, no entanto, a interação de fatores genéticos e ambientais parece ser a mais provável (Abebe et al., 2021). Acredita-se que a deficiência de ácido fólico tenha um papel importante no aparecimento das malformações disráficas do sistema nervoso, tanto em anencefalia, quanto em espinha bífida e fendas orofaciais (Hartridge et al., 1999; Finnel et al., 2021).

Nos últimos anos, cresceram os relatos dessa malformação em cães de diversas raças (Huisinga et al., 2010; Antonov, 2019; Nonato et al., 2019; Ortega-Pacheco et al., 2020; Cerqueira da Silva et al., 2020). Não há trabalhos em medicina veterinária que apontem predisposição racial para essa afecção.

Na maioria dos casos relatados, a malformação aparece associada a fenda palatina e aplasia de pálpebra (Huisinga et al., 2010; Antonov, 2019; Nonato et al., 2019) (Figura 5), condição considerada por alguns autores como fenda palatina sindrômica (Dixon et al., 2011, Wolf et al., 2014).

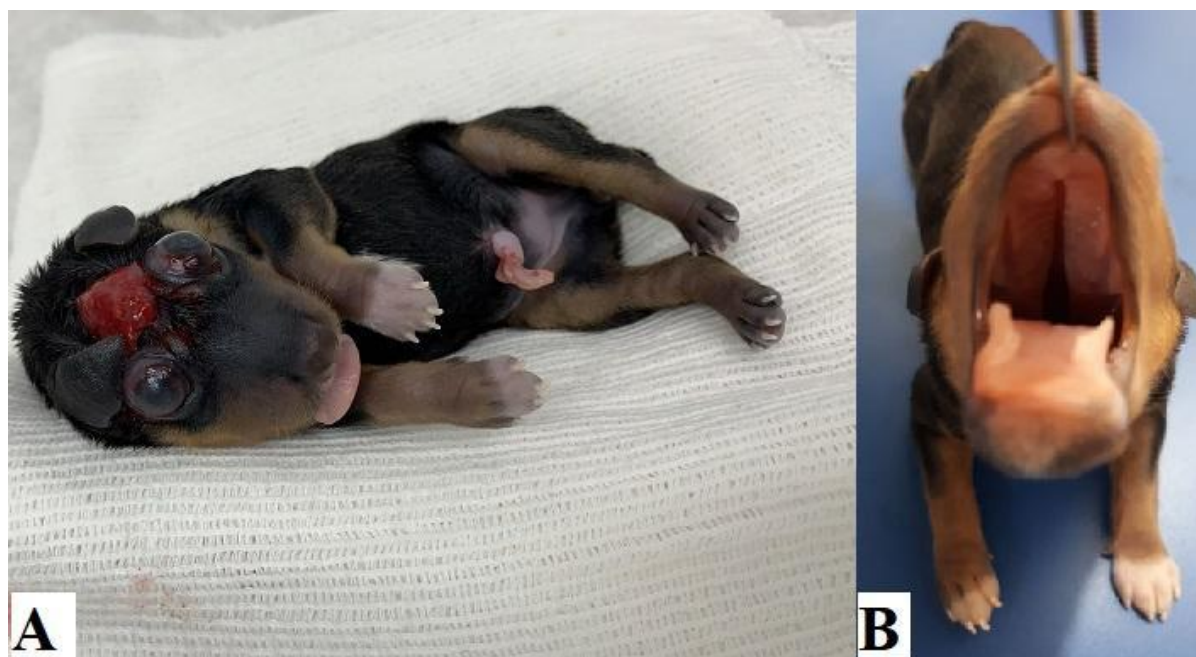


Figura 5: Neonato Anencéfalo sem raça definida (SRD). Em A, nota-se ausência da calota craniana expondo o tecido cerebral e aplasia de pálpebras. Em B, Fenda Palatina acometendo palato primário e secundário

Fonte: Arquivo Pessoal

Em humanos, o diagnóstico pode ser feito no primeiro terço da gestação, por ultrassonografia (Bijok et al., 2022). Em cães, a maioria dos relatos não descreve diagnóstico intrauterino precoce.

Embora quase todos os filhotes anencéfalos sejam natimortos, eventualmente alguns nascem vivos com um pequeno e subdesenvolvido cérebro. Nesses casos, o filhote anencéfalo apresenta algumas funções de tronco cerebral como respirar e alguns reflexos como o de sucção (Abebe et al., 2021) e vem a óbito em até 48 horas conforme o relatado por Nonato et al. (2019) e Cerqueira da Silva et al. (2020)

Anencefalia não tem tratamento, portanto é considerada uma forma letal de defeito do tubo neural (Abebe et al., 2021).

### 2.3.4 Disrafias abdominais

Gastrosquise (Figura 6) é um defeito abdominal paraumbilical, normalmente próximo à linha média e associado à hérnia umbilical sem a presença de peritônio (Ortega-Pacheco et al., 2019; Ferreira et al., 2021).



Figura 6: Filhote Natimorto de buldogue francês. Nota-se exposição de parte do intestino e do fígado na região umbilical.

Fonte: Arquivo Pessoal

Sua etiologia não está bem esclarecida, mas algumas teorias sugerem que a origem seja um defeito na involução da artéria umbilical direita ou do músculo onfalomesentérico. Essa hipótese se sustenta pela alta relação dessa afecção com atresias intestinais, que normalmente tem origem isquêmica (Christison-Lagay et al., 2011).

Onfalocele, por sua vez, é uma abertura umbilical que se apresenta recoberta por um saco peritoneal e normalmente está associada a outras malformações (Christison-Lagay et al., 2011). No período embrionário, o intestino primitivo está fechado pelas membranas bucofaríngea e cloacal. Esse intestino primitivo é dividido em intestino anterior, médio e posterior. O intestino médio dará origem ao intestino delgado, ceco, apêndice e parte do colo transversal e parte do seu desenvolvimento ocorre fora da

cavidade abdominal, formando uma hérnia fisiológica que posteriormente se reduzirá, retornando as vísceras para a cavidade. (Moore e Persaud, 2008). Esta malformação ocorre quando há falha no retorno das vísceras para a cavidade abdominal (Christison-Lagay et al., 2011).

Embora sejam achados comuns durante cesarianas, há poucos trabalhos disponíveis sobre essas afecções em cães, logo, é impossível determinar a incidência exata nesta espécie. A informação disponível em literatura restringe-se a poucos relatos de casos (Ortega-Pacheco et al., 2019). Pereira et al. (2017) reportaram incidência de 0,24% de onfalocele e 0,26% de gastrosquise em cães, mas não há trabalhos que apontem predisposição racial para essas afecções.

Kaplan et al. (2018) descreveram malformações múltiplas em uma ninhada de golden retriever, incluindo gastrosquise após uso de doxiciclina, tramadol e prednisona, o que indica que esse tipo de malformação pode ser induzido por agentes teratogênicos.

Em humanos, essas malformações são bem documentadas e a correção cirúrgica é feita com frequência (Christison-Lagay et al., 2011). Em cães, há poucos relatos de casos disponíveis na literatura e frequentemente devido à dificuldade do manejo neonatal e do desconhecimento dos profissionais acerca de seu tratamento, os filhotes são eutanasiados (França Silva et al., 2021).

Em humanos, o tratamento da Gastrosquise é cirúrgico e consiste em realocar as vísceras na cavidade e realizar a celiorrafia da musculatura e da pele. É preconizada a avaliação do intestino para presença de atresias e oclusões (Christison-Lagay et al., 2011). Para onfalocele, a correção consiste em excisão e inversão do saco peritoneal e posterior fechamento da fáscia muscular e pele. A urgência da cirurgia depende da condição do paciente, mas normalmente se preconiza que seja feita imediatamente em casos de gastrosquise e o mais cedo possível para onfalocele. O prognóstico é bom em ambos os casos e há poucos relatos de complicações (Christison-Lagay et al., 2011).

Novamente, na medicina veterinária faltam relatos acerca do tratamento e manejo dessas malformações.

### **2.3.5 Malformações vertebrais**

Malformações congênitas vertebrais (MCV) são comuns em braquicefálicos de “cauda parafusada” e podem ser associadas a déficits neurológicos. Sua etiologia

parece ser genética tendo predisposição as raças buldogue inglês, buldogue francês, boston terrier e pugs (Dewey et al., 2016; Brocal et al., 2018; Rohdin et al., 2018). Estudo de Rohdin et al. (2018), descreveu prevalência de 96% de malformações vertebrais em Pugs independentemente de manifestações clínicas. Embora muitos cães sejam assintomáticos, essas afecções podem ser associadas a déficits neurológicos e favorecer o desenvolvimento de mielopatias ou outras patologias de relevância clínica (Bertram et al., 2018; Brocal et al., 2018; Rohdin et al., 2018).

MCVs podem estar associadas a defeitos no tubo neural durante a embriogênese. Defeitos de segmentação podem ocorrer secundariamente. Entre as mais comuns estão: vértebra em bloco, vértebra lombo sacra de transição, hemivértebra e espinha bífida (Figura 7) (Westworth e Sturges, 2010; Bertram et al., 2018; Rohdin et al., 2018), as últimas duas tendo sido registradas neste estudo retrospectivo.



Figura 7: Filhote de buldogue francês apresentando espinha bífida aberta. Nota-se abertura na pele acometendo parte da coluna torácica.

Fonte: Arquivo SORA (Serviço de Obstetrícia e Reprodução Animal)

Em relação à incidência em braquicefálicos, pugs apresentam mais frequentemente vértebra lombo sacra de transição e menos frequentemente hemivértebra quando comparados com buldogues ingleses e franceses (Bertram et al., 2018). Segundo Mansour et al. (2018), isso se deve ao fato de que, embora pugs sejam classificados como raça de “cauda parafusada” devido ao aspecto retorcido de sua

cauda, suas vértebras caudais são completas e não apresentam malformações. Curiosamente, embora a incidência de hemivértebra seja maior em buldogues franceses, pugs acometidos apresentam sintomas clínicos com maior frequência, sendo os buldogues frequentemente assintomáticos (Ryan et al., 2017).

Por definição, hemivértebra são segmentos incompletos da coluna vertebral resultantes de anormalidades no processo de desenvolvimento do corpo vertebral. Se origina a partir de uma falha na formação vertebral em um lado da coluna, produzindo uma cunha de osso (Johal et al., 2016).

Na embriogênese, ao redor da notocorda, se formam agrupamentos de células mesenquimais que se localizam nas regiões cranial e caudal de onde posteriormente se formarão os corpos das vértebras. A notocorda se degenera enquanto esses agrupamentos de células se encontram, passando primeiro por um estágio cartilaginoso e após, por um estágio ósseo. Quando um desses centros de formação de cartilagem não se forma, não há formação de metade da vértebra (Moore e Persaud, 2008). As manifestações mais comuns são lateralmente nas porções lombar e torácica da coluna, podendo ocorrer também posteriormente. Esse segmento de vértebra pode alterar a curvatura normal da coluna, levando ao aparecimento de cifose ou escoliose (Johal et al., 2016).

Embora esse termo seja muito usado na prática clínica, alguns autores defendem que não seja a mais correta descrição para a maioria das malformações vertebrais. Para Dewey et al. (2015) a hemivértebra verdadeira é aquela na qual metade da vértebra (o centro e o arco neural) apresentam uma falha na formação, levando a escoliose em vez de cifose.

Os sinais neurológicos desta disfunção são consistentes com a localização da malformação, assumindo que esta seja a causa das mielopatias observadas. É de concordância entre autores que o clínico deve estar ciente de que esses podem ser achados incidentais e que nem sempre vão exigir tratamento (Dewey et al., 2016; Bertram et al., 2018).

O diagnóstico de muitas deformidades vertebrais pode ser feito através de radiografias em projeções ortogonais. No entanto, a tomografia computadorizada ou ressonância magnética são necessárias para identificar o grau de envolvimento da medula (Westworth e Sturges, 2010).

Bulldogues franceses, ingleses e boston terriers compartilham muitas semelhanças morfológicas e predisposição a doenças, incluindo a conformação braquicefálica do crânio, olhos saltados e baixa estatura. Também apresentam um tipo de malformação vertebral que resulta na chamada “cauda parafusada” (Mansour et al., 2018). Bulldogues franceses tem maior predisposição a hemivértebras e a malformação está fortemente associada a esse formato de cauda (Ryan et al., 2017; Bertram et al., 2018).

Estudo de Schlensker e Distl (2016) aponta um componente hereditário para o aparecimento de hemivértebra em bulldogues franceses. Devido à alta prevalência dessa condição, estima-se que a herdabilidade seja muito alta. De fato, Mansour et al. (2018) descreveram uma mutação no gene DVL2 que leva a malformações esqueléticas quando em homozigose e associaram a mutação a braquicefálicos de cauda parafusada.

Schlensker e Distl (2016) apontam ainda que é possível reduzir os danos, estimulando a reprodução dos animais não afetados (de cauda normal) mas atentam para o alto grau de Inbreeding gerado, já que o número de animais não acometidos é muito pequeno.

Espinha bífida se refere a um grupo de defeitos congênitos caracterizados pela falha na fusão dos arcos vertebrais com ou sem protrusão ou displasia da medula espinhal ou suas membranas (Song et al., 2015; Wilson et al., 1979). É subdividida em espinha bífida aberta (também conhecida como espinha bífida cística ou manifesta - quando há presença de meningocele, mielocle ou meningomielocle) ou oculta quando não há protrusão de medula ou membranas (Wilson et al., 1979).

Se na hemivértebra a falha na união dos centros vertebrais leva a não formação de parte da vértebra, na espinha bífida ocorre um defeito no fechamento do tubo neural. Durante a neurulação, a placa neural originada do ectoderma se espessa e se eleva formando pregas neurais, que se fecharão em vários pontos como um zíper, formando o tubo neural. Dependendo do ponto da falha, ocorrem defeitos como a espinha bífida aberta (Moore e Persaud, 2008), relatada neste estudo.

Anormalidades como espinha bífida oculta podem ser acidentalmente encontradas em radiografias. Podem ser notadas mudanças na cor do pêlo e pele associadas a defeitos na linha dorsal como mudanças no sentido do pelo, depressões

visíveis na linha da coluna onde o neuroectoderma falhou em se dividir da ectoderme e lesões cutâneas associadas a drenagem de líquido pela pele (Song et al., 2015).

A real incidência de espinha bífida em cães é desconhecida, mas autores sugerem algo próximo a 0.006% (Wilson et al., 1979). Os referidos autores descreveram a afecção em 5 filhotes, sendo 4 buldogues ingleses que apresentaram paraplegia, incontinência fecal e urinária, além de falha na pelagem e cavitação palpável na região dorsal dos processos espinhosos na junção lombossacra. Segundo os autores, na época buldogues não eram muito populares, o que já sugeria alta incidência na raça. Dados recuperados dos registros do Hospital indicam que um terço dos casos de espinha bífida atendidos foram em buldogues ingleses (Wilson et al., 1979).

Embora a raça pareça bastante predisposta, há relatos na literatura da afecção em outras raças como samoieda, pastor alemão e SRD (Furieux et al., 1973; Mattos Junior et al., 2007; Song et al., 2014).

### **2.3.6 Displasia renal**

Displasia renal é uma doença congênita caracterizada pelo desenvolvimento desorganizado do parênquima renal devido à uma diferenciação anormal do tecido e que pode ser uni ou bilateral (Hope e Karlstan, 2000; Tusa e Levy, 2022).

Durante o período embrionário, a partir do mesoderma, se formam, entre outras estruturas, os rins e ureteres. A princípio, na região do pescoço do embrião, encontram-se estruturas bilaterais transitórias e não funcionais representadas por agrupamentos de células e estruturas tubulares conhecidas por pronefro. Os ductos pronéfricos migram em direção à cloaca e o pronefro rudimentar degenera, deixando apenas os ductos pronéfricos. Num segundo momento, surgem os mesonefros, estruturas grandes e alongadas que funcionam como rins provisórios no primeiro trimestre da gestação e darão origem posteriormente aos ductos eferentes dos testículos nos machos. Por fim, o metanefro ou rim fetal começa a se desenvolver e se torna funcional a partir do segundo trimestre, até o final da gestação (Moore e Persaud, 2008)

Essa malformação tem sido descrita em diversas raças como golden retrievers, boxers, shih tzu, beagles e cavalier king charles spaniel (Kerlin e Winkle, 1995; Hope e Karlstan, 2000; Ohara et al., 2001; Bruder et al., 2010; Tusa e Levy, 2022). No entanto, a causa, patogenia, e tipo de herança genética ainda carecem de elucidação (Bruder et

al., 2010). Um estudo conduzido em cães da raça shih tzu sugeriu que a displasia renal nessa raça pode seguir um padrão de herança autossômica recessiva simples (Hoppe et al., 1990).

Na ultrassonografia, é possível observar uma superfície irregular e a porção medular do rim diminuída em tamanho em relação aos rins normais (Hope e Karlstan, 2000), no entanto, o diagnóstico definitivo deve ser confirmado por exame histopatológico (Figura 8). Os achados incluem assincronia na diferenciação dos néfrons, o que significa imaturidade dos glomérulos e/ ou túbulos em um rim maduro. Néfrons fetais são o achado mais comum em casos de displasia renal. Em geral, estão presentes em segmentos que se estendem da superfície subcapsular até a junção corticomedular e estão associados a vários graus de fibrose intersticial. Além disso, podem ser encontradas lesões compensatórias como hiperplasia glomerular e também lesões inflamatórias e degenerativas (Picut e Lewis, 1987).

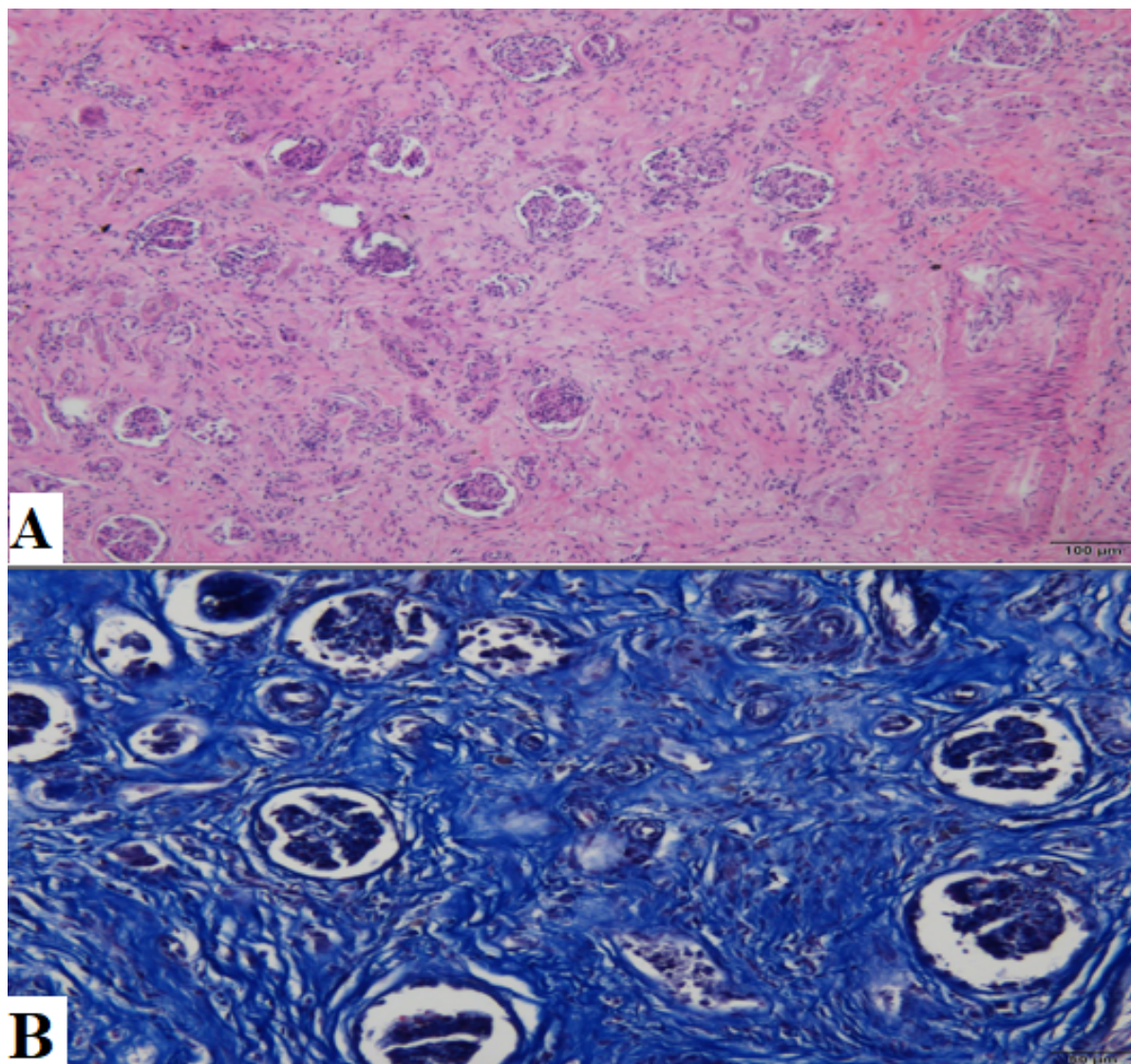


Figura 8: Exame histopatológico de filhote de pequinês com displasia renal. Em A, nota-se fibrose intersticial acentuada, redução do número de glomérulos, coloração Hematoxilina e Eosina. Em B, o mesmo aspecto em coloração Tricrômico de Masson (Bar = 100µm)

Embora sejam bem menos comuns do que doenças renais adquiridas, doenças congênitas também causam falência renal em cães. Quando unilateral, a afecção é compatível com a vida se o outro rim for normal, mas se ambos os rins são afetados, o quadro eventualmente levará à falência renal (Bruder et al., 2010).

Os sinais clínicos são de doença renal crônica: poliúria e polidipsia, hiperestenúria ou isostenúria, azotemia, vômito e diarreia, letargia, depressão e desidratação (Kerlin e Winkle, 1995; Hope e Karlstan, 2000). Na maioria dos casos

relatados, os pacientes vieram a óbito devido à falência renal (Ohara et al., 2001; Bruder et al., 2010; Tusa e Levy, 2022), a qual pode ocorrer de 8 semanas a 10 anos, embora mais comumente ocorra entre 4 e 24 meses de vida (Hope e Karlstan, 2000).

### **2.3.7 Displasia de mitral**

Displasia de mitral é uma das doenças congênitas cardíacas mais comuns (Garncarz et al., 2017; Brambilla et al., 2020). Essa denominação inclui inúmeras malformações do aparelho valvar, como: encurtamento, arredondamento, separação incompleta dos folhetos valvares, encurtamento, espessamento ou fusão das cordas tendíneas, inserção direta do músculo papilar ao folheto e mau posicionamento do músculo papilar, causando desalinhamento das cordas tendíneas. A insuficiência valvar causa uma sobrecarga volumétrica do átrio e ventrículo esquerdo, o que leva ao seu alargamento ao longo do tempo (Pugliese et al., 2021).

Congestão venosa e edema pulmonar são condições frequentemente associadas a animais com displasia de mitral moderada a grave (Lucina et al., 2020). O diagnóstico é feito aliando ausculta, radiografia torácica e ecocardiograma. Choi et al. (2014) descreveram os seguintes achados em um golden retriever: na radiografia, cardiomegalia generalizada causando elevação da traqueia; na ecocardiografia, adelgaçamento da válvula mitral e dilatação severa do átrio e ventrículo esquerdo e dilatação do átrio direito, cordas tendíneas do ventrículo direito anormalmente delgadas. Movimentos anormais da válvula e na fase sistólica, os folhetos da mitral não se fechavam totalmente. O modo Doppler confirmou influxo mitral para o ventrículo esquerdo durante a diástole e regurgitação para o átrio esquerdo durante a sístole.

Cães sintomáticos ou que apresentam murmúrio cardíaco na auscultação, geralmente são diagnosticados antes de um ano de idade, portanto, a apresentação clínica e exame físico podem afetar diretamente a idade na qual a malformação cardíaca é diagnosticada (Lucina et al., 2020).

Raças de porte grande tem maior incidência, dentre as quais se destacam bull terrier, labrador, american staffordshire (Brambilla et al., 2020), além de golden retriever, pastor alemão, bull terrier miniatura, weimaraners e dogue alemão (Garncarz et al., 2017; Pugliese et al., 2021).

Para diminuir a incidência de doenças cardíacas na população de cães como um todo, o diagnóstico precoce dos cães acometidos pode orientar o programa reprodutivo, de forma que não se usem estes animais para a reprodução (Brambilla et al., 2020).

### **2.3.8 Malformações em sistema anogenital**

Atresia anal (Figura 9) é uma malformação congênita causada pela falha da dobra uroretal em se separar da cloaca primitiva ou da abertura da membrana anal (Sundaram et al., 2020). Quatro tipos de atresia são reportadas, incluindo estenose anal (Tipo I), ânus imperfurado (Tipo II), reto terminando em fundo cego (Tipo III) ou aplasia segmentar do intestino (Tipo IV) (Vianna e Tobias, 2005). Os tipos II e III frequentemente se apresentam associados à fístula retouretral (Louw e Schouwenburg, 1982; Rahal et al., 2007; Sundaram et al., 2020).

Durante o período embrionário, o sistema digestório rudimentar é um tubo único aberto na região cranial (onde se formará a boca) e na região caudal (onde se formará o ânus). A porção terminal do intestino posterior é uma camada revestida por endoderma da cloaca que está em contato com o ectoderma do proctodeu formando uma cloaca. A cloaca é septada por uma porção de mesênquima que a separa em duas partes, sendo uma parte o final do sistema digestivo e outra parte do seio urogenital. Quando essa septação não ocorre corretamente, nota-se a agenesia do anus com eventual fístula retouretral. (Moore e Persaud, 2008)



Figura 9: Filhote de Buldogue Frances Apresentando Atresia anal tipo II (Ânus Imperfurado)

Fonte: Arquivo Pessoal

Segundo Vianna e Tobias (2005), as raças mais acometidas são spitz finlandês, boston terrier, maltes, chow chow, braco alemão de pelo curto, poodle toy e schnauzer, mas na literatura há relatos em doberman (Louw e Schouwenburg, 1982), american pit bull (Mahler e Williams, 20005), cocker spaniel (Sundaram et al., 2020), entre outros.

Os sinais clínicos de atresia anal geralmente começam dentro de algumas semanas após o nascimento e incluem constipação e tenesmo, inchaço perineal ou protrusão da membrana anal devido ao acúmulo de mecônio e fezes no reto, inquietação e posição das costas arqueadas. Aumento abdominal e ausência de defecação também são achados comumente reportados. Se a obstrução é crônica, vômitos e desidratação podem se desenvolver (Vianna e Tobias, 2005). Outros autores relatam ainda diarreia, parorexia e disquesia em atresia tipo I (Soerensen et al., 2021).

O diagnóstico pode ser feito por inspeção, observando a ausência da abertura do ânus, embora o mais indicado seja a realização de um exame radiográfico contrastado para definir a extensão e local da lesão, além de definir a distensão do cólon. Essa condição pode levar a hipomotilidade, que exige intervenção específica, assim como

descrito por Louw e Schouwenburg (1982), Sundaram et al. (2020) e Vianna e Tobias (2005).

O tratamento é cirúrgico em todos os casos, mas deve-se observar a presença de outras malformações concomitantes para a tomada de decisão.

Hipospadia (Figura 10) é uma malformação uretral observada em machos na qual a uretra não termina normalmente na glândula peniana.



Figura 10: Buldogue francês apresentando hipospádia. Nota-se abertura da uretra em região pré escrotal e hipoplasia de pênis.

Fonte: Arquivo Pessoal

A causa envolve fatores genéticos e ambientais e a gravidade depende da localização da abertura uretral, a qual pode estar localizada no corpo do pênis ou na região perineal (Switonski et al., 2018).

Brevemente, no início do desenvolvimento, embriões masculinos e femininos têm genitálias externas semelhantes. O mesênquima em proliferação produz um tubérculo genital na extremidade cranial da membrana cloacal, que se alonga para formar o falo primordial. A medida que o falo cresce estimulado pela testosterona produzida pelos testículos do feto, as pregas urogenitais formam as paredes laterais do sulco uretral na superfície ventral do pênis e se fundem uma com a outra para formar a uretra esponjosa. O ectoderma da superfície se funde no plano mediano do pênis formando a rafe peniana, e envolvendo a uretra esponjosa dentro do pênis. Na extremidade da glândula, uma invaginação do ectoderma forma um cordão ectodérmico que cresce em direção à

raiz do pênis para se unir a uretra esponjosa. A falha na canalização do cordão ectodérmico na glândula e/ou falha na fusão das pregas urogenitais leva a formação inadequada da uretra peniana (Moore e Persaud, 2008)

Outros relatos descrevem malformações associadas a hipospádia como criptorquidismo, aplasia ou hipoplasia de pênis, bolsa escrotal bipartida, agenesia de testículos, hermafroditismo e atresia anal (Adelsberger, e Smeak, 2009; Jurka et al., 2009; Bae et al., 2018).

Na literatura, a hipospádia aparece como uma malformação pouco frequente. Swintonski et al. (2018) reportaram incidência de 0,05% dessa afecção em cães, sendo que a raça de maior prevalência foi o pastor alemão. Em humanos, a alta herdabilidade dessa malformação indica forte caráter hereditário (Bouty et al., 2015), mas em cães, estudos voltados para a genética da afecção são escassos.

O diagnóstico é feito por inspeção e o tratamento depende da manifestação da malformação. Não é necessário tratamento para animais que não apresentam sintomas clínicos (Jurka et al., 2009).

### **2.3.9 Malformações em membros**

As malformações em membros abrangem desde a ausência de parte da estrutura do membro até sua ausência total. A ausência de partes do membro já foi reportada em diversas espécies, incluindo os cães (Macri et al., 2010; Macri et al., 2014; Macri et al., 2017), embora existam poucos relatos de amelia (ausência total do membro) (Figura 11) nessa espécie (Barrios et al., 2014; Ortega-Pacheco et al., 2020).



Figura 11: Filhote de buldogue francês apresentando amelia. Nota-se a ausência total do membro torácico direito.

Fonte: Arquivo Pessoal

O desenvolvimento dos membros se inicia a partir de células mesenquimais no mesoderma lateral. Os brotos dos membros surgem como pequenas elevações das paredes ventrolaterais do corpo e se alongam pela proliferação do mesênquima. A interrupção no desenvolvimento do broto do membro logo no início leva a ausência total do membro. (Moore e Persaud, 2008)

Em humanos, estudos relacionam a presença de amelia a outras malformações como anencefalia, fenda labial, disrafias abdominais (onfalocele) e defeitos diafragmáticos (Martínez-Frías et al., 1997). Infelizmente há poucos relatos disponíveis em cães e nenhum estudo epidemiológico a respeito.

As causas podem ser genéticas, porém em humanos a amelia tem sido fortemente associada a teratógenos, tal como a talidomida (Martínez-Frías et al., 1997).

O diagnóstico é feito durante o exame físico, mas a malformação é melhor caracterizada com a ajuda de radiografias em plano ortogonal. O prognóstico depende do grau da malformação, grau de compressão neurológica e grau e progressão das alterações secundárias (Kerrigan e Robinson, 2016).

A síndrome do cão nadador ou hipoplasia miofibrilar é uma afecção de causa desconhecida que se caracteriza pela incapacidade do filhote de se manter em pé. Os membros se mantêm esticados lateralmente, como se o filhote estivesse nadando (Yardimci et al., 2010; Nganvongpanit e Yano, 2013; Tomihari et al., 2022). Ao nascimento os filhotes parecem normais e os sinais clínicos começam a aparecer entre a terceira e quarta semana, quando estes começam a se movimentar com mais vigor, podendo afetar membros torácicos e/ou pélvicos (Yardimci et al., 2010; Nganvongpanit e Yano, 2013).

A afecção tem sido reportada em diversas espécies como cães, gatos e coelhos e frequentemente associada a pectus excavatum (Verhoeven et al., 2006; Yardimci et al., 2010; Nganvongpanit e Yano, 2013; Mann et al., 2019; Tomihari et al., 2022). Entre as possíveis causas, destacam-se fatores nutricionais, neurológicos, hereditários e ortopédicos, além de forte fator genético: as raças mais predispostas estão o golden retriever, husky siberiano e labrador retriever além de buldogue inglês, buldogue francês e pequinês (Nganvongpanit e Yano, 2013; Tomihari et al., 2022).

O tratamento consiste na aplicação de bandagens e fisioterapia e o prognóstico geralmente é favorável (Verhoeven et al., 2006; Yardimci et al., 2010; Yaygingul e Tuna, 2021).

### **3 Hipótese**

A partir do exposto, a hipótese levantada neste estudo é de que cães braquicefálicos apresentem maior probabilidade de apresentar malformações em relação às raças de outras conformações, devido ao alto grau de homozigose ocasionado pelo Inbreeding histórico.

#### **4 Objetivo**

O objetivo deste estudo foi identificar entre os casos atendidos no Hospital Veterinário nos últimos anos, os principais tipos de malformações apresentadas por cães braquicefálicos, bem como sua frequência, e compará-la ao de outras raças puras e mestiças.

## REFERÊNCIAS

- Abebe M, Afework M, Emamu B, Teshome D (2021) Risk Factors of Anencephaly: A Case–Control Study in Dessie Town, North East Ethiopia. **Pediatric Health, Medicine and Therapeutics** 12:499–506.
- Antonov A, (2019) Dysmorphism in a Pomeranian Foetus - A Case Report. **Bulgarian Journal of Veterinary Medicine** 22(1):135–139
- Apkon M (1995) Pathophysiology of hydrops fetalis. **Seminars in Perinatology** (6):437–46.
- Bannasch D, Famula T, et al (2021) The effect of inbreeding, body size and morphology on health in dog breeds. **Canine Medicine and Genetics**. 8(1):1-9
- Barrios N, Gómez M, Mieres M, Vera F, Alvial G (2014) Spinal dermoid sinus in a Dachshund with vertebral and thoracic limb malformations. **BMC Veterinary Research**. 10(1):1-7
- Batista M, Moreno C et al. (2014) Neonatal viability evaluation by Apgar score in puppies delivered by cesarean section in two brachycephalic breeds (English and French bulldog). **Animal Reproduction Science** 146(3-4), 218–26.
- Bertram S, ter Haar G, Decker S (2019) Congenital malformations of the lumbosacral vertebral column are common in neurologically normal French Bulldogs, English Bulldogs, and Pugs, with breed-specific differences. **Veterinary Radiology & Ultrasound** 60(4):400–8.
- Bijok J, Dąbkowska S, Kucińska-Chahwan A, Massalska D, Nowakowska B, Gawlik-Zawiślak S, et al. (2022) Prenatal diagnosis of acrania/exencephaly/anencephaly sequence (AEAS): additional structural and genetic anomalies. **Archives of Gynecology and Obstetrics** 1-7
- Bosse M, Megens H, Derks MFL, de Cara ÁMR, Groenen MAM (2018) Deleterious alleles in the context of domestication, inbreeding, and selection **Evolutionary Applications** 12(1):6–17.
- Brambilla PG, Polli M, Pradelli D, Papa M, Rizzi R, Bagardi M, et al. (2020) Epidemiological study of congenital heart diseases in dogs: Prevalence, popularity, and volatility throughout twenty years of clinical practice. **PLOS ONE** 15(7):e0230160. 1-17
- Brocal J, De Decker S, et al. (2018) C7 vertebra homeotic transformation in domestic dogs - are Pug dogs breaking mammalian evolutionary constraints? **Journal of Anatomy** 233(2):255–65.
- Bruder MC, Shoieb AM, Shirai N, Boucher GG, Brodie TA (2010) Renal Dysplasia in Beagle Dogs. **Toxicologic Pathology** 38(7):1051–7

Bukowski R, Saade GR (2000) Hydrops Fetalis. **Clinics in Perinatology** (4):1007–31

Calboli FCF, Sampson J, Fretwell N, Balding DJ (2008) Population Structure and Inbreeding From Pedigree Analysis of Purebred Dogs. **Genetics** 179(1):593–601.

CBKC Confederação Brasileira de Cinofilia (2011) Padrão Oficial da raça Bulldog CBKC. FCI - St. No 149 1-8

Cerqueira da Silva LM, Piúma Gonçalves H, Dos Santos TC, De Castro CC, Fernandes CG, Grecco FB, et al. (2020) Meroanencephaly in an English Pointer Neonate. **Acta Scientiae Veterinariae** 48(1): 517 1-5

Charmode S, Huchechesha K (2018) Consanguinity and risk of Congenital Defects. A Systematic Review. **Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences**. 7:3552-3559.

Choi S-Y (2014) Echocardiographic Diagnosis of Mitral Valve Dysplasia Concurrent with Mitral Stenosis and Tricuspid Valve Dysplasia in a Dog. **Journal of Veterinary Clinics**.32(1):101-104

Christison-Lagay ER, Kelleher CM, Langer JC (2011) Neonatal abdominal wall defects. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine** (3):164–72.

Conze T, Ritz I, Hospes R, Wehrend A (2018) Management of Cleft Palate in Puppies Using A Temporary Prosthesis: A Report of Three Cases **Veterinary Sciences** 5(3):61.

Cunto M, Zambelli D, Castagnetti C, Linta N, Bini C (2015) Diagnosis and treatment of foetal anasarca in two English Bulldog puppies. **Pak Vet J** 35(2): 251-253

Darwin C (1868) The variation of animals and plants under domestication. D. Appleton, New York p.760

Dewey CW, Davies E, Bouma JL (2016) Kyphosis and Kyphoscoliosis Associated with Congenital Malformations of the Thoracic Vertebral Bodies in Dogs. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice** 46(2):295–306

Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC (2011) Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. **Nature reviews Genetics** 12(3):167–78.

Domosławska A, Jurczak A, Janowski T (2013) Oral folic acid supplementation decreases palate and/or lip cleft occurrence in Pug and Chihuahua puppies and elevates folic acid blood levels in pregnant bitches. **Pol J Vet Sci**.16(1):33-7

Elwood JM, Colquhoun TA (1997) Observations on the prevention of cleft palate in dogs by folic acid and potential relevance to humans. **New Zealand Veterinary Journal** 45(6): 254-256

England GCW, Angelika Von Heimendahl, Small B. BSAVA manual of canine and feline reproduction and neonatology. Quedgeley, Gloucester England: British Small Animal Veterinary Association; 2010.

Estey CM (2016) Congenital Hydrocephalus. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice** 1;46(2):217–29.

Federation of European Companion Animal Veterinary Associations, Federation of Veterinarians of Europe (FVE) (2018) Position Paper on breeding healthy dogs: the effect of selective breeding on the health and welfare of dogs ‘Health and welfare should go before looks, vets urge’. 1-1. Available from:

[http://www.evssar.org/wp-content/uploads/2018/08/2018\\_06\\_Extreme\\_breeding\\_adopted.pdf](http://www.evssar.org/wp-content/uploads/2018/08/2018_06_Extreme_breeding_adopted.pdf)

Felska-Błaszczuk L, Seremak B, (2021) Negative Health Changes In Brachycephalic Dogs Resulting From Breeding Pressure – A Review. **Rocz. Nauk. Zoot** 48(1):15–28

Ferreira RG, Mendonça CR, Gonçalves Ramos LL, de Abreu Tacon FS, Naves do Amaral W, Ruano R (2021) Gastroschisis: a systematic review of diagnosis, prognosis and treatment. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine** 1–14.

Fiani N, Verstraete FJM, Arzi B (2016) Reconstruction of Congenital Nose, Cleft Primary Palate, and Lip Disorders. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice** (4):663–75.

Freiberger K, Hemker S, McAnally R, King R, Meyers-Wallen VN, Schutte BC, Fyfe JC (2021) Secondary Palate Development in the Dog (*Canis lupus familiaris*) **The Cleft Palate-Craniofacial Journal** 58(2):230-236

French Bulldogs Set To Overtake Labradors As UK's Most Popular Dog Breed [Internet]. [www.thekennelclub.org.uk](http://www.thekennelclub.org.uk). Available from:

<https://www.thekennelclub.org.uk/media-centre/2017/february/french-bulldogs-set-to-over-take-labradors-as-uk-s-most-popular-dog-breed/>

Furneaux RW, Doige CE, Kaye MM (1973) Syringomyelia and Spina Bifida Occulta in a Samoyed Dog. **CAN. VET. JOUR.** 14(12):317-321

Fyfe JC, Mahmood A, Hix J, Stanley BJ, Schutte BC (2021) Non-Syndromic Cleft Palate and Transverse Limb Deficiency Segregating in a Family of Dogs. **Research Square** 1-19

Garncarz, M, Parzeniecka-Jaworska M, Szaluś-Jordanow OLGA (2017) Congenital heart defects in dogs: A retrospective study of 301 dogs. **Med Weter** 73.10: 651-6.

Gill MA (2001) **Perinatal and Late Neonatal Mortality in the Dog**. 190f. Tese (Doctor in Philosophy) - University of Sydney

Hartridge T, Illing HM, Sandy JR (1999) The Role of Folic Acid in Oral Clefting. **British Journal of Orthodontics** 26(2):115–20.

Hoppe A, Karlstam E (2000) Renal dysplasia in boxers and Finnish harriers. **Journal of Small Animal Practice** 41(9):422–6.

Hoppe A, Swenson L, Jönsson L, Hedhammar A (1990) Progressive nephropathy due to renal dysplasia in shih tzu dogs in Sweden: A clinical pathological and genetic study. **Journal of Small Animal Practice** 31(2):83–91.

Hopper BJ, Richardson JL, Lester NV (2004) Spontaneous antenatal resolution of canine hydrops fetalis diagnosed by ultrasound. **Journal of Small Animal Practice** 45:2–8

Huisinga M, Reinacher M, Nagel S, Herden C (2010) Anencephaly in a German Shepherd Dog. **Veterinary Pathology** 47(5):948–51.

Indrebø A, Trangerud C, Moe L. (2007) Canine neonatal mortality in four large breeds. **Acta Veterinaria Scandinavica** 49(S1):2-5

Johal J, Loukas M, Fisahn C, Chapman JR, Oskouian RJ, Tubbs RS (2016) Hemivertebrae: a comprehensive review of embryology, imaging, classification, and management. **Child's Nervous System** 32(11):2105–9.

Junior EM, Ribeiro EA, Santos GJ von G dos, Russo C, Headley SA (2007) Espinha bífida em um cão natimorto sem raça definida. **Semina: Ciências Agrárias** 28(2):295.

Kaplan JL, Gunther-Harrington CT, Sutton JS, Stern JA (2018) Multiple midline defects identified in a litter of golden retrievers following gestational administration of prednisone and doxycycline: a case series. **BMC Veterinary Research** 14(1). 1-9

Kennel Club. Brachycephalic Health. 2019.  
<https://www.thekennelclub.org.uk/health/for-owners/brachycephalic-health/>

Kerlin RL, Van Winkle TJ (1995) Renal Dysplasia in Golden Retrievers. **Veterinary Pathology** 32(3):327–9.

Kerrigan S, Robinson D (2016) Juvenile orthopedic disease in dogs & cats: Part 2: Congenital e neonatal orthopedic diseases. **Today's Veterinary Practice** 6(5) 24-33

Lackmann F, Forterre F, Brunnberg L, Loderstedt S (2021) Epidemiological study of congenital malformations of the vertebral column in French bulldogs, English bulldogs and pugs. **Veterinary Record** e509: 1-8

Leroy G (2011) Genetic diversity, inbreeding and breeding practices in dogs: Results from pedigree analyses. **The Veterinary Journal** 189(2):177–82.

Li C, Lan Y, Jiang R (2017) Molecular and Cellular Mechanisms of Palate Development. **Journal of Dental Research** 96(11):1184– 1191

Linde-Sipman JS, Mullink JWMA (1972) Hydrops Fetalis in the Dog; a Record of Ten Cases. **Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe A.** (1):8–14

Lucina SB, Sarraff AP, Wolf M, Silva VBC, Sousa MG, Froes TR (2021) Congenital Heart Disease in Dogs: A Retrospective Study of 95 Cases. **Topics in Companion Animal Medicine.** 43:100505. 1-23

Lynch M, Ackerman SM, Gout JF, Long H, Sung W, Thomas WK, Foster PL (1995) Genetic drift, selection and the evolution of the mutation rate **Nature Reviews Genetics** 17(11):704-714.

Macri F, Di Pietro S, et al. (2017) A rare case of partial paraxial radial hemimelia in a puppy. **Veterinární Medicína.** 62(No. 12):681–4.

Macri F, Marino F, Rapisarda G, Lanteri G, Mazzullo G. (2010) A Case of Unilateral Pelvic Limb Adactyly in a Puppy Dog. **Anatomia, Histologia, Embryologia.** 40(2):104–6.

Macri F, Rapisarda G, Lanteri G, Di Pietro S, Auriemma E, Marino F (2014) Congenital absence of humerus with preaxial terminal longitudinal hemimelia and hypoplasia of the scapula in a dog: a case report. **Veterinární Medicína** 59(10):506–10.

Mann N, MacLean J, Simone-Freilicher E, Staudenmaier A, Lindholm J. (2019) Pectus Excavatum and Swimmer Puppy Syndrome with Concurrent Congenital Cardiac Anomalies in Two Domestic Rabbits. **Journal of Exotic Pet Medicine** 212–6.

Mansour TA, Lucot K, Konopelski SE, Dickinson PJ, Sturges BK, Vernau KL, et al. (2018) Whole genome variant association across 100 dogs identifies a frame shift mutation in DISHEVELLED 2 which contributes to Robinow-like syndrome in Bulldogs and related screw tail dog breeds. **PLOS Genetics** 14(12):e1007850. 1-23

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Aparicio P, Blanco M, Burón E, Cuevas L, et al. (1997) Amelia: Analysis of its epidemiological and clinical characteristics. **American Journal of Medical Genetics** 73(2):189–93.

Meola SD (2013) Brachycephalic Airway Syndrome. **Topics in Companion Animal Medicine** (3):91–6

Mila H, Grellet A, Delebarre M, Mariani C, Feugier A, Chastant-Maillard S (2017). Monitoring of the newborn dog and prediction of neonatal mortality. **Preventive Veterinary Medicine** 143:11–20.

Monsef Y, Karaks AK, Yucel G, Haziroglu R (2020) Pathological features of fetal anasarca in Pekingese puppies. **Veteriner Hekimler Derneği Dergisi.** 91(2): 164-168.

Moore KL, Persaud TVN (2008) Embriologia Clínica. Rio de Janeiro: Sounders/Elsevier, 535 p.

Murugan, M., et al. (2021) Successful management of dystocia with multiple uterine rupture in a French bulldog due to fetal anasarca. **The Pharma Innovation Journal** SP-10(12): 511-513

Nganvongpanit K, Yano T (2013) Prevalence of Swimming Puppy Syndrome in 2,443 Puppies during the Years 2006–2012 in Thailand. **Veterinary Medicine International** 2013:1–6.

Nobre Pacifico Pereira KH, Cruz dos Santos Correia LE et al. (2019) Incidence of congenital malformations and impact on the mortality of neonatal canines. **Theriogenology** 1;140:52–7.

Nonato IDA, Teixeira MR, De Miranda JL, Bressan Braz HM, Machado JP (2019) Cranioschisis and Anencephaly in a Dog - challenging etiology. **Acta Scientiae Veterinariae** 15(47):1-5

O'Neill DG, Packer RMA, Francis P, Church DB, Brodbelt DC, Pegram C (2021) French Bulldogs differ to other dogs in the UK in propensity for many common disorders: a VetCompass study. **Canine Medicine and Genetics** 8(1):1-14

Ohara K, Kobayashi Y, Tsuchiya N, Furuoka H, Matsui T (2001) Renal Dysplasia in a Shih Tzu Dog in Japan. **Journal of Veterinary Medical Science**. 63(10):1127–30.

Ortega-Pacheco A, Lezama-García MA, Colín-Flores R, Jiménez-Coello M, Acevedo-Arcique C, Gutiérrez-Blanco E (2020) Presence of congenital anomalies in three dog litters. **Reproduction in Domestic Animals**. 55(5):652–5

Packer RMA, Hendricks A, Tivers MS, Burn CC (2015) Impact of Facial Conformation on Canine Health: Brachycephalic Obstructive Airway Syndrome **PLOS ONE** (10):e0137496. 1-21

Parker HG (2004) Genetic Structure of the Purebred Domestic Dog **Science** 304(5674):1160–4.

Parker HG (2012) Genomic analyses of modern dog breeds. **Mammalian Genome** 23(1-2):19–27

Pelegriini LF, Silva NF, et al (2019) Medical therapy using omeprazole in 12 hydrocephalic dogs: clinical, diagnostic, and therapeutic findings. **Pesquisa Veterinária Brasileira** (10):823–9.

Peralta S, Fiani N, Kan-Rohrer KH, Verstraete FJM (2017) Morphological evaluation of clefts of the lip, palate, or both in dogs. **American Journal of Veterinary Research** 78(8):926–33.

Peterson ME, Kutzler MA (2011) Small animal pediatrics : the first 12 months of life. St. Louis: Saunders/Elsevier, 526 p.

Picut CA, Lewis RM (1987) Microscopic Features of Canine Renal Dysplasia. **Veterinary Pathology** 24(2):156–63.

Prabaharan V Sivakumar A, Jayaganthan P, Raja S, Vijayarajan A, Sathesh KS (2016) Dystocia due to Fetal Anasarca and Ascities with Live Fetus in a Doe. **International Journal of Science, Environment and Technology** 5(4):2586 – 2589

Pugliese M, Biondi V, La Maestra R, Passantino A. (2021) Identification and Clinical Significance of Heart Murmurs in Puppies Involved in Puppy Trade. **Veterinary Sciences** 8(8):139. 1-11

Rohdin C, Häggström J, Ljungvall I, Nyman Lee H, De Decker S, Bertram S, et al. (2018) Presence of thoracic and lumbar vertebral malformations in pugs with and without chronic neurological deficits. **The Veterinary Journal** 241:24–30

Roman N, Carney PC, Fiani N, Peralta S (2019) Incidence patterns of orofacial clefts in purebred dogs. **PLOS ONE** 14(11): e0224574 1-14

Ryan R, Gutierrez-Quintana R, ter Haar G, De Decker S (2017) Prevalence of thoracic vertebral malformations in French bulldogs, Pugs and English bulldogs with and without associated neurological deficits. **The Veterinary Journal** 221:25–9.

Sachan V, Singh V, Yadava CL, Gupta RK, Saxena A (2018) Hydrallantois Associated with Fetal Anasarca in a Non-Descript Doe. **The Indian Journal of Veterinary sciences and Biotechnology** 14(1):88-9

Sandøe P, Kondrup SV et al (2017) Why do people buy dogs with potential welfare problems related to extreme conformation and inherited disease? A representative study of Danish owners of four small dog breeds. **PLOS ONE** 12(2):e0172091. 1-25

Schlensker E, Distl O (2016) Heritability of hemivertebrae in the French bulldog using an animal threshold model. **The Veterinary Journal** 207:188–9.

Schmidt M, Ondreka N. (2019) Hydrocephalus in Animals. *Pediatric Hydrocephalus* 53–95.

Selvaraju M, Varudharajan V, Prakash S, Ravikumar K, Senthilkumar K, (2018) Bull Dog Monster Dystocia with Schistocephalus Fissilabrus, Fetal Ascites and Anasarca in a Doe. **Indian Vet. J** 95(11):57-58

Singh G, Dutt R, Yadav V Gahalot SC (2019) Bulldog Calf Monstruosity Associated with Anasarca in Murrah Buffalo Calf - a Case Report. **Haryana Vet** 58(S.I.): 137-138

Silva AC de F, Medeiros LKG, Felipe G da C, Rodrigues LA, Filgueira FGF, Sá MJC de et al. (2021) Gastrosquise e toracosquise em um canino. **Pubvet** (9):1–4

Song RB, Glass EN, Kent M, Sánchez MD, Smith DM, de Lahunta A (2014) Surgical Correction of a Sacral Meningomyelocele in a Dog. **Journal of the American Animal Hospital Association** 50(6):436–43.

Song RB, Glass EN, Kent M (2016) Spina Bifida, Meningomyelocele, and Meningocele. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice** 46(2):327–45.

Tønnessen R, Borge KS, Nødtvedt A, Indrebø A (2012) Canine perinatal mortality: A cohort study of 224 breeds. **Theriogenology** 77(9):1788–801.

Tomihari M, Nobutoki Y, Nakajima N, Yanagawa M, Tagawa M, Hagiya K, et al. (2022) Factors contributing to the swimmer puppy syndrome found in Labrador retrievers. **BMC Veterinary Research** 18(1):1-7

Tusa NV, Levy NA (2022) Congenital bilateral renal dysplasia in a Cavalier King Charles Spaniel. **Veterinary Record Case Reports**. e390:1-3

Verhoeven G, de Rooster H, Risselada M, Wiemer P, Scheire L, van Bree H (2006) Swimmer syndrome in a Devon rex kitten and an English bulldog puppy. **Journal of Small Animal Practice** 47(10):615–9.

Westworth DR, Sturges BK (2010) Congenital Spinal Malformations in Small Animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice** 40(5):951–81

Wilson JW, Kurtz JH, Leipold HW, Lees GE (1979) Spina Bifida in the Dog; **Vet. Pathol.** 16:165-179

Winsdor PA, Cavanagh JAL, Tammen I (2006) Hydrops fetalis associated with pulmonary hypoplasia in Dexter calves. **Australian Veterinary Journal** 84(8):278-281

Wolf ZT, Brand HA, Shaffer JR, Leslie EJ, Arzi B, Willet CE, et al. (2015) Genome-Wide Association Studies in Dogs and Humans Identify ADAMTS20 as a Risk Variant for Cleft Lip and Palate. **PLOS Genetics** 11(3):e1005059. 1-22.

Wolf ZT, Leslie EJ, et al. (2014) A LINE-1 Insertion in DLX6 Is Responsible for Cleft Palate and Mandibular Abnormalities in a Canine Model of Pierre Robin Sequence. **PLoS Genetics**. 10(4):e1004257 1-11

Yardimci C, Özak A, Nisbet HÖ, Şirin YS (2009) Swimming Syndrome in Two Labrador Puppies **Vet Fak Derg** 15 (4): 637-640

Yaygingül R, Tuna GE (2021) Swimmer Syndrome in two kittens. **Animal Health Production and Hygiene** 10(2):74-78

Yordy J, Kraus C, et al (2019) Body size, inbreeding, and lifespan in domestic dogs. **Conservation Genetics** 21(1):137–48.

Zarzycki A, Thomas ZM, Mazrier H (2020) Comparison of inherited neural tube defects in companion animals and livestock. **Birth Defects Research** 113(4):319–48.

## Capítulo 2 - Artigo científico

Este capítulo corresponde ao artigo científico submetido à Revista Frontiers in Veterinary Science, com fator de impacto de 3,471.

### **Congenital malformations in brachycephalic dogs: a retrospective study**

Estevam, M. V.<sup>1</sup>, Beretta, S.<sup>1</sup>, Smargiassi, N. F.<sup>2</sup>, Apparício, M.<sup>1</sup>, Toniollo, G.H.<sup>1</sup>, Pereira, G.T.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> SORA (Service of Obstetrics and Animal Reproduction), São Paulo State University - FCAV Unesp, Jaboticabal, SP, Brazil

<sup>2</sup>Department of Gynecology and Obstetrics, University of São Paulo – FMRP USP – Ribeirão Preto, SP, Brazil

<sup>3</sup>Department of Exact Sciences, São Paulo State University - FCAV Unesp, Jaboticabal, SP, Brazil

Correspondence:

Marina Vilela Estevam

[marina.estevam@unesp.br](mailto:marina.estevam@unesp.br)

Keywords: neonate, congenital defects, inbreeding, anasarca, palatoschisis

### **Abstract:**

The popularity of brachycephalic dogs has increased in recent years due to their docile temperament and peculiar features. The historical inbreeding and consequent lack of genetic diversity involved in the development of these breeds led to an increase in the manifestation of deleterious genes that may lead to malformations. In addition, there are serious health issues intrinsic to the conformation, mainly attributed to these extreme characteristics. Therefore, this retrospective study aimed to observe the frequency of malformations in brachycephalic dogs compared to the pure and mixed breeds (MB).

The medical records of pregnant bitches admitted at the Service of Obstetrics and Animal Reproduction (SORA) from January 2017 to December 2021 were retrieved from

the Hospital's computer system and analyzed one by one. Seven hundred sixty-eight neonates born from 168 litters were included in this study. Of these litters, 72.6% (122/168) were brachycephalic.

Malformations were found in 52 puppies, with an incidence of 6.77% (52/768). Of the 32 litters that produced malformed puppies, 28 were brachycephalic (87.5%). In total, 23 types of malformations were registered, the most common being cleft palate (1.30%) and anasarca (1.17%). Ten of the puppies (10/52; 19.23%) presented two or more associated malformations. Bitches above 7 years were more prone to present malformed puppies in their litters.

Brachycephalic breeds were 3.03 times more likely to present malformed neonates when compared to other breeds; the odds ratio increased to 5.07 when modern brachycephalic was compared to ancestral brachycephalic. Regarding the mode of delivery, elective cesarean sections accounted for 66.6% of births while 19.64% were eutocic vaginal deliveries, and 13.69% were dystocic.

The presence of malformed puppies in a litter causes suffering for the owner, the bitch and for the puppy itself, therefore, the veterinarian plays a key role in this scenario. Knowledge about congenital abnormalities, their causes, diagnosis, and approach is essential to reduce the incidence of malformations and improve the quality of life of these animals.

## **Introduction**

A congenital defect is a deviation from normal morphology or function that occurs during pregnancy and is severe enough to interfere with viability or the physical well-being of the offspring and represents one of the main causes of neonatal mortality (1,2). A study conducted in Australia suggests that the incidence of congenital defects is about 2.8% and the mortality among malformed puppies can reach 15% (1). In Brazil, a study described 27 types of malformations in 23 dog breeds, in which 24.7% of the litters presented some type of malformation, and the incidence among the neonates was 6.7% (3). The most common malformation described was cleft palate (2.8%) and hydrocephalus (1.5%) (3).

The causes may be genetic, iatrogenic, nutritional, or infectious (2,4). Griseofulvin, corticosteroids, antibiotics, and even aspirin have been listed as teratogenic, as well as hypervitaminosis A and D (2,4).

Some authors point out the influence of geographic regions, which directly impact exposure to pathogens, as well as differences in nutritional management and different genetic lines (4). Indeed, geographic regions can be an important factor, once infectious diseases related to malformations can be endemic in certain areas and very rare in others. Differences in breeding methods, such as the use of supplements and nutritional support, can also compose the geographic factor since the availability of ingredients varies between regions. The geographical issue also includes different genetic lineages: micro populations of the same breed are genetically isolated from each other reducing genetic variability.

There are three critical periods in fetal development (5): the first one is preimplantation (Days 2-17), in which serious injuries may result in embryonic loss. The second is when organogenesis occurs (Days 19-35) and is an important period when birth defects develop. The third is the fetal period (Days 35 to birth), during which the growth and maturation of organ systems occur. Gross structural defects are uncommon in this phase, except in structures undergoing rapid growth and maturation such as the palate, the cerebellum, and parts of the cardiovascular and urogenital system (2).

Recent studies report a higher incidence of orofacial and vertebral malformations in purebreds, especially in brachycephalics such as English and French Bulldogs, Pugs, and Boston Terriers (2,4,6,7).

Although we have observed an increase in the notification of these cases in recent years (8,9,10) and many cases in clinical routine, there is no data on the real incidence of malformations and no studies comparing the incidence in brachycephalic dogs with other breeds.

The objective of this retrospective study was to describe the most common congenital anomalies found in litters born in our veterinary hospital from January 2017 to December 2021 and to determine if there is an association between the incidence of neonatal malformations and brachycephalic breeds.

## **Material and methods**

### **Data collection and analysis**

All medical records of patients admitted to the Veterinary Hospital “Governador Laudo Natel” have been contained in a computerized system since 2017. Pregnant patients are attended exclusively at SORA (Service of Obstetrics and Animal Reproduction) regardless of other concomitant conditions. Patients admitted for other reasons and later diagnosed as pregnant are immediately referred to our service. To carry out this study, all medical records of pregnant bitches were analyzed one by one. Only the medical records of females who underwent pre-natal care and delivery/cesarean section from January 2017 to December 2021 were included in the statistics.

Data such as breed, age, breeder, and previous medical history were obtained from the records contained in the system. Data obtained from physical, laboratory, and imaging examinations, mode of delivery, and the presence of malformed fetuses were recorded. Other complementary information obtained from the zootechnical records of the breeder was also collected.

The dams included in this study were primiparous and multiparous, from different breeds, and were between 6 months and 9 years old.

The data obtained from the bitches’ medical records were cataloged according to the breed and age, mode of delivery, number of puppies, number and type of malformations, and previous history. Although each animal has a medical record with the data on all attendances, the information collected was tabulated in a way that each row corresponded to a different litter, so if one bitch was attended in two different pregnancies, each birth and litter was counted separately. Twenty-nine medical records of females who underwent cesarean section did not contain enough information so could not be included. Puppies that were not born at the hospital, but were later brought in for care due to malformations were also excluded from this study.

### **Pre-natal care, delivery, and neonatal care**

Pre-natal care at SORA encompasses physical examination (heart rate, respiratory rate, blood pressure, body temperature, and blood glucose), laboratory tests (blood count and serum biochemistry - ALT, creatinine, total protein, and albumin),

ultrasounds performed on days 30, 45, and 55 of pregnancy, and abdominal radiography for the fetal count on day 55. Additional tests were made when necessary.

The litters considered in this study were followed up and born in SORA by vaginal delivery or c-section. Neonates were evaluated at birth by Apgar score (11) and inspected for the presence of malformation and those with alterations were included in the statistical analysis. The diagnosis of malformations was made by inspection in most cases, but also using other methods such as laboratory and imaging (Ultrasound, radiography, and echocardiography) when necessary. Malformed puppies amenable to interventions were monitored and treated by the SORA staff and those with conditions incompatible with life were euthanized. Puppies that died were sent for necropsy whenever possible.

### **Statistical Analysis**

First, the data obtained from the medical records were placed in an Excel table (Microsoft Office Excel 2019 (16.0); Microsoft Corp.) and a descriptive statistic was performed, in which the frequency of attendance between pure breeds and Mixed breeds was observed, in addition to the frequency and types of malformations among the breeds. The mode of delivery were also analyzed concerning breed conformation and the presence of malformations.

In the descriptive statistics, we noticed a high frequency of malformations among brachycephalic breeds, especially in the modern ones, much higher than that observed in other purebred dogs. For this reason, in a second moment, the odds ratio was calculated comparing brachycephalic to other breeds and extreme brachycephalic to ancestral brachycephalic breeds.

The odds ratio, as well as the confidence interval, were calculated using the R program (R i386 4.1.3) Fisher's test was performed to test the association between the analyzed variables. Values were considered as significant at  $p < 0.05$ .

### **Results**

A total of 168 medical records of parturition/c-section were eligible for enrollment, and 152 corresponded to purebred litters (21 AKC recognized breeds) and 16 to mixed breeds. Brachycephalic breeds accounted for 72.6% (122/168) of the litters.

Congenital anomaly (CA) was present in 19.04% (32/168) of the litters and 87.5% of these (28/32) were brachycephalic. Twenty-one litters (21/32; 65.6%) with malformed neonates corresponded to commercial breeders and two of the dams already had a previous history of malformed puppies. Two mixed-breed neonates presented multiple congenital malformations: anencephaly, palatoschisis, eyelid aplasia, and macroglossia; the dam was a Lhasa apso accidentally mated to an American Pit Bull. . Seventeen litters had stillborn with no apparent malformations. Unfortunately, not all of them could be referred for necropsy, and those that were did not show any macroscopic alterations.

The total number of neonates delivered was 768 and 6.77% (52/768) of them were presented with CA. Overall, 23 different malformations were observed (Table 1). The most common malformations observed were palatoschisis (1.30%, Figure 1) and Anasarca (1.17%, Figure 2). Forty-two (80.7%) of the CA were single/isolated, whereas 10 (19.2%) were associated (Table 2). Of the 52 malformed cases, 27 (52%) died or were electively euthanized because of lethal malformations, with no difference of isolated and associated CA (graph1). Core variables such as birth weight and newborn sex could not be evaluated due to the missing data on medical records.

Breeds having at least one malformed puppy were the English Bulldog (15/52), French Bulldog (12/52), ShihTzu (7/52), Pug (7/52), Pekingese (4/52), Miniature Pinscher (1/52), German Spitz (1/52) Lhasa Apso (1/52), and mixed breed (4/52). Table 3 summarizes the frequencies and percentages of congenital malformations stratified by breed.

Brachycephalic breeds were 3.03 times more likely to have malformed neonates than other breeds; modern brachycephalic breeds are 5.07 times more likely to have malformed neonates than ancestral brachycephalics. Age seems to be a risk factor: mature bitches (above 7 years old) are 5.71 times more likely to have malformed puppies than young ones. On the other hand, when litter size was compared, no relation was found between the incidence of CA and the number of offspring in a litter (Table 4)

Parity could not be evaluated as there were missing data on the medical records.

Breeds with no congenital malformation reports in the present study were the American Bully, Blue Heeler, Border Collie, ChowChow, Boxer, Dachshund, Brazilian terrier, Siberian Husky, Labrador, Maltese, Poodle, Rottweiler, and Yorkshire. Regarding mode of delivery, 66.6% were elective c-sections (112/168), 19.64% (33/168) were

eutocic vaginal deliveries, and 13.69% (23/168) were dystocic. There was no report of dystocia due to neonatal malformations; the bitches presented uterine inertia and were submitted to c-section.

## Discussion

According to the kennel club, the following breeds can be considered brachycephalic: Pug, French Bulldog, English Bulldog, Boston Terrier, Shih Tzu, Pekingese, Affenpinscher, Cavalier King Charles Spaniel, Lhasa Apso, and Griffon Bruxellois' (12). Many of these breeds were in our medical records. These dogs are characterized basically by short noses and wide heads. Associated with this conformation, problems such as brachycephalic airway syndrome (BAS), stenotic nares, elongated soft palate, narrowed trachea, visual problems, malocclusion, allergies, skin disorders, problems with heart performance, exercise intolerance, distichiasis, protrusion of the third eyelid gland, dystocia, neurological and spinal congenital malformations (7,13,14) are reported, including hemivertebrae and spina bifida, described in the present study.

Regarding the mode of delivery, there is a high incidence of elective cesarean sections (66.6%), due to the number of brachycephalic bitches attended at our veterinary hospital. Canine dystocia is a very common problem in clinical practice and can lead to the death of the dam and stillbirth (15). Risk factors for dystocia include breed, age of the dam, parity, litter size, and body size of the bitch. Fetal causes include fetal monster, anasarca, cephalopelvic disproportion, true fetal oversize or disproportion between fetal size and dam size, and fetal death (16). Knowing the risks of dystocia allows the best preparation for the intervention to be carried out at the right time and in the right way (15).

Besides the high rates of Cesarean section, the Pugs, Boston Terriers, and Bulldogs also seem to be most susceptible to neonatal mortality (14). The two most common causes of fetal depression associated with a cesarean section are hypoxia associated with dystocia and depression from medications given to the dam as part of

the anesthetic protocol (16) thus, it is expected that breeds that are more likely to experience dystocia or that underwent elective c-sections have high rates of stillborn compared to breeds that can give birth without interurrences. This information was confirmed by Cornelius et al. (2019) who found out that puppies from litters in which a cesarean section was performed had 1.37 odds of being stillborn compared with litters that were delivered by vaginal route. Moreover, they reported that litters that experienced dystocia were 2.35 times more likely to have stillborn compared to the eutocic puppies. Within the last group, they notice that the management of dystocia also influences survival rates

Many studies have described the high incidence of dystocia in brachycephalic patients due to the physical conformation of the puppies (such as head size and chest width), the presence of oversized fetuses, and also fetal alterations such as anasarca and monstrosities, which justify elective c-section as the method of choice for these patients (15, 13, 17). In this study, 23 (13.69%) cases of dystocia ended up in C-sections. Of the 32 litters with malformed puppies, three were born from natural whelping, twenty-six from elective c-section, and three experienced dystocia (two due to uterine inertia and one caused by fetal malpresentation); none of them were caused by malformation.

Regarding the age of the dam, our data showed that mature bitches (over seven years of age) are more likely to deliver malformed puppies compared to young ones. To the authors' knowledge, this is the first study to show an association between aging and malformation in the canine species. In humans, on the other hand, there are robust data associating maternal age with the appearance of malformations: as age increases, it also increases the chance to develop birth defects (18). Whether or not there is a biological cause similar to that described in women must be further elucidated.

Many studies have been published reporting the frequency of specific malformations in dog populations (4,7,19,20) but only a few presented an overview of the prevalence of these conditions in this species. Data obtained in the present research showed that 19.04% of the litters were affected and the incidence of malformations was 6.7%, rates notably higher than the 11.4% and 2.8% reported in the literature, respectively (1).

Among the thirty-two litters that presented malformations, 87.5% were brachycephalic: English Bulldog (10/32), French Bulldog (9/32), ShihTzu (5/32), Pug (2/32), Pekingese (2/32) and Lhasa apso (2/32); moreover, 19 of the 21 types of malformations were recorded in brachycephalic dogs.

Twenty-three types of malformations were observed, the most common being cleft palate (1.3%) and anasarca (1.17%). A large study conducted in Brazil that included 27 types of malformations and 23 breeds showed that 24.7% of litters had some type of malformation, with 6.7% of the neonates affected. The most common condition was cleft palate (2.8%) and hydrocephalus (1.5%) (3), which are in accordance with our findings. A study conducted in Australia reported that 11.4% of litters were born with congenital defects, which represented 2.8% of the neonates (1).

Orofacial clefts are fissures of oral or facial structures that occur during embryonic development. Several studies suggested that the phenotypic manifestation of the cleft in dogs is associated with skull type (4). In these species, the alteration is clinically relevant because of the associated morbidity and high mortality rate (4). The mastiff/terrier genetic group includes most brachycephalic breeds such as Boston Terrier, English Bulldog, and French Bulldog and they seemed to be more predisposed to orofacial clefts (4,21). Interestingly, the morphology of the cleft appears to be different according to the type of the skull: compared to other breeds, brachycephalic dogs seem to be more prone to cleft lip or cleft lip associated with cleft palate than to cleft palate (21).

A study focused only on orofacial clefts found a phenotypic distribution as follows: 26% of Cleft Lip (CL), 59% of Cleft Palate (CP), and 15% of Cleft Palate and Lip (CPL) (4). Our study shows a similar distribution: of the 12 puppies that had orofacial clefts, 2 presented only CL (16.6%), 9 presented only CP (75%) and just one presented CPL (8.3%). Although our frequencies are different, the authors found out that Brachycephalic breeds were at increased odds of orofacial clefts of any type (roman et al, 2019). Indeed, in our study, of 12 puppies with orofacial clefts, only two were Mixed breed and had other associated malformations. All the others were brachycephalic: two Shih Tzu puppies (CL), seven French Bulldogs (CP), and One English Bulldog (CPL).

The frequency of orofacial clefts observed in other studies varied according to phenotype (CL vs. CP vs. CLP) and reinforces the hypothesis that the CP phenotype in dogs is more common compared to CL and CLP (4,21). However, results also showed that this

pattern may only apply to certain breeds (e.g., Labrador Retriever, Pembroke Welsh Corgi, and French Bulldog) and not to others (e.g., Boston Terrier, Cavalier King Charles Spaniel, English Bulldog). Accordingly, our results showed that in French Bulldogs, CP is the most common orofacial cleft, while in English Bulldogs, CLP was the most prevalent. Specifically, the odds of CP, CL, and CLP were consistently and significantly higher in the brachycephalic group compared to the reference skull type group (i.e., mesaticephalic) (Roman et al, 2019). Even though our sample for CPL was too small, we observed a similar distribution and tendency. The treatment of oral clefts is mostly surgical (21) and so our patients were referred to general surgery service and we had no further information about their outcome.

Some authors pointed out a strong influence of the genetic factor on the pathogenesis of orofacial clefts, (4,21) however, one may not exclude the influence of environmental factors such as geographic region (considering exposure to pathogens) and rearing method (nutritional factors, folic acid deficiency, trauma, and drug use) (4).

The comparison of our results with other Brazilian studies (especially those conducted in the same microregion) is essential due to the geographic issue. Studies conducted in other countries may take into account cultural differences in breeding (such as nutritional management, and infectious diseases) that may affect the incidence of malformation. There was no record of trauma, contact with teratogens, or marked nutritional characteristics in any of the cases of cleft palate observed in this study, but the high incidence in brachycephalic patients (8/10) once again highlights the importance to consider genetic traits.

Anasarca was the second most frequent malformation (9/52) recorded in the present study, with a high incidence in English Bulldogs (8/9). This condition, also called congenital edema or hydrops fetalis, is known to be a heritable recessive trait that involves generalized subcutaneous edema with or without visceral effusions (2,10,22).

The cause is unknown, but some studies point out associated cardiac malformations, infectious causes, and, again, the genetic factor (2,22). It is important to notice that five of the nine puppies that presented anasarca were from different litters, but originated from the same commercial breeder, which once again denotes inbreeding.

The condition often causes dystocia due to a typically enlarged fetus and is usually associated with a high neonatal mortality rate and a greatly increased rate of cesarean

sections. The English Bulldog, the Pug, the Boston Terrier, and the French Bulldog all have increased incidence of fetal anasarca and this condition may involve the whole or part of the litter (2,10,22). In this study, two of the English Bulldog litters presented more than one anasarca. Although it is associated with high neonatal mortality, there are scarce reports of successful treatment of anasarca's fetuses (22). Unfortunately, all anasarca in this study have some lethal condition (such as pulmonary hypoplasia or bilateral hydronephrosis), so they were euthanized immediately after birth. It is important to point out that puppies who went through treatment and survive, must be neutered.

The present study also described a high frequency of mitral dysplasia (0.78%). However, it is important to consider that the six affected Pug puppies were from the same litter whose mother also presented the condition, suggesting a possible hereditary condition. The same malformation was described in a similar study in a French Bulldog puppy, but the reported incidence was 0.12% (1). Among the cardiac malformations, Mitral dysplasia is one of the most common and has a high incidence in Terrier dogs, with low evidence in Bulldogs (19,23) and no data available in Pugs. The exact prevalence of heart disease is difficult to estimate because not all patients have heart murmurs.

It is well known that during pregnancy, there are many adaptations in cardiac function, probably due to hemodynamic changes. Blanco et al. (2011) (24) described the systolic cardiac function and peripheral circulation changes in pregnant bitches. In this species, maternal cardiac adaptation during gestation plays a major role in uterine perfusion to support fetal development. Comparing echocardiographic parameters in normal and abnormal pregnancies, Blanco et al. (2012) (25) reported differences in left ventricular dimension in diastole (LVD), HR, FS, Systolic Volumes (SV), and CO between the two groups. This may point to a possible cardiac maladaptation to pregnancy in bitches with the abnormal gestational course. For this reason, it would be interesting to carry out preventive cardiological examinations in predisposed breeds (Boxer, Newfoundland, French Bulldog, English Bulldog, German Shepherd, Golden Retriever, and Labrador Retriever) before the animals are mated (19).

Melandri et al (26) described an increase of functional and diastolic parameters and the decrease of systolic parameters as pregnancy progresses in healthy great dane bitches, a breed particularly predisposed to dilated cardiomyopathy and Subaortic Stenosis (23,26). This findings reinforces the importance of echocardiographic

examination as part of prenatal follow-up in breeds predisposed to cardiac diseases. The authors also consider Breed as a source of variation in echocardiographic values, therefore the cardiac performance during pregnancy may also be prone to a breed-related variation. Once again, pugs are not prone to mitral dysplasia and the female had no clinical signs, so this result was an incidental finding

Hydrocephalus was reported as the second most common malformation in a recent study (3), but the rate of this condition in our study was notably lower. This difference might be attributed to the absence of a diagnosis since part of the data was retrieved from medical records. Dogs and cats with congenital hydrocephalus may have signs from birth such as a large, dome-shaped head, persistent fontanelles, and bilateral ventrolateral strabismus that may be the result of either orbital skull malformation or vestibular dysfunction, however, more commonly signs become apparent in the first few months of life (27). Moreover, hydrocephalic puppies often show a retarded growth, so comparison with littermates can be very helpful (28). Unfortunately, the progression of symptoms is variable, so affected puppies may not show clear neurological signs, especially when they are very young (28). Therefore, those puppies who did not present apparent malformations or clinical signs at birth may not have been registered as malformed in the medical records and so the incidence rate may be underestimated.

Reduced cranial capacity impairing cerebral compliance and malformations of the craniovertebral junction (atlantoaxial instability, occipital-atlantoaxial overlap syndrome, and “Chiari-like malformation”) are the most common causes of impaired CSF flow and communicating hydrocephalus in a high number of brachycephalic breeds (28).

Congenital hydrocephalus is frequently diagnosed in toy breed dogs including Pomeranians but is also overrepresented by the brachycephalic group (Boston terrier, English Bulldog, Maltese, Pug, Pekingese, and Chihuahua) (27,28). The latter is the most commonly affected breed, which might indicate that genetics play a role in the pathogenesis of hydrocephalus in this breed (28). Once again, our sample was too small to identify a breed predisposition, but the affected puppies belonged to breeds that seem to be more prone to present that malformation according to the literature. Medical therapy involves decreasing the production of CSF with diuretics, omeprazole, and glucocorticoids associated with antiepileptic drugs, and the most common surgical

treatment is the placement of a ventriculoperitoneal shunt (27). When surgical treatment is indicated, patients are referred to the General Surgery Service.

Congenital vertebral malformations are so common findings on diagnostic imaging of the vertebral column in “screw-tailed” brachycephalic patients that 51% of the dogs evaluated in a study had evidence of one or more lumbosacral congenital vertebral malformations. These alterations had a high prevalence even in neurologically normal French Bulldogs, English Bulldogs, and Pugs (6).

In our study, only one French bulldog puppy was diagnosed with spina bifida (0,13%), and one female that gave birth to one CP puppy already had a previous litter with one hemivertebrae puppy.

Although these changes are diagnosed in animals without clinical signs, Vertebral body malformations are suggested to change spinal biomechanics that can lead to premature degeneration of adjacent intervertebral discs (6). In one study, French Bulldogs showed 0.89 times the odds of being diagnosed with at least a disease compared to other breeds (29).

Of the 32 affected litters, 28 were purebred, from which 21 were from commercial breeding kennels and two of these dams had already records of previous litters with malformations. Breeding for a commercial purpose is usually controlled, to modify specific physical or behavioral traits, or aim at improving health and genetic diversity; however, multiple generations of inbreeding to fix a specific trait can result in offspring with a lack of genetic diversity (30). In addition, dogs that are not wanted for breeding purposes are commonly neutered, so the reproductive population is much smaller than the census population, decreasing genetic variability (30). Genetic effects of inbreeding can be attributed to the fact that the inbred individual may carry two copies of a gene (31), including the deleterious alleles. For this reason, inbreeding influences the incidence of some inherited diseases (31).

Considering only the gross defects previously presented in our study, brachycephalic breeds are 3.03 times more likely to have congenital malformations than other skull types, especially if they have extreme traits.

Many modern brachycephalic breeds are characterized by a shortening of the muzzle bones of the skull without an equivalent reduction in the volume of the associated nasopharyngeal soft tissues that predisposes to clinical upper respiratory tract disorders

(32) known as brachycephalic airway obstruction syndrome (BAOS). Studies showed that the frequency of BAOS was higher in modern than ancient breeds. This confirmed the findings that boxers are not as susceptible to BAOS as many other brachycephalic dog breeds belonging to the same phylogenetic cluster. (33)

Comparison between extreme brachycephalic breeds (English Bulldog, French Bulldog, ShihTzu, and Pugs), known as modern breeds, with ancestral brachycephalic breeds showed that the odds ratio rises to 5.07. This finding highlights the importance to re-evaluate animal selection and breeding management.

In a study about brachycephalic airway syndrome (BAS), Njikam et al. (2009) (33) reported differences between ancestral and modern brachycephalic breeds, which might indicate that some traits are not derived from the same ancestral characteristics. Although one might assume that dog breeds constitute homogenous entities, the popularity of some breeds may have created isolated subsets of dogs within some breeds (33).

A study that estimated the inbreeding coefficient, found that brachycephalic breeds (including those previously cited) had a high degree of homozygosity (30). They also noticed that nearly all of the dogs with high inbreeding coefficients belonged to brachycephalic breeds, which are likely to have reduced lifespans due to specific pathologies imposed by their skull morphology (30).

The same pressure that selects these extreme phenotypic characteristics and brings the intrinsic problems of the conformation (such as respiratory, locomotor, and reproductive difficulties) also selects for serious congenital malformations that worsen the quality of life and increase neonatal mortality. Even malformations that have treatment, cause a lot of suffering for both the puppy, who may need careful and stressful handling, surgeries, and medication, and for the owner, who will spend a lot of money and time for the treatment, not to mention the potential suffering for the bitch in cases of dystocia of fetal origin.

To improve the quality of life for dogs, breeding purebred dogs must be carefully thought out. Due to their extreme characteristics, many brachycephalic patients only reproduce through artificial insemination and cesarean sections. One of the ways to select healthier animals is not to cross animals that only reproduce with the use of biotechniques (34). Breeding standards should be revised and not be left open to

interpretation allowing the perpetuation of traits with a negative impact on the health and welfare of the dogs (34).

Limitations inherent to retrospective studies and present in this one include data loss and unknown confounding factors, which did not allow us to correlate the incidence of the malformations and the sex of the neonates, as well as to calculate the mortality rate. Unfortunately, many puppies born in the sector without apparent malformations, died after being discharged from the hospital and breeders did not always get in touch to report the death or to request a necropsy study.

## **Conclusion**

In summary, the incidence of malformations in brachycephalic breeds is notably higher when compared to other morphological types, especially when considered the ones presenting with extreme traits, which can be attributed, most likely, to the high level of inbreeding. Anasarca and orofacial clefts are the most common malformations, which prompted the need for additional studies about their pathophysiology and treatment. Moreover, investigations focusing on the determination of the genetic role in malformations are of pivotal importance for the veterinarians to be able to accurately instruct breeders in the selection of animals to be acquired and reproduced, as well as to choose the appropriate prenatal care, delivery, and neonatal approach.

## **Conflict Of Interest**

The authors declare no conflict of interest.

## **Acknowledgments**

The authors want to thank Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) for the financial support and SORA's staff for all work involved in this research.

## **Support Material:**

**Table 1: Type of neonatal malformation and incidence by breed**

| Type of malformation    | Frequency      | Breed                                         |
|-------------------------|----------------|-----------------------------------------------|
| Palatoschisis           | 10/768 (1.30%) | French Bulldog, English Bulldog, MB           |
| Anasarca                | 9/768 (1.17%)  | English Bulldog, MB                           |
| Mitral Dysplasia        | 6/768 (0.78%)  | Pug                                           |
| Omphalocele             | 4/768 (0.52%)  | French Bulldog, English Bulldog,              |
| Gastroschisis           | 4/768 (0.52%)  | French Bulldog, English Bulldog, Shih tzu, MB |
| Renal dysplasia         | 4/768 (0.52%)  | Pekingese                                     |
| Hydrocephalus           | 3/768 (0.39%)  | French Bulldog, Pug, Spitz alemão             |
| Cheiloschisis           | 3/768 (0.39%)  | English Bulldog, Shihtzu                      |
| Hypospadia              | 2/768 (0.26%)  | Shih tzu, French Bulldog                      |
| Swimming Puppy Syndrome | 2/768 (0.26%)  | Shih tzu                                      |
| Anencephaly             | 2/768 (0.26%)  | MB                                            |
| Atresia ani             | 2/768 (0.26%)  | Shih tzu                                      |
| Rectourethral fistula   | 2/768 (0.26%)  | Shih tzu                                      |
| Artrogriposis           | 2/768 (0.26%)  | MB                                            |
| Eyelid Aplasia          | 2/768 (0.26%)  | MB                                            |
| Macroglossia            | 2/768 (0.26%)  | MB                                            |
| Amelia                  | 1/768 (0.13%)  | French Bulldog                                |
| Lateralized Anus        | 1/768 (0.13%)  | French Bulldog                                |
| Urachus Persistence     | 1/768 (0.13%)  | French Bulldog                                |
| Spina bifida            | 1/768 (0.13%)  | French Bulldog                                |
| Flexural Deformity      | 1/768 (0.13%)  | English Bulldog                               |
| Aplasia Cutis           | 1/768 (0.13%)  | Pinscher miniature                            |
| Portosystemic Shunt     | 1/768 (0.13%)  | Pug                                           |

**Table 2: Frequency, outcome, treatment and description of associated congenital malformations by breed.**

| Multiple Congenital malformations                           | Breed           | Frequency (%) | Newborn Outcome | Treatment                            |
|-------------------------------------------------------------|-----------------|---------------|-----------------|--------------------------------------|
| Amelia + Hydrocephalus                                      | French Bulldog  | 1/52 (1.92%)  | Discharge       | Clinical treatment for hydrocephalus |
| Omphalocele + Palatoschisis                                 | French Bulldog  | 1/52 (1.92%)  | Dead            | -                                    |
| Palatoschisis + Cheiloschisis                               | English Bulldog | 1/52 (1.92%)  | Discharge       | Surgical correction                  |
| Anencephaly + Palatoschisis + eyelid aplasia + Macroglossia | Mixed Breed     | 2/52 (3.84%)  | Dead            | -                                    |

|                                                         |          |              |           |                                           |
|---------------------------------------------------------|----------|--------------|-----------|-------------------------------------------|
| Hydrocephalus +<br>Portosystemic shunt                  | Pug      | 1/52 (1.92%) | Discharge | Clinical treatment<br>for both conditions |
| Atresia ani +<br>hypospadias +<br>Rectourethral fistula | Shih Tzu | 1/52 (1.92%) | Dead      | -                                         |
| Atresia ani +<br>Rectourethral fistula                  | Shih Tzu | 1/52 (1.92%) | Dead      | -                                         |
| Artrogriposis +<br>Gastroschisis                        | MB       | 2/52 (3.84%) | Dead      | -                                         |

**Table 3: Number of litters, offspring, and malformed puppies by breed, attended in SORA (Service of Obstetrics and Animal Reproduction) from January 2017 to December 2021.**

| Breed              | Number of litters<br>(%) | Number of offspring (%) | N of malformed and % |
|--------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------|
| French Bulldog     | 43/168 (25.59%)          | 193/768 (25.13%)        | 12/768 (1.56%)       |
| English Bulldog    | 37/168 (22.02%)          | 187/768 (24.34%)        | 15/768 (1.95%)       |
| Shih tzu           | 18/168 (10.71%)          | 74/768 (9.63%)          | 7/768 (0.91%)        |
| German Spitz       | 9/168 (5.35%)            | 27/768 (3.51%)          | 1/768 (0.13%)        |
| Chow chow          | 8/168 (4.76%)            | 32/768 (4.16%)          | 0                    |
| Pinscher Miniature | 8/168 (4.76%)            | 23/768 (2.99%)          | 1/768 (0.13%)        |
| Pug                | 4/168 (2.38%)            | 18/768 (2.34%)          | 7/768 (0.91%)        |
| American Bully     | 4/168 (2.38%)            | 27/768 (3.51%)          | 0                    |
| Lhasa apso         | 3/168 (1.78%)            | 17/768 (2.21%)          | 1/768 (0.13%)        |
| Border collie      | 3/168 (1.78%)            | 21/768 (2.73%)          | 0                    |
| Maltese            | 2/168 (1.19%)            | 5/768 (0.65%)           | 0                    |
| Dachshund          | 2/168 (1.19%)            | 9/768 (1.17%)           | 0                    |
| Pekingese          | 2/168 (1.19%)            | 7/768 (0.91%)           | 4/768 (0.52%)        |
| Rottweiler         | 2/168 (1.19%)            | 2/768 (0.26%)           | 0                    |
| Boxer              | 1/168 (0.59%)            | 9/768 (1.17%)           | 0                    |
| Poodle             | 1/168 (0.59%)            | 3/768 (0.39%)           | 1/768 (0.13%)        |
| Blue heeler        | 1/168 (0.59%)            | 6/768 (0.78%)           | 0                    |
| Labrador           | 1/168 (0.59%)            | 2/768 (0.26%)           | 0                    |
| Siberian Husky     | 1/168 (0.59%)            | 6/768 (0.78%)           | 0                    |
| Fox Paulistinha    | 1/168 (0.59%)            | 4/768 (0.52%)           | 0                    |
| Yorkshire          | 1/168 (0.59%)            | 6/768 (0.78%)           | 0                    |
| Mixed Breeds       | 16/168 (9.52%)           | 95/768 (4.55%)          | 4/768 (0.52%)        |

**Table 4. Odds ratio, confidence interval and significance according to independent variables of the dam.**

| <b>Independent Variables of the dam</b> | <b>Description</b>                                                   | <b>Association with malformation</b> | <b>Odds ratio</b> | <b>Confidence interval</b> | <b>P value</b> |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|----------------------------|----------------|
| Breed                                   | Brachycephalic<br>Others purebred<br>Mixed breed                     | Brachycephalic                       | 3.03              | 95%                        | 0.009          |
| Age                                     | Young (1-2y)<br>Adult (3-6y)<br>Mature (7-9)                         | > 7 years                            | 5.71              | 95%                        | 0.021          |
| Mode of delivery                        | Elective c-section<br>Therapeutic c-section<br>Eutocic vaginal birth | Not related                          | -                 | -                          | -              |
| Parity                                  | Primiparous<br>Multiparous                                           | Missing data                         | -                 | -                          | -              |
| Litter size                             | Small (1-4)<br>Medium (4-6)<br>Large (>7)                            | Not related                          | -                 | -                          | 0.5996         |

## Figures



Figure 1. Cleft Palate in a French Bulldog neonate.



**Figure 2:** Anasarca in an English Bulldog neonate. Note the accumulation of fluid in the subcutaneous tissue, a remarkable characteristic of this type of malformation.

## References

1. Gill, MA. (2001) Perinatal and late neonatal mortality in the dog. [Thesis]. [Faculty of Veterinary Science]: The University of Sydney
2. Smith, FO. Prenatal Care of the Bitch and Queen. In: Peterson ME, Kutzler M. Small Animal Pediatrics The First 12 Months of Life. London, England: W B Saunders Co; (2011). 1-10 doi:10.1016/B978-1-4160-4889-3.00001-2.
3. Pereira KHNP, Correia LECS, Oliveira ELR, Bernardo RB, Nagib Jorge ML, Gobato MLM, et al. Incidence of congenital malformations and impact on the mortality of neonatal canines. *Theriogenology*. (2019) 140:52–7.
4. Roman N, Carney PC, Fiani N, Peralta S. Incidence patterns of orofacial clefts in purebred dogs. *PLOS ONE*. (2019) 14(11): e0224574. doi:10.1371/journal.pone.0224574
5. Pretzer SD. Canine embryonic and fetal development: A review. *Theriogenology* (2008) 70 300–303. doi:10.1016/j.theriogenology.2008.04.029
6. Bertram S, ter Haar G, Decker S. Congenital malformations of the lumbosacral vertebral column are common in neurologically normal French Bulldogs, English Bulldogs, and Pugs, with breed-specific differences. *Veterinary Radiology & Ultrasound* (2019) 60(4):400–8. doi: 10.1111/vru.12753
7. Lackmann F, Forterre F, Brunnberg L, Loderstedt S. Epidemiological study of congenital malformations of the vertebral column in French bulldogs, English bulldogs and pugs. *Veterinary Record* (2021) e509:1-8. doi:10.1002/vetr.509
8. Couturier J, Rault D, Cauzinille L. Chiari-like malformation and syringomyelia in normal cavalier King Charles spaniels: a multiple diagnostic imaging approach. *Journal of Small Animal Practice*. (2008) (9):438–43. doi: 10.1111/j.1748-5827.2008.00578.x
9. Kopke MA, Jack MW, Baltzer WI, Wightman PF, Gal A. Dermoid Sinus Type VI associated with spina bifida and tethered cord syndrome in a French Bulldog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. (2019) 31(2):294–7. doi:10.1177/1040638719827626
10. Monsef Y, Karaks AK, Yucel G, Hazirolu R. Pathological Features Of fetal anasarca in Pekingese Puppies. *Veterinário Hekimler Derneği Dergisi*. (2020) 91 (2): 164-168. doi: 10.33188/vetheder.687446
11. Veronesi MC, Panzani S, Faustini M, Rota A. An Apgar scoring system for routine assessment of newborn puppy viability and short-term survival prognosis. *Theriogenology*. (2009) 72(3):401–7.

12. Kennel Club. Brachycephalic Health. 2019.  
<https://www.thekennelclub.org.uk/health/for-owners/brachycephalic-health/>
13. Felska-Błaszczuk L, Seremak B. Negative Health Changes In Brachycephalic Dogs Resulting From Breeding Pressure – A Review. *Rocz. Nauk. Zoot.* (2021) 48(1):15–28
14. Campbell H. Nursing Implications of over-breeding brachycephalic canines, focusing on British and French Bulldogs. *The Veterinary Nurse.* (2020) 11(5):235–9. doi:10.12968/vetn.2020.11.5.235
15. Cornelius AJ, Moxon R, Russenberger J, Havlena B, Cheong SH. Identifying Risk Factors for canine dystocia and stillbirths. *Theriogenology.* (2019) 128:201–6. doi:10.1016/j.theriogenology.2019.02.009
16. Smith FO. Guide Emergency Interception During Parturition in the Dog and Cat. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.* (2012) 42(3):489–99. doi:10.1016/j.cvsm.2012.02.001
17. Eneroth A, Linde-Forsberg C, Uhlhorn M, Hall M. Radiographic pelvimetry for assessment of dystocia in bitches: a clinical study in two terrier breeds. *Journal of Small Animal Practice.* (1999) 40(6):257–64. doi:10.1111/j.1748-5827.1999.tb03076.x
18. Canals CA, Cavada C G, Nazer H J. Factores de riesgo de ocurrencia y gravedad de malformaciones congénitas. *Revista médica de Chile* (2014) 142(11):1431–9.
19. Oliveira P, Domenech O, Silva J, Vannini S, Bussadori R, Bussadori C. Retrospective Review of Congenital Heart Disease in 976 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* (2011) 25(3):477–83. doi:10.1111/j.1939-1676.2011.0711.x
20. Kaplan JL, Gunther-Harrington CT, Sutton JS, Stern JA. Multiple midline defects identified in a litter of golden retrievers following gestational administration of prednisone doxycycline: a case series. *BMC Veterinary Research.* (2018) 14(1). 1-9 . doi:10.1186/s12917-018-1419-
21. Peralta S, Fiani N, Kan-Rohrer KH, Verstraete FJM. Morphological Evaluation Of Cleft Softlip, palate, or both in dogs. *American Journal of Veterinary Research.* (2017) 78(8):926–33. doi:10.2460/ajvr.78.8.926
22. Cunto M, Zambelli D, Castagnetti C, Linta N, Bini C. Diagnosis Treatment Foetal anasarca in two English Bulldog puppies. *Pak Vet J.* (2015) 35(2): 251-253
23. Garncarz M, Parzeniecka-Jaworska M, Szaluś-Jordanow O. Congenital heart defects in dogs: A retrospective study of 301 dogs. *Medycyna Weterynaryjna.* (2017) 73(10):651–6. doi: 10.21521/mw.5784

24. . Blanco PG, Batista P, Re N, Mattioli G, Arias D, Gobello C. Electrocardiographic Changes in Normal and Abnormal Canine Pregnancy. *Reproduction in Domestic Animals*. (2011) 47(2):252–6.
25. Blanco PG, Tórtora M, Rodríguez R, Arias DO, Gobello C. Ultrasonographic assessment of maternal cardiac function and peripheral circulation during normal gestation in dogs. *The Veterinary Journal*. (2011) 190(1):154–9.
26. Melandri M , Spalla I, Fanciullo L, Alonge S. Pregnancy Effect on Echocardiographic Parameters in Great Dane Bitches. *Animals (Basel)*. (2020) 10(11):1992
27. Estey CM. Congenital Hydrocephalus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* (2016) 46(2):217–29.
28. Schmidt M, Ondreka N. Hydrocephalus in Animals. *Pediatric Hydrocephalus* (2019) 53–95. doi:10.1007/978-3-319-27250-4\_36
29. O'Neill DG, Packer RMA, Francis P, Church DB, Brodbelt DC, Pegram C. French Bulldogs differtoother dogs in the UK in propensity for many common disorders: a Vet Compass study. *Canine Medicine and Genetics*. (2021) Dec 8(1). doi:10.1186/s40575-021-00112-3
30. Yordy J, Kraus C, Hayward JJ, White ME, Shannon LM, Creevy KE, et al. Body size, inbreeding, and lifespan in domestic dogs. *Conservation Genetics*. (2019) 21(1):137–48. doi:10.1007/s10592-019-01240-x
31. Khlát M, Khoury M. Inbreeding and Diseases: Demographic, Genetic, and Epidemiologic Perspectives. *Epidemiologic Reviews*. (1991) 13(1):28–41. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036072
32. O'Neill DG, Jackson C, Guy JH, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt DC. Epidemiological associations between brachycephaly and upper respiratory tract disorders in dogs attending veterinary practices in England. *Canine Genetics and Epidemiology* (2015) 2:10 doi:10.1186/s40575-015-0023-8
33. Njikam IN, Huault M, Pirson V, Detilleux J. The Influence of Phylogenetic Origin on the Occurrence of Brachycephalic Airway Obstruction Syndrome in a Large Retrospective Study. *Intern J Appl Res Vet Med* 2009, 7( 3)
34. Federation of European Companion Animal Veterinary Associations, Federation of Veterinarians of Europe (FVE). Position Paper On Breeding Healthy dogs: the effect of selective breeding on the health and welfare of dogs 'Health and welfare should go before looks, vets urge'. (2018) [http://www.evssar.org/wp-content/uploads/2018/08/2018\\_06\\_Extreme\\_breeding\\_adopted.pdf](http://www.evssar.org/wp-content/uploads/2018/08/2018_06_Extreme_breeding_adopted.pdf) [assessed March, 2022]



### **Capítulo 3 - Considerações finais**

Alguns pontos importantes sobre a reprodução assistida de cães são levantados neste estudo retrospectivo: a alta incidência de malformações congênitas dos mais variados tipos em cães braquicefálicos atenta para a importância do fator genético. Para diminuir os efeitos negativos da endogamia histórica envolvida na criação dessas raças, devem ser estimuladas mudanças no padrão de seleção desses animais.

A lacuna de conhecimento acerca da epidemiologia das malformações congênitas em cães também é um ponto a ser questionado. Embora estejam disponíveis relatos de casos esporádicos, para a maioria das afecções não há dados robustos sobre incidência, causas, tratamento e prognóstico.

Muitos filhotes com malformações vêm a óbito ou são eutanasiados pela falta de conhecimento por parte do veterinário para lidar com suas particularidades. Esse conhecimento é de fundamental importância para evitar o aparecimento de malformações e para intervir de forma correta e assertiva quando estas se fizerem presentes.