

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**TOSSE EM CÃES: FISIOPATOLOGIA, DOENÇAS  
ASSOCIADAS E MÉTODOS DIAGNÓSTICOS**

**MONOGRAFIA DE ESPECIALIZAÇÃO**

**Renan Marcel Krüger**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2010**

# **TOSSE EM CÃES: REVISÃO DE FISIOPATOLOGIA, MÉTODOS DIAGNÓSTICOS E ETIOLOGIAS**

por

**Renan Marcel Krüger**

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médico-Veterinária, Área de Concentração de Clínica Médica de Pequenos Animais, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Especialista em Clínica Médica de Pequenos Animais**

**Preceptora: Prof. Anne Santos do Amaral**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2010**

K94t

Krüger, Renan Marcel, 1982-

Tosse em cães : fisiopatologia, doenças associadas e métodos diagnósticos / Renan Marcel Krüger. - 2010.  
94 f. ; il.

Monografia (especialização) – Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências Rurais, Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, 2010.

“Orientadora: Profª. Anne Santos do Amaral”

1. Medicina veterinária 2. Cães 3. Tosse 4. Traqueíte 5. Bronquite  
6. Pneumonia I. Amaral, Anne Santos do II. Título

CDU: 619:636.7

Ficha catalográfica elaborada por  
Patrícia da Rosa Corrêa – CRB 10/1652  
Biblioteca Setorial do Centro de Ciências Rurais/UFSM

**Universidade Federal de Santa Maria  
Centro de Ciências Rurais  
Programa de Pós-Graduação em Residência Médico-Veterinária  
Departamento de Clínica de Pequenos Animais**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Monografia de  
Especialização

**TOSSE EM CÃES: REVISÃO DE FISIOPATOLOGIA, MÉTODOS  
DIAGNÓSTICOS E ETIOLOGIAS**

elaborada por  
**Renan Marcel Krüger**

como requisito parcial para a obtenção do grau de  
**Especialista em Clínica Médica de Pequenos Animais**

**COMISSÃO EXAMINADORA**

**Anne Santos do Amaral, Dr.**  
(Presidente/Preceptora)

**Claudete Schmidt, Dr. (UFSM)**

**Álan Gomes Pöppl, Msc. (UFSM)**

Santa Maria, 12 de julho de 2010.

## **AGRADECIMENTOS**

*A Deus, por abrir as portas e dar para mim a oportunidade de seguir o caminho da profissão escolhida, pela ajuda em tempos difíceis.*

*À minha esposa Jenniffer, sempre ao meu lado em todos os momentos; soube compartilhar as minhas alegrias, e agora comemora junto comigo mais esta etapa.*

*Aos meus pais, que sempre me apoiaram desde o dia em que prestei a prova para admissão, sempre disponibilizando tudo o que podiam para investir em meu futuro.*

*À minha preceptora, professora Anne, pela sua amizade e dedicação, por sempre ajudar com seu conhecimento e disposição fora do comum! Obrigado pela sabedoria que sempre transmitiu.*

*À professora Dete pelo seu reconhecido profissionalismo e dedicação aos animais, sempre auxiliando em tudo que lhe fosse solicitado. Sua calma e forma de raciocínio com certeza fizeram a maior diferença. Obrigado!*

*Ao professor Cândido, que com sua experiência e conhecimento ajudou a construir a minha formação. Obrigado também pelo auxílio quando a rotina estava difícil. Ainda lembro-me do trabalho pesado nos finais de ano!*

*A todos os professores que, de uma forma ou de outra, sempre contribuíram com o ensino aos residentes. Um muito obrigado especial para os professores Mazzanti, Carmem, Pelegrini e Sônia, que acompanharam um pouco da minha rotina diária, sempre ajudando a resolver os quebra-cabeças da clínica!*

*Aos meus colegas residentes, não há como deixá-los de fora, compartilhamos dois anos juntos, trocando experiências, alegrias e tristezas. Só um residente entende outro residente!*

*Às técnicas de enfermagem, Mairi e Isabel, não há como não agradecer-las após tanto tempo compartilhando a arte de cuidar dos animais!*

*Aos veterinários Maicon, Paula e Ana Paula, sempre ajudando a tocar o barco! E também ao diretor Breno, em sua busca incansável pelo bom funcionamento do nosso Hospital Veterinário Universitário.*

*Aos funcionários, Liége, Carla, Davis, César, Giovani, Joni, Marinho, Salsisha e Evinha, são todos amigos especiais!*

*A todos os alunos dos cursos de mestrado e doutorado do Hospital Veterinário, gente que trabalha!*

*Não posso esquecer-me dos animais, que são o motivo da minha profissão. Muitos latidos, lambidas e ronronares (e algumas mordidas!) ficarão na minha memória para sempre.*

## **RESUMO**

Monografia de Especialização  
Programa de Pós-Graduação em Residência Médico-Veterinária  
Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil

### **TOSSE EM CÃES: REVISÃO DE FISIOPATOLOGIA, MÉTODOS DIAGNÓSTICOS E ETIOLOGIAS**

AUTOR: RENAN MARCEL KRÜGER  
PRECEPTORA: ANNE SANTOS DO AMARAL  
Local e Data da Defesa: Santa Maria, 12 de julho de 2010

A tosse representa o mais importante sinal respiratório e uma das queixas mais comuns enfrentadas pelos clínicos veterinários em sua rotina diária. Consiste em uma inspiração rápida, fechamento da glote, contração dos músculos respiratórios e súbita abertura da glote, gerando um fluxo de ar em alta velocidade, na tentativa de eliminar secreções e corpos estranhos dos pulmões, brônquios e traquéia. É um mecanismo de defesa natural, importante para a manutenção das vias aéreas, entretanto, em alguns casos, a compressão súbita das vias aéreas causada pela tosse pode exacerbar a inflamação, perpetuando a resposta da tosse, podendo criar um círculo vicioso. Ainda, podem ocorrer alterações degenerativas no epitélio respiratório e parede dos brônquios, resultando em alterações crônicas muitas vezes irreversíveis. Este estudo tem como objetivo revisar aspectos fisiológicos e patológicos da tosse em cães, bem como rever a abordagem ao paciente com este sinal clínico, que muitas vezes representa a parte visível de um grande problema primário. Também descreve de forma sucinta as principais etiologias da tosse nesta espécie, e a abordagem terapêutica para a sua supressão, quando indicada.

Palavras-chave: traqueíte, bronquite, pneumonia, reflexo da tosse, antitussígenos.

## **ABSTRACT**

Monograph of Expertise  
Programa de Pós-Graduação em Residência Médico-Veterinária  
Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil

### **COUGH IN DOGS: REVIEW OF PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSTIC METHODS AND ETIOLOGIES**

AUTHOR: RENAN MARCEL KRÜGER

PRECEPTRESS: ANNE SANTOS DO AMARAL

Place and Date of Presentation: Santa Maria, July 12, 2010

The cough is the most important respiratory signal and a common complaint encountered by veterinary practitioners in their daily routine. It consists of a rapid inspiration, glottal closure, contraction of respiratory muscles and sudden opening of the glottis, generating a stream of air at high speed in an attempt to clear secretions and foreign bodies from the lungs, bronchi and trachea. It is a natural defense mechanism, important for the maintenance of the airways, however, in some cases, the sudden compression of the airways caused by cough may exacerbate inflammation, perpetuating the response of cough and may create a vicious circle. Still, there may be degenerative changes in the respiratory epithelium and the bronchial wall, resulting in chronic changes that are often irreversible. This study aims to review physiological and pathological cough in dogs, as well as review the approach to patients with this clinical sign, which often represents the visible part of a large primary problem. Also briefly describes the main causes of cough in this species, and therapeutic approach for their suppression, when indicated.

Keywords: tracheitis, bronchitis, pneumonia, cough reflex, cough suppressants.

## **LISTA DE FIGURAS**

FIGURA 1 – Inervação vagal aferente de cobaias. Mecanismo da estimulação sensorial nervosa pelos vários estímulos indutores da tosse. ....	19
FIGURA 2 – Realização de lavagem traqueal em cão. ....	42
FIGURA 3 – Realização de lavagem traqueal em cão: técnica alternativa. ...	43
FIGURA 4 – Aspiração pulmonar transtorácica.....	46

## LISTA DE QUADROS

- QUADRO 1 – Resumo da gênese, características acústicas e momento de ocorrência dos sons pulmonares normais e anormais..... 28
- QUADRO 2 – Resumo dos sons pulmonares esperados em variadas condições cardiopulmonares comuns de cães. .... 28
- QUADRO 3 – Características para a diferenciação da insuficiência cardíaca congestiva de doença pulmonar primária. .... 74
- QUADRO 4 – Fármacos comumente utilizados em doenças respiratórias de cães, ação esperada e dose recomendada. .... 78

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>14</b>
<b>2.1. Fisiologia da tosse .....</b>	<b>14</b>
<b>2.2. Abordagem diagnóstica da tosse em cães .....</b>	<b>23</b>
<b>2.3. Características da tosse .....</b>	<b>29</b>
<b>2.4. Exames complementares para o diagnóstico de causas de tosse .....</b>	<b>33</b>
<b>2.5. Causas de tosse em cães .....</b>	<b>49</b>
<b>2.6. Terapêutica da supressão da tosse .....</b>	<b>77</b>
<b>3. CONCLUSÃO.....</b>	<b>83</b>
<b>4. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>84</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A tosse é o mais importante e o mais freqüente sinal respiratório (TARANTINO, 1997). Estudos epidemiológicos em pacientes humanos revelam que de 11% a 18% da população em geral têm episódios de tosse persistente, embora não se saiba exatamente quanto dessa tosse está envolvida em um processo natural de limpeza e manutenção das vias aéreas e quanto está relacionado a patologias (CHUNG & WIDDICOMBE, 2005).

Nos Estados Unidos da América (EUA), a tosse representa o segundo principal motivo para uma consulta médica; sendo que, entre os especialistas em tórax, a tosse persistente compõe entre 10% a 38% dos pacientes consultados (CHUNG & WIDDICOMBE, 2005). Estima-se que a venda de medicamentos para o combate à tosse represente, no mundo todo, um bilhão de dólares ao ano.

Consiste numa inspiração rápida e profunda, seguida pelo fechamento da glote, contração dos músculos expiratórios, principalmente o diafragma, terminando com uma expiração forçada, após a abertura súbita da glote, geralmente na tentativa de liberar o excesso de secreções ou corpos estranhos dos pulmões, brônquios ou da traquéia (ETTINGER, 2004). Pode ser extremamente irritante, tanto para o cão, como para o proprietário. Algumas vezes pode ser tão incômoda a ponto de causar exaustão ou fadiga.

Embora a tosse seja um mecanismo de defesa das vias respiratórias, as quais reagem aos irritantes ou procuram eliminar secreções anormais, sempre com o objetivo de permanecerem permeáveis, ela pode tornar-se nociva ao sistema respiratório (TARANTINO, 1997). A compressão súbita das vias aéreas causada pela tosse pode causar ou exacerbar a inflamação, perpetuando a resposta da tosse. Ainda, podem ocorrer alterações degenerativas no epitélio respiratório e parede dos brônquios, resultando em colapso bronquial e bronquiectasia (THOMASON & HOOVER, 2009).

Em cães, a tosse é uma apresentação clínica comum, mas muitas vezes representa um desafio. O diagnóstico e o tratamento adequado são essenciais para evitar as complicações crônicas e as seqüelas que a tosse pode provocar. Este trabalho procura descrever um pouco do que se sabe sobre a fisiologia do reflexo da tosse e suas implicações, abordagem clínica, exames auxiliares, etiologias comuns e possível tratamento supressor.

## **2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1. Fisiologia da tosse**

A tosse resulta de estimulação dos receptores, principalmente os localizados na mucosa das vias respiratórias, inervados pelos nervos vagos e seus ramos (GUYTON & HALL, 1997). O bloqueio parcial da condução vagal, através do resfriamento a 6°C, foi eficiente na prevenção da tosse em cães por estimulação mecânica e por ácido na laringe e na árvore traqueobrônquica (TATAR et al., 1994).

As estruturas relacionadas ao reflexo da tosse inervadas pelos nervos vagos e seus ramos são a laringe e a árvore brônquica proximal, principalmente, mas também incluem a parte posterior da orofaringe e os pequenos brônquios, assim como a membrana timpânica e o meato auditivo externo (CHUNG & WIDDICOMBE, 2005). A irritação de qualquer uma destas estruturas causa tosse, sendo a única clara exceção aquela que ocorre voluntariamente.

Segundo Guyton & Hall (1997), depois da ativação dos receptores, uma seqüência automática de eventos é desencadeada pelos circuitos neuronais do bulbo, iniciando com uma rápida inspiração de ar. Em seguida, a epiglote se fecha e as pregas vocais cerram-se para aprisionar o ar dentro dos pulmões. Os músculos abdominais, então, contraem-se vigorosamente, empurrando as vísceras abdominais de encontro ao diafragma. Outros músculos expiratórios, como os intercostais internos, também se contraem. Como resultado, a pressão pulmonar torna-se elevada, e a súbita abertura das pregas vocais e da epiglote faz com que o ar aprisionado mova-se para fora em grande velocidade.

Além disso, a forte compressão dos pulmões provoca o colapso dos brônquios e da traquéia, produzindo a invaginação das partes não-cartilaginosas desses condutos, de modo que o ar, movendo-se com força explosiva, passa de fato através de fendas brônquicas e traqueais. A movimentação do ar em alta velocidade, sob estas condições, usualmente expulsa qualquer matéria estranha que esteja presente nos brônquios e traquéia (GUYTON & HALL, 1997).

### **2.1.1. Fases da tosse**

De um modo simples, usualmente se define tosse como uma inspiração profunda, seguida por uma forte expiração contra uma glote fechada, que então abre, liberando um fluxo de ar em alta velocidade, acontecendo logo após uma inspiração restaurativa. Estas são as fases inspiratória, compressiva, expulsiva (expiratória ou explosiva) e recuperativa (CHUNG & WIDDICOMBE, 2005). O principal som da tosse acontece na fase expulsiva, porém, nesta mesma fase, pode acontecer um segundo som, relativo a um novo fechamento da glote; este som está geralmente presente em doenças das vias aéreas, mas pode estar ausente em outras doenças ou em pacientes saudáveis.

### **2.1.2. Receptores para o reflexo da tosse**

A laringe e a árvore traqueobrônquica são os locais mais sensíveis para iniciar um episódio de tosse em cães, especialmente a carina e as ramificações brônquicas (TATAR et al., 1994). Esta resposta é conveniente se levado em consideração que materiais inalados comumente se depositam nestes lugares.

Experimentalmente é difícil ou impossível desencadear tosse a partir do estímulo das vias aéreas menores e alvéolos (CHUNG & WIDDICOMBE, 2005). Este fato é fisiologicamente explicado porque mesmo um episódio vigoroso de tosse não é capaz de gerar turbulência ou força de cisalhamento suficiente para tornar a tosse efetiva nas vias aéreas menores.

Estímulos geradores da tosse podem ser de natureza inflamatória, mecânica, química ou térmica (TARANTINO, 1997). Considerando-se esta ampla gama de estímulos para a tosse, pode-se concluir que os receptores dos nervos sensoriais são do tipo multimodal, isto é, sensíveis a uma série de estímulos diferentes. Estes receptores estão distribuídos pelo trato respiratório.

#### **2.1.2.1. Laringe e faringe**

Os receptores nervosos localizados na mucosa da laringe são ativados por estímulos mecânicos e químicos; suas fibras seguem, principalmente, pelo nervo laríngeo recorrente antes de se juntar ao vago. Estudos indicam que a inervação aferente laríngea pertence ao grupo dos receptores de adaptação rápida (RARs),

encontrados também na inervação da árvore traqueobrônquica (CHUNG & WIDDICOMBE, 2005).

Os RARs são estimulados apenas quando muda a força do estímulo, no entanto, reagem intensamente enquanto uma mudança estiver ocorrendo. Desta forma, são ativados quando há um estímulo, e novamente quando este é retirado (GUYTON & HALL, 1997b). Normalmente, são receptores silenciosos, mas quando ativados causam uma rápida descarga adaptativa com padrão irregular que são conduzidas em alta velocidade pelas fibras vagais mielinizadas (tipo A $\delta$ ). Os principais estímulos são: fumaça, diversas substâncias químicas inaladas, e estímulos mecânicos, como muco ou poeira (CHUNG & WIDDICOMBE, 2005). Em um trabalho com cobaias, as fibras aferentes do tipo RAR foram extremamente sensíveis a perturbação mecânica dos seus leitos receptivos, mas não foram afetadas por uma variedade de mediadores (prostaglandinas, histamina, bradicinina, serotonina) e por capsaicina (UNDEM et al., 2002). Pelas suas características aqui descritas, podemos concluir que um estímulo em dobro nos receptores da tosse não vai provocar o dobro de resposta motora; entretanto, um estímulo pequeno pode provocar uma resposta tão grande quanto um estímulo maior faria.

Em cães anestesiados, estímulos mecânicos e inalação de ácido cítrico na região traqueobrônquica provocaram tosse em todos os casos, porém, na laringe, apenas 56,7% dos cães submetidos a um estímulo mecânico e 33,3% daqueles submetidos ao desafio de ácido responderam com tosse (TATAR et al., 1994). Estes dados sugerem que a região da laringe não é tão sensível quanto a região traqueobrônquica em cães.

Embora a tosse induzida pela estimulação da faringe possa parecer uma exceção à regra do estímulo vagal, já que a faringe é basicamente innervada pelo nervo glossofaríngeo (IX par craniano), existe um pequeno ramo do nervo laríngeo superior (vagal) que pode mediar a tosse (CHUNG & WIDDICOMBE, 2005). Em adição, gotejamento pós-nasal causado por sinusite ou nasofaringite pode induzir tosse, possivelmente pela propagação de mediadores inflamatórios para a faringe.

#### **2.1.2.2. Árvore traqueobrônquica**

Entre as espécies que tosse, RARs são também encontrados na traquéia e brônquios maiores. Estes receptores possuem terminais nervosos sob ou dentro do epitélio, concentrado nos pontos de ramificação das vias aéreas, alguns deles se

encontram próximos ao epitélio (CHUNG & WIDDICOMBE, 2005). São ativados, assim como os receptores da laringe, por uma gama extremamente variável de irritantes químicos e, principalmente, mecânicos, além de mediadores imunológicos e inflamatórios, como histamina, bradicinina, prostaglandinas e substância P. Em modelos animais, congestão pulmonar, atelectasia, broncoconstrição e alterações na complacência pulmonar podem incrementar a atividade dos RARs. Cães, aparentemente, respondem com uma tosse muito mais intensa aos estímulos traqueobrônquicos do que aos estímulos da faringe (TATAR et al., 1994)

Apesar da evidência de que os RARs são os responsáveis primários pela tosse, outros reflexos pulmonares podem interagir com estes receptores. Segundo Chung e Widdicombe (2005), receptores de fibras C, que possuem pequenas fibras vagais aferentes não-mielinizadas são encontrados nas paredes da faringe, dos brônquios e dos alvéolos, sendo ativados pelos mesmos mecanismos que os RARs, porém não causam tosse. As fibras C são muito menos sensíveis à estimulação mecânica, mas podem ser ativadas mais facilmente por capsaicina e bradicinina (UNDEM et al., 2002). Evidências suportam a hipótese de que a bradicinina ativa as fibras C pelo estímulo dos receptores da capsaicina (receptores vanilóides – VR1). Estímulos ácidos ativam as fibras C e os RARs simultaneamente.

Os receptores de fibras C podem causar apnéia e respiração rápida e superficial, além de inibir reflexamente a tosse. No entanto, os receptores das fibras C podem liberar taquicininas (neurotransmissores excitatórios do sistema nervoso não-adrenérgico não-colinérgico – NANC – como a substância P ou neurocinina A) quando estimulados, e estes, por sua vez, podem causar o extravasamento de plasma a partir de vênulas pós-capilares da mucosa. Sendo assim, os RARs são estimulados pelo aumento do volume de líquido intersticial (WIDDICOMBE, 1998). Como conseqüência, receptores de fibras C podem indiretamente aumentar ou causar a tosse, através do estímulo indireto dos RARs. Apesar de recentemente terem sido identificados novos grupos de receptores para as fibras-C e fibras A $\delta$ , suas funções ainda não foram determinadas (CHUNG & WIDDICOMBE, 2005).

Outro aspecto importante para o reflexo da tosse é o reflexo de Hering-Breuner, que previne a hiperinflação dos pulmões. Este reflexo conta com a ação dos receptores de estiramento dos pulmões (receptores de adaptação lenta). Quando estes receptores foram bloqueados com o uso de dióxido de enxofre em coelhos, a resposta ao estímulo da tosse foi muito menor, especialmente quanto aos

esforços expiratórios (HANÁČEK et al., 1984). Higenbottam et al. (1989) publicaram um trabalho que demonstra que pacientes humanos em que foram transplantados pulmão e coração (com o pulmão virtualmente sem inervação) têm reflexo da tosse diminuído mesmo quando o estímulo ocorre na laringe. Uma conclusão importante é que os receptores de estiramento dos pulmões participam do reflexo da tosse e aumentam a sua intensidade.

O fato de que outros receptores responderem como RARs aos mesmos estímulos sugere que o mecanismo da tosse pode ser resultado da interação de diferentes reflexos. Esta visão, juntamente com a variedade de padrões fisiológicos de sensibilidade e respostas de RARs em várias partes do trato respiratório, pode explicar a grande divergência de padrões de tosse em diferentes condições e em diferentes pacientes (CHUNG & WIDDICOMBE, 2005). A figura 1 representa a inervação vagal aferente da traquéia de cobaias e o mecanismo da estimulação sensorial pelos vários estímulos indutores de tosse.

### **2.1.2.3. Plasticidade dos receptores da tosse**

A inflamação das vias aéreas aumenta substancialmente a sensibilidade mecânica de fibras RAR sem afetar suas propriedades adaptativas, mas também pode mudar qualitativamente o papel desempenhado pelos neuropeptídeos sensoriais dos reflexos da tosse, de forma que os neurônios dos RARs podem começar a sintetizar neurocininas, que em animais sem inflamação são expressos somente pelos neurônios das fibras C (UNDEM, et al., 2002).

Quando em doença, os receptores sensoriais para tosse podem demonstrar uma resposta exagerada a um estímulo que normalmente seria inofensivo ou levemente irritante. Este aumento na sensibilidade dos RARs e dos receptores de fibras C pode ser causado por exposição a alérgenos, ozônio, infecções virais, fumaça de cigarro e uma variedade de mediadores inflamatórios (COLERIDGE et al., 1993; CHUNG E WIDDICOMBE, 2005). Os RARs também podem ser sensibilizados por muco nas vias aéreas, contração da musculatura lisa subjacente, e edema da mucosa.

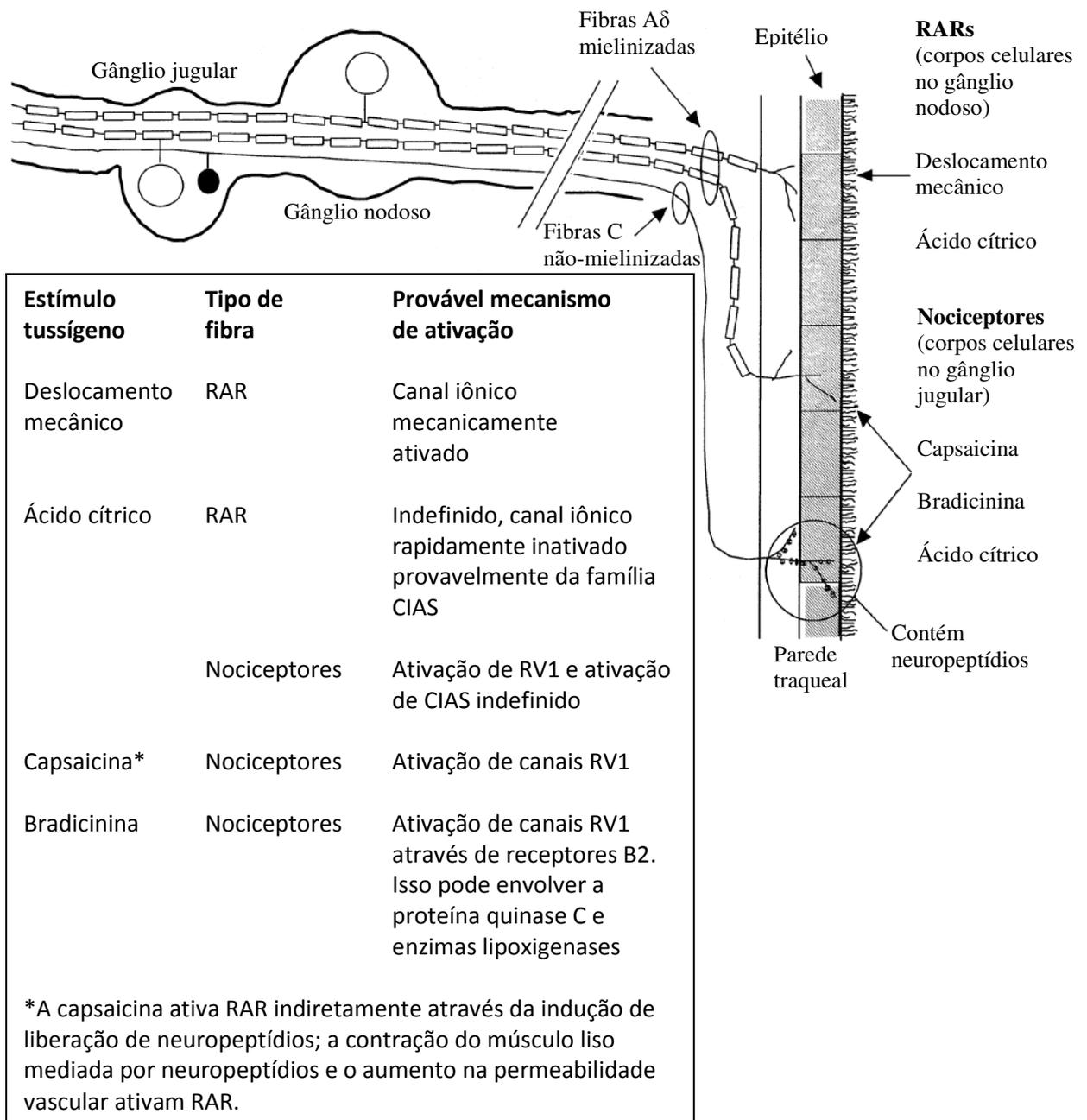


Figura 1: Inervação vagal aferente de cobaias. Mecanismo da estimulação sensorial nervosa pelos vários estímulos indutores da tosse. CIAS, canal iônico ácido-sensível; B2, receptor de bradicinina tipo 2; RAR, receptor de adaptação rápida; RV1, receptor vanilóide tipo 1. Fonte: UNDEM, B.J. et al. Physiology and Plasticity of Putative Cough Fibres in the Guinea Pig. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, v.15, p.193-198, 2002.

#### 2.1.2.4. Receptores de membrana/canais de terminações sensitivas para tosse

Os receptores para tosse, especialmente os RARs, são estimulados pelo toque e estiramento, provavelmente tendo canais de membrana ativados pelo estiramento

(CHUNG & WIDDICOMBE, 2005). Possuem também canais de sódio voltagem-dependentes que podem ser ativados por ácidos e pertencem à família dos canais iônicos ácido-sensíveis (CIAS). Entretanto, o RAR não possui receptores vanilóides (VR1), os quais têm um papel na detecção de estímulos dolorosos, encontrado nos nociceptores das fibras C e A $\delta$ .

Os receptores vanilóides são ativados por vários estímulos, como o calor, bradicinina, derivados do ácido araquidônico, ATP, fosfoquinase C, e principalmente por capsaicina (UNDEM et al., 2002; CHUNG & WIDDICOMBE, 2005). Recentemente, um receptor de membrana canabinóide (CB2) foi identificado. Estes estudos demonstram como a tosse pode ser induzida, e serão importantes para o desenvolvimento de opções terapêuticas para o futuro.

### **2.1.3. Controle pelo sistema nervoso central (SNC)**

O entendimento do controle central da tosse é necessário, pois a maioria dos agentes antitussígenos é de ação central. Após os receptores serem ativados, o estímulo da tosse é integrado no bulbo, onde fibras aferentes para tosse o retransmitem primeiro para o núcleo do trato solitário (NTS) ou para perto dele; a saída motora é no núcleo retroambíguo, enviando sinais aos músculos respiratórios pelos motoneurônios, e no núcleo ambíguo, enviando sinais para a laringe e árvore traqueobrônquica (CHUNG & WIDDICOMBE, 2005). No gato, já se sabe que este processo é um pouco diferente. Essas observações, embora ainda não totalmente comprovadas, podem levar ao desenvolvimento de categorias diferentes de agentes antitussígenos para esses dois locais.

O controle voluntário da tosse provavelmente não segue este modelo, já que pacientes humanos com lesão no tronco cerebral tem o reflexo da tosse preservado, porém não conseguem iniciar a tosse espontaneamente para tentar limpar as vias aéreas (CHUNG & WIDDICOMBE, 2005). Também é sugerido que o córtex tem um importante papel no controle da tosse, já que em pacientes humanos a tosse pode ser voluntariamente inibida ou mesmo abolida, acontecendo o mesmo durante o sono ou quando o paciente está sob anestesia leve (LEE et al., 2002). O mesmo pode ser verdadeiro em animais.

Os receptores de membrana para tosse do sistema nervoso central incluem aqueles para serotonina, ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), N-metil-D-aspartato,

neurocininas e dopamina, achados que podem ter considerável aplicação terapêutica (CHUNG & WIDDICOMBE, 2005).

O mecanismo da tosse no SNC demonstra interações e plasticidade, semelhantemente ao que ocorre nos mecanismos periféricos. Por exemplo, fibras aferentes dos RARs e dos receptores de fibra-C convergem no núcleo do trato solitário, causando a liberação de neurocininas, que por sua vez potencializarão os receptores originalmente ativados, principalmente no tocante à tosse e broncoconstrição; esta potencialização aumenta ainda mais pela atividade contínua da fibra-C (CHUNG E WIDDICOMBE, 2005). Em alguns casos de refluxo gastroesofágico pode ser demonstrada esta plasticidade do SNC, onde a atividade aferente esofágica pode ativar o reflexo da tosse pela sensibilização dos receptores.

#### **2.1.4. Vias motoras**

Embora o fechamento da glote seja geralmente considerado um componente essencial e definitivo da tosse, tanto em humanos como em experimentos animais o fechamento pode ser incompleto ou mesmo ausente, o que não parece limitar grandemente a efetividade da tosse em termos de limpeza das vias aéreas (CHUNG & WIDDICOMBE, 2005). Além disso, o reflexo do fechamento da glote tem resposta mais lenta aos irritantes do que os reflexos de expiração e da tosse, e este reflexo pode, portanto, depender de diferentes vias .

A tosse é associada com outras ações respiratórias além daquela dos músculos respiratórios esqueléticos. Chung & Widdicombe (2005) descrevem que há geralmente broncoespasmo, embora possa ser mascarado ou revertido por mudanças dramáticas no volume do pulmão. O mecanismo aferente para o reflexo da tosse e broncoespasmo reflexo pode ser diferente. A tosse pode ser causada por RARs e o broncoespasmo principalmente por receptores de fibras C.

Na prática, em humanos, tanto a tosse como o riso, podem precipitar um ataque de asma; e ataques de asma são freqüentemente associados com um reflexo da tosse hiper-reativo, existindo, portanto, a possibilidade de círculos viciosos. A broncoconstrição pode ser importante por aumentar a velocidade do limiar do fluxo de ar e diminuir o influxo de material irritante e tussigênico para as partes mais profundas das vias aéreas (KARLSSON et al., 1988; CHUNG & WIDDICOMBE, 2005). A tosse pode ser extremamente deletéria para aqueles cães com doenças alérgicas ou outras que causem broncoespasmo.

Os receptores aferentes para a tosse também causam secreção reflexa de muco das glândulas da submucosa das vias aéreas (CHUNG & WIDDICOMBE, 2005). O muco aprisiona partículas inaladas e produtos químicos irritantes, e o material é, portanto, eliminado do vias aéreas pelo transporte mucociliar e pela tosse em si. O muco também pode funcionar como um obstáculo físico entre os irritantes luminiais e a parede das vias aéreas. Foi demonstrado que há um aumento na secreção de muco em condições associadas com tosse.

#### **2.1.5. Mecânica da tosse**

A fase inspiratória da tosse consiste de uma inspiração profunda através de uma glote amplamente aberta. O volume inalado varia muito, desde uma capacidade vital quase completa até volumes muito inferiores (CHUNG & WIDDICOMBE, 2005). A inspiração pode levar material para os pulmões, porém um pulmão com grande volume oferece maior eficiência mecânica para os músculos expiratórios da tosse, porque eles são inicialmente estirados, ativando o reflexo de estiramento (reflexo de Hering-Breuner) e levando a uma forte retração do pulmão que auxilia na expiração. Além disso, a inspiração profunda alarga as vias aéreas em preparação para o seu afastamento durante a fase expiratória.

Na fase de compressão da tosse a glote fecha enquanto os músculos expiratórios torácicos e abdominais contraem, e a pressão intratorácica aumenta rapidamente a valores tão altos quanto 20 kPa, ou 150 mmHg (STOKHOF & VENKER-VAN HAAGEN, 2009). A fase expulsiva segue quando a glote é aberta.

A taxa de fluxo expiratório depende tanto do ar, deixando as vias aéreas centrais durante o colapso dinâmico como resultado da alta pressão torácica, quanto do efeito da alta pressão alveolar, que é aumentada durante a fase de compressão e mantida a um nível elevado pela contração dos músculos expiratórios (CHUNG & WIDDICOMBE, 2005). A fase de expulsão da tosse pode ser de longa duração, com um volume expiratório grande, ou ele pode ser interrompido pelo fechamento da glote em uma série de curtos esforços expiratórios, cada um tendo uma fase compressiva e uma expulsiva. O que determina qual padrão de tosse aparece pode depender da localização anatômica de origem da tosse e dos tipos de receptores nervosos ativados.

Segundo Chung e Widdicombe (2005), a compressão dinâmica das vias aéreas começa imediatamente após o ponto de equilíbrio de pressão, no qual as pressões

intraluminal e extraluminal em torno da parede brônquica são iguais, portanto, a pressão transbrônquica é zero. A eficácia da tosse depende do fluxo de ar de pico, que é maior quanto maior for o recolhimento elástico do pulmão e maior for a elasticidade das vias aéreas centrais.

À partir do ponto de equilíbrio da pressão, a compressão dinâmica das vias aéreas aumenta a velocidade, energia cinética e turbulência do ar quando este passa pelas vias aéreas proximais, melhorando a capacidade de *clearance* exercida pela tosse (CHUNG & WIDDICOMBE, 2005). Acredita-se que, à medida que a tosse possa ser constituída de uma série de esforços expiratórios, com o volume pulmonar diminuindo a cada esforço, a compressão dinâmica desloca-se para os brônquios mais periféricos, que são progressivamente limpos de material intraluminal.

Considerando-se que o transporte mucociliar é o principal método de limpeza do lúmen das vias aéreas em animais saudáveis, a tosse é um mecanismo de reserva importante, especialmente em pacientes com doença pulmonar (CHUNG & WIDDICOMBE, 2005). Humanos saudáveis têm o dobro das taxas de *clearance* mucociliar do que pacientes com bronquite crônica, porém quando a tosse é permitida ou incentivada, os pacientes aumentam o seu *clearance* em 20%, enquanto que indivíduos saudáveis aumentam o seu *clearance* em apenas 2,5%. Como seria de esperar, todos os estudos apontam para o fato de que a tosse é eficaz em limpar as vias aéreas se há hipersecreção de muco; por definição, a tosse seca é improdutiva.

## **2.2. Abordagem diagnóstica da tosse em cães**

A primeira etapa para realização do diagnóstico em cães e gatos com tosse envolve a queixa e o reconhecimento da mesma por parte dos proprietários. As pessoas que cuidam dos animais podem confundir a tosse com respiração ofegante, forçada ou trabalhosa, difícil, espirro reverso, engasgo, ânsia de vômito ou tentativa de vomitar (ETTINGER, 2004). Algumas vezes o líquido é expectorado, sendo que a deglutição da secreção pelo animal pode ser observada no momento da tosse. Quando a expectoração ocorre, alguns proprietários podem a confundir com êmese (HAWKINS, 2006). O vômito e a ânsia de vômito também podem ocorrer após um ataque forçado de tosse, não devendo ser interpretado como um sinal gastrintestinal (ETTINGER, 2004).

Muitas vezes, a tosse não apresenta dois sons distintos, sendo que o segundo som, que representa o fechamento da glote após a expulsão do ar, pode estar ausente. Estímulos punctórios na traquéia ou laringe causam fechamento da glote e um breve, mas forte, esforço expiratório (chamado de “reflexo expiratório”). Estes reflexos parecem ser importantes para prevenir ou minimizar a entrada de corpos estranhos na traquéia e pulmões (CHUNG & WIDDICOMBE, 2005). A síndrome da tosse das vias aéreas superiores (gotejamento pós-nasal), uma das principais causas de tosse em humanos, pode causar mais esse reflexo expiratório do que uma tosse completa.

### **2.2.1. Abordagem geral**

Antes de se iniciar uma abordagem direcionada à tosse, devemos nos lembrar de que as melhores ferramentas diagnósticas que o médico veterinário possui são uma anamnese bem feita e um exame físico completo, independentemente da queixa principal do proprietário. Muitas vezes a tosse pode ser secundária a um problema relativamente simples, o qual pode facilmente passar despercebido caso a abordagem seja precocemente direcionada para a tosse em si. Além disso, evitam-se testes diagnósticos secundários com custo elevado ao proprietário.

As infecções respiratórias mais comuns, como tosse dos canis ou cinomose podem ser facilmente diagnosticadas. As dificuldades ficam mais notáveis nas doenças crônicas dos brônquios ou pulmões e naquelas que envolvem pleura ou mediastino, em que dificilmente consegue-se um diagnóstico sem exames complementares. Segundo Chung & Widdicombe (2005), em humanos a tosse é considerada crônica quando persiste por mais do que três semanas.

É necessário se estabelecer um protocolo básico para a abordagem ao cão com tosse. O clínico deve focar-se em três pontos: determinar a gravidade da tosse, avaliar as possíveis causas da tosse, e, por último, planejar a investigação e o possível tratamento (CHUNG & WIDDICOMBE, 2005). A requisição de exames complementares deve, portanto, seguir um raciocínio lógico que dê continuidade à investigação clínica.

#### **2.2.1.1. Anamnese**

Informações importantes a serem obtidas iniciam com a idade, raça e sexo. Cães de pequeno porte na meia-idade são propensos a ter doença pulmonar

obstrutiva crônica, colapso traqueal ou doença crônica da valva mitral; cães de grande porte ou gigantes de meia-idade ou idosos desenvolvem miocardiopatia congestiva, paralisia laríngea ou pneumonia (ETTINGER, 2004). Cães de raças braquicefálicas desenvolvem neoplasias e doença obstrutiva da via respiratória superior, enquanto fêmeas caninas idosas correm maior risco de cânceres mamários metastáticos. A inter-relação estrita entre os sistemas cardiovascular e respiratório deve ser lembrada.

Tarantino (1997) descreve o uso de medicamentos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) como uma das primeiras suspeitas clínicas a ser eliminada por médicos de humanos. Nenhuma iniciativa deste tipo foi encontrada na literatura veterinária consultada.

Para Corcoran (2004), os sinais clínicos típicos de doenças respiratórias, normalmente relatados na queixa do proprietário, além da tosse, incluem: espirro, secreção nasal, dispnéia e intolerância ao exercício; menos freqüentemente podem incluir vômito, regurgitação, disfagia, ataxia, colapso e síncope, disфонia, obesidade, distensão abdominal, pirexia, letargia, inapetência e caquexia. Se vários sinais forem descritos, deve-se determinar se existe uma relação entre eles.

O ambiente em que o animal vive e sua rotina diária devem ser alvo de investigação. Os locais da casa ou pátio que o cão freqüenta ou se tem acesso à rua podem fornecer informações importantes, especialmente sobre doenças infecciosas e traumatismos. A exposição a poluentes ambientais é um fator importante; a atuação da fumaça de cigarro, de forma passiva, no desenvolvimento de doença respiratória, embora não comprovada, deve ser considerada (CORCORAN, 2004).

A localização geográfica do paciente é outro fator importante a ser considerado; determinadas doenças potencialmente geradoras de tosse podem ser endêmicas em determinadas regiões e não prevalentes na região de origem do animal. Viagens que o cão tenha feito a outras cidades ou estados, especialmente as mais recentes, devem ser levadas em consideração.

Suspeita-se de que moradias com ar-condicionado, aquecimento, envidraçadas (pouca renovação de ar) ou totalmente acarpetadas possam contribuir para o desenvolvimento de asma. A associação entre o desenvolvimento de asma em felinos, por exemplo, e a inalação de caspa de seres humanos e fezes de ácaros junto com a poeira da casa é provável (COCORAN, 2004). Condições semelhantes devem ser investigadas em cães.

A revisão dos problemas clínicos e tratamentos prévios e atuais deve ser um importante passo em busca do diagnóstico da causa da tosse (ETTINGER, 2004). É comum o médico veterinário deparar-se com pacientes que já receberam inúmeros diagnósticos e tratamentos na tentativa da resolução da tosse, tanto por seus proprietários, quanto por outros profissionais da área. Este aspecto algumas vezes facilita o diagnóstico, porém pode prejudicar o raciocínio clínico, levando o médico a, muitas vezes, pular etapas importantes do processo investigativo.

Geralmente, uma resposta rápida a um tratamento anterior com glicocorticóides sugere um distúrbio de hipersensibilidade; uma resposta significativa aos agentes antimicrobianos indica, apenas, o envolvimento de patógenos bacterianos, não identificando a entidade mórbida ou a etiologia (CORCORAN, 2004). Diversas doenças das vias respiratórias podem levar ao desenvolvimento de infecções bacterianas secundárias, principalmente processos virais, alérgicos ou crônicos.

#### **2.2.1.2. Exame clínico geral**

A tosse indica, quase na totalidade das vezes, um problema respiratório, o qual pode ser uma ameaça a vida. Por este motivo, deve-se examinar o comportamento, a atividade e a aparência física geral do animal, instituindo-se tratamento emergencial caso necessário. Porém, na maioria das vezes, a tosse representa um problema crônico sem risco de vida imediato ao animal.

Para Rijnberk e Stokhof (2009), o exame geral é um exame visual e físico para a coleta, em um tempo razoavelmente curto, de informações que, em conjunto com outros dados, podem ajudar na formulação do problema. Com isso, consegue-se dar direção para o sistema orgânico ou parte do sistema orgânico em que o problema possa ser melhor definido, e subseqüentemente resolvido.

A temperatura corporal deve ser registrada, devendo-se levar em consideração a influência do estresse, da excitação, respiração ofegante e outros fatores externos (CORCORAN, 2004). Deve-se avaliar o estado de hidratação, e a condição corporal pode ser confirmada por palpação, já que diversas raças predispostas a problemas respiratórios podem ser de pelagem volumosa, escondendo sua verdadeira condição corporal.

Todos os linfonodos possíveis devem ser palpados, e, entre eles, deve-se dar especial atenção para os linfonodos pré-escapulares – drenam a parte cranial do

tórax – e os linfonodos axilares – que drenam a parede do tórax (RIJINBERK & STOKHOF, 2009).

O exame abdominal também deve ser minucioso, buscando-se identificar órgãos intumescidos, massas ou líquido livre (CORCORAN, 2004). A cabeça deve ser avaliada em busca de alterações provocadas por doença mediastínica, como edema subcutâneo de cabeça e pescoço causado por compressão linfática, ou síndrome de Horner resultante da interrupção da inervação simpática (tronco simpático torácico cervical) por massa ou lesão mediastinal.

A cavidade bucal deve ser inspecionada em busca de alterações nos dentes, gengivas e língua ou presença de corpos estranhos, e o reflexo do vômito deve ser avaliado (CORCORAN, 2004). Também se devem buscar alterações nas tonsilas, caso o animal permita uma manipulação.

### **2.2.1.3. Exame clínico específico**

O exame do tórax tem por objetivos observar os movimentos respiratórios por inspeção, detectar anormalidade na parede do tórax por inspeção e palpação, detectar anormalidades na estrutura e função dos brônquios, tecido pulmonar e pleura por auscultação e percussão (STOKHOF & VENKER-VAN HAAGEN, 2009). Um som elevado, timpânico, na percussão é ouvido em caso de hiperinsuflação pulmonar ou pneumotórax e o tom maciço na consolidação pulmonar e efusão pleural (CORCORAN, 2004). Uma linha de líquido pleural pode ser evidenciada nas efusões; sons assimétricos sugerem problemas assimétricos.

A auscultação cuidadosa do coração à procura de sopros ou arritmias e do pulmão para verificar se há sons respiratórios anormais é essencial, bem como a palpação da laringe, da traquéia e do tórax em busca de deformidades (ETTINGER, 2004). Todos os casos com sinais respiratórios à apresentação requerem um exame detalhado do sistema cardiovascular (CORCORAN, 2004).

Deve-se lembrar que na borda caudal do lado direito do campo pulmonar encontra-se o fígado, que repousa sobre o diafragma, enquanto no bordo do lado esquerdo está localizado, em sua maior parte, o estômago (STOKHOF & VENKER-VAN HAAGEN, 2009). Estas características devem ser consideradas quando se avalia sons anormais, especialmente na parte caudal do campo pulmonar.

Stokhof e Venker-van Haagen (2009) citam que movimentos pleurais também emitem sons, principalmente em pleurites que resultam em baixa produção de

líquido. Este som é resultado da fricção pleural e se assemelha ao som de andar na neve dura (esmagar a neve). No entanto, é raramente ou nunca auscultado em cães e gatos, porque nestas espécies a pleurite geralmente é exsudativa fibrinosa.

Infelizmente, a auscultação pulmonar pode ser difícil; muitos cães farejam o tempo todo, outros latem ou choram, são inquietos ou agressivos, ou respiram de boca aberta no momento da consulta. Um resumo dos sons pulmonares normais e anormais e dos sons esperados em variadas condições cardiopulmonares são apresentados nos quadros 1 e 2, respectivamente.

Quadro 1 – Resumo da gênese, características acústicas e momento de ocorrência dos sons pulmonares normais e anormais

Som	Características acústicas	Momento de ocorrência
<b>Sons normais</b>		
Traqueal	Alta frequência, aumentado	Inspiração e expiração
Broncovesicular	Baixa frequência, brando	Mais na inspiração
<b>Sons anormais</b>		
Crepitações	Curta duração, brando ou aumentado	Inspiração, expiração ou ambos
Sibilos	Longa duração, tom alto, brando ou aumentado	Inspiração, expiração ou ambos
Roncos	Longa duração, tom baixo, alto	Inspiração, expiração ou ambos

Fonte: SMITH et al., 2006. Lung sounds. In: \_\_\_\_\_ Rapid interpretation of Heart and Lung Sounds. 2ed. St. Louis: Saunders. Cap. 4, p.79-90.

Quadro 2 – Resumo dos sons pulmonares esperados em variadas condições cardiopulmonares comuns de cães

Condição	Intensidade dos sons normais	Sons anormais
Edema pulmonar	Normalmente mais altos	Geralmente presentes, inspiratório final, agudo ou com crepitações, com ou sem sibilo
Efusão pleural	Mais brando	Geralmente ausentes, dependendo da causa (ex: edema)
Pneumotórax	Mais brando	Geralmente ausentes
Bronquite	Normal ou aumentado	Geralmente ausentes, tom pode ser baixo, crepitação grosseira ou sibilos
Pneumonia	Geralmente mais altos	Geralmente presentes, tom baixo, crepitação grosseira, com ou sem sibilo ou ronco

Fonte: SMITH et al., 2006. Lung sounds. In: \_\_\_\_\_ Rapid interpretation of Heart and Lung Souns. 2ed. St. Louis: Saunders. Cap. 4, p.79-90.

Deve-se observar a presença de secreção nasal; palpam-se os ossos frontais em busca de evidências de sinusite, como edema, dor, crepitação ou amolecimento

(STOKHOF & VENKER-VAN HAAGEN, 2009). A percussão deve gerar um som oco, caso contrário pode estar repleto de fluidos. A percussão é mais confiável quando a alteração é unilateral e um lado pode ser comparado ao outro.

O exame da nasofaringe deve, na medida do possível, ser realizado sob anestesia geral. Somente assim é possível ter acesso à parte caudal através da boca e inspecionar a área com instrumentos ópticos ou espelhos (STOKHOF & VENKER-VAN HAAGEN, 2009). A orofaringe pode ser visualizada através do abaixamento da língua e tração rostral da mesma, visualizando-se as tonsilas, palato mole e palato duro. Poucos cães toleram este exame sem anestesia.

A laringe e a traquéia cervical podem ser palpadas com o intuito de diagnosticar anomalias, e a presença de tosse pode ser confirmada mediante beliscamento da traquéia (CORCORAN, 2004). A faringe pode ser facilmente palpada, sob condições normais, na área da garganta e a transição da laringe para a traquéia pode ser facilmente sentida. A traquéia pode ser seguida até a entrada do tórax. Em animais não braquicefálicos a língua pode ser retraída de maneira que a parte cranial da laringe pode ser visualizada (STOKHOF & VENKER-VAN HAAGEN, 2009). Se uma observação mais minuciosa for necessária, deve-se anestesiá-lo e utilizar-se de laringoscópio e broncoscópio.

O exame da traquéia deve ser realizado pela pressão em três pontos diferentes: na entrada do tórax, na parte média da traquéia cervical e no primeiro anel traqueal (STOKHOF & VENKER-VAN HAAGEN, 2009). A pressão deve ser suficiente para causar uma pequena deformação da traquéia; deve-se aguardar ao menos até a próxima respiração antes da pressão ser desfeita, para se observar se a tosse é provocada, o que não é normal. Para estes autores, a faringe deve ser palpada por último, pois, em cães, é o local palpável mais sensível à pressão, sendo que, neste caso, a tosse pode ser normal em cães saudáveis. Se há presença de estridor e suspeita de obstrução, pode-se palpar toda a região da faringe e traquéia em busca de mudança do som do estridor para a localização exata do corpo estranho.

### **2.3. Características da tosse**

Várias características devem ser observadas e fazerem parte da investigação clínica da tosse: frequência, intensidade, tonalidade, presença ou não de expectoração e relações com o decúbito (TARANTINO, 1997). Ao se buscar a

história clínica é feita também uma tentativa de descrever a tosse em termos de duração dos episódios, se aparenta ser dolorosa, a localização provável dos estímulos da tosse, e o momento de ocorrência (durante a excitação, hora do dia, mudança de ambiente). No cão raramente somos bem informados sobre as características da tosse (serosa, mucosa, purulenta, mucopurulenta) ou sobre a quantidade, porque o material tossido é normalmente ingerido imediatamente (STOKHOF & VENKER-VAN HAAGEN, 2009). O escarro é tossido para fora apenas quando a própria tosse estimula a faringe e o animal começa a engasgar ou ter náuseas tão fortes que a deglutição não ocorre.

O proprietário, com a ajuda das perguntas que o médico veterinário lhe faz, pode descrever a natureza do escarro, respondendo sobre sua cor, consistência e odor (STOKHOF & VENKER-VAN HAAGEN, 2009). Deve ser considerada a possibilidade da mistura da secreção com a saliva e a possível adição de material do trato digestivo. No edema pulmonar agudo, pode haver não só tosse com escarro seroso, mas também descarga serosa através dos orifícios nasais, algumas vezes com formação de bolhas de ar nas narinas. A descarga pode ter uma cor rosada, devido à presença de um pouco de sangue.

House e colaboradores (2004) submeteram cães sensibilizados no período neonatal a *ragweed* (*Ambrosia* sp.), uma erva daninha comum nos EUA, ao desafio com antígeno e com histamina em forma de aerossol, sob anestesia. Apesar de terem redução do volume corrente e da complacência pulmonar dinâmica, e aumento da frequência respiratória e da resistência pulmonar não houve indução espontânea da tosse no grupo exposto aos antígenos de *ragweed* ou à histamina. Quando a tosse foi mecanicamente induzida na traquéia intratorácica destes cães, o número de episódios de tosse foi maior nos cães alérgicos desafiados, mas a amplitude da tosse foi menor, em relação ao grupo controle. Estes resultados sugerem que a tosse em cães alérgicos pode ser mais persistente e de menor amplitude do que naqueles com patologias não alérgicas.

A classificação da tosse em diferentes categorias auxilia na formulação das hipóteses diagnósticas. A seguir, são descritas as principais classificações.

### **2.3.1. Classificação quanto ao período de manifestação predominante**

#### **2.3.1.1. Tosse noturna**

A tosse predominantemente noturna pode estar associada com insuficiência cardíaca, problemas psicogênicos, ou colapso de traquéia (ETTINGER, 2004). O edema pulmonar de diversas etiologias também pode causar tosse noturna. Normalmente, pneumopatas tem um sono mais tranquilo, se comparados a cardiopatas; porém exceções podem ocorrer.

#### **2.3.1.2. Tosse diurna**

Quando gerada por pneumonias, processos infecciosos, bronquite, bronquiectasia, doenças parasitárias, alérgicas ou neoplásicas, a tosse tende a, inicialmente, ser predominantemente diurna (ETTINGER, 2004). Inclui-se nesta classificação a tosse gerada por irritação ou traumatismo, a qual pode ser iniciada pela excitação do animal, ou o ato de puxar a coleira ou quando ele toma água.

Quando se desenvolve durante ou logo após uma refeição sugere obstrução de via aérea superior, paralisia laríngea ou distúrbio esofágico, como megaesôfago ou doença cricofaríngea (ETTINGER, 2004).

#### **2.3.1.3. Tosse dioturna**

Problemas cardíacos, apesar de inicialmente levarem ao desenvolvimento de tosse noturna, podem, à medida que a doença progride, levar à tosse em qualquer momento do dia (ETTINGER, 2004). Também pode acontecer de um cão que tenha percebido, com a sua experiência, que o ato de tossir chama a atenção, sugerindo um componente psicogênico.

### **2.3.2. Classificação quanto à presença de secreções ou som produzido**

#### **2.3.2.1. Tosse não-produtiva**

Geralmente, é associada com doenças do trato respiratório superior, embora esta suposição possa levar a erros (THOMASON & HOOVER, 2009). A tosse seca, ou seja, não-produtiva, é funcionalmente inútil, causando apenas irritação das vias aéreas, devendo, portanto, ser combatida (TARANTINO, 1997). Pode ter origem em áreas fora da árvore brônquica, como o canal auditivo externo, a faringe, os seios paranasais, o palato mole, a pleura e o mediastino. Em humanos, pode também ser causada por inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Uma tosse discreta e improdutiva muitas vezes é observada em doenças do parênquima pulmonar, enquanto uma tosse áspera e intermitente ocorre nas doenças das grandes vias aéreas (CORCORAN, 2004). O grasnado ou um som parecido com latido de foca é um achado comum em colapso de traquéia. A tosse que é devido a um processo na traquéia é de tom alto e explosivo, que muitas vezes tem as características de um latido (STOKHOF & VENKER-VAN HAAGEN, 2009). A tosse traqueal e, principalmente a tosse brônquica, são de padrão seco e não produtivo na fase aguda, porém, em seguida, tornam-se produtivas e com expectoração de escarro em fase crônica.

### **2.3.2.2. Tosse produtiva**

Também chamada de tosse úmida, resulta na liberação de muco, exsudato, líquido de edema ou sangue das vias aéreas para a cavidade oral. Um som úmido pode ser ouvido durante o episódio da tosse (HAWKINS, 2006). O líquido raramente é expectorado, sendo que a deglutição da secreção pelo animal pode, algumas vezes, ser observada no momento da tosse.

Quando a expectoração ocorre, alguns proprietários podem a confundir com êmese. A constatação de que a tosse é produtiva, em cães, pode somente ser obtida pela observação, por parte do proprietário ou médico veterinário, de sons ou outras evidências que indiquem esta classificação (HAWKINS, 2006).

Segundo Stokhof e Venker-van Haagen (2009), a estimulação dos brônquios pode resultar em vários tipos de tosse. Na fase aguda, não é fácil diferenciar o padrão de tosse dos brônquios do padrão de tosse da traqueíte. Quando muito muco e pus são produzidos, a tosse tem caráter úmido e áspero.

A tosse que é iniciada pela estimulação da laringe geralmente ocorre episodicamente, é “carregada”, e às vezes é associado com engasgos ou náusea, com tendência ao vômito, levando algumas vezes à expectoração de um pouco de muco ou saliva (STOKHOF & VENKER-VAN HAAGEN, 2009).

A hemoptise (tosse com sangue) pode estar relacionada com neoplasia do sistema pulmonar, traqueobronquite grave, corpo estranho, granuloma, coagulopatia ou embolia pulmonar, como ocorre na dirofilariose (ETTINGER, 2004). Em um estudo retrospectivo em 36 cães com hemoptise, tosse, taquipnéia e dispnéia foram os sinais mais observados (BAILIFF & NORRIS, 2002). Anemia, embora quase sempre não severa, ocorreu em 11 cães. Todas as radiografias torácicas obtidas

estavam anormais, com padrões alveolares e intersticiais. As causas da hemoptise foram, em ordem de importância: broncopneumonia bacteriana, neoplasia, trauma, trombocitopenia imunomediada, dirofilariose, envenenamento por roentivida, torção de lobo pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva esquerda, hipertensão pulmonar e pneumonia por corpo estranho.

Como a tosse é, a princípio, um reflexo protetor, quando esta está sendo produtiva, ou seja, eliminando secreções, não deverá ser combatida.

## **2.4. Exames complementares para o diagnóstico de causas de tosse**

### **2.4.1. Testes hematológicos, bioquímicos, sorológicos e parasitológicos**

#### **2.4.1.1. Hemograma**

Muitas informações podem ser obtidas sobre o estado geral do paciente com um simples hemograma. Anemia típica de doença inflamatória pode ser encontrada. A policitemia pode ocorrer principalmente como uma resposta à hipóxia crônica na doença respiratória, e, algumas vezes, em certas doenças cardíacas hereditárias, como tetralogia de Fallot ou ducto arterioso persistente da direita para esquerda (BONAGURA & LEHMKUHL, 1999; ETTINGER, 2004). Eosinófilos circulantes podem ser observados quando há infiltração pulmonar com eosinofilia. Ettinger (2004) ainda relata que a leucocitose com neutrofilia e desvio à esquerda pode ser observada em pneumonias bacterianas agudas, entretanto, Hawkins (2004) cita que em apenas metade dos casos de pneumonia bacteriana há alterações hematológicas. No HVU/UFSM, têm-se observado eosinofilia ao hemograma em uma grande parte dos cães com tosse produtiva por pneumonia. No entanto, as alterações hematológicas são inespecíficas, e sua ausência não pode ser usada como critério para a exclusão de doenças inflamatórias.

#### **2.4.1.2. Provas bioquímicas**

Normalmente, são de valia apenas para verificar o estado geral do animal, já que muitos são de idade avançada. Algumas patologias geradoras de tosse de origem cardíaca, como a insuficiência valvar tricúspide, podem levar a lesões em alguns órgãos por congestão venosa, ou, menos freqüentemente, por hipóxia.

### **2.4.1.3. Marcadores cardíacos**

Esses marcadores são utilizados para auxiliar no diagnóstico de doença cardíaca, diferenciação entre doença respiratória e cardíaca, e avaliação do tratamento e prognóstico para animais e seres humanos com insuficiência cardíaca.

#### **2.4.1.3.1. Creatinoquinase fração MB**

Segundo Ware (2006), em caninos, a isoforma CK-MB compreende apenas a minoria da CK cardíaca total, e ela também está presente em tecidos não cardíacos. Porém, estudos demonstram que a creatinoquinase fração MB é um indicador de dano ao miocárdio (AKTAS et al., 1993; PINO et al., 2008). Apesar de ser um marcador válido, sua especificidade é muito menor do que a proporcionada pelas troponinas cardíacas (FREDERICK et al., 2001). Apesar de suas limitações, pode ser um exame útil, principalmente na indisponibilidade de outros testes de marcadores cardíacos.

#### **2.4.1.3.2. Troponinas cardíacas**

As troponinas cardíacas são proteínas regulatórias associadas aos filamentos contráteis finos (WARE, 2006). Segundo Yonezawa (2010), todos os músculos esqueléticos contêm o complexo troponina-tropomiosina, o qual forma parte do aparato contrátil, sendo composta por três troponinas: C, I e T, sendo que a troponina C (TnC) é idêntica nos músculos cardíaco e esquelético. No entanto, TnI e TnT são diferentes nestes músculos, o que permitiu que testes com anticorpos monoclonais fosse desenvolvidos para se detectar estas troponinas específicas.

As concentrações circulantes aumentam algumas horas após lesão ou necrose aguda do miocárdio, portanto, são marcadores de lesão (WARE, 2006). A troponina cardíaca I (cTnI) possui maior sensibilidade na detecção de lesão miocárdica que a troponina cardíaca T (cTnT) e que a CK-MB. A estrutura das troponinas cardíacas é altamente conservada entre as espécies, portanto, testes humanos podem ser utilizados em caninos e felinos.

#### **2.4.1.3.3. Peptídeos natriuréticos**

Os peptídeos natriuréticos são outros marcadores de função miocárdica. Yonezawa et al. (2010) descrevem o peptídeo natriurético cerebral (BNP) como um peptídeo natriurético sintetizado à partir do precursor proBNP, que é armazenado

nos miócitos ventriculares. O hormônio ativo BNP é clivado da porção carboxi-terminal da molécula precursora e secretado para a circulação junto com seu respectivo fragmento amino-terminal, chamado de segmento N-terminal do pró-peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP). Existe um peptídeo natriurético atrial (ANP), também com seu respectivo segmento N-terminal do pró-peptídeo natriurético atrial (NT-proANP).

A estrutura química do ANP é altamente preservada entre as espécies de mamíferos, sendo que imunoensaios humanos podem ser utilizados em cães (YONEZAWA et al., 2010). Em contrapartida, o BNP apresenta considerável espécie-especificidade. Preconiza-se a dosagem das frações terminais, pois tem meia-vida maior do que BNP e ANP.

Particularmente, o NT-proBNP têm se mostrado útil na diferenciação da doença cardíaca de pulmonar quando os sinais clínicos são respiratórios (FINE et al., 2008; OYAMA et al., 2009). O estudo de Oyama et al. (2009) determinou que concentrações séricas de NT-proBNP maiores que 1.158pmol/L foram capazes de discriminar cães com insuficiência cardíaca congestiva dos cães com doença respiratória primária com uma sensibilidade de 85,5% e especificidade de 81,3%. Cães com azotemia podem ter os valores de NT-proBNP aumentados sem apresentarem de fato doença cardíaca, devendo o resultado ser interpretado com cuidado (RAFFAN et al., 2009).

#### **2.4.1.4. Testes de coagulação**

Os testes de coagulação, como tempo de tromboplastina parcial ativada, tempo de protrombina, tempo de sangramento ou outros exames devem ser requisitados quando há hemorragia inexplicável.

#### **2.4.1.5. Avaliação Parasitológica**

Os parasitas envolvidos no trato respiratório inferior são identificados por observação direta, testes sangüíneos, análise citológica de amostras do trato respiratório ou exames fecais (HAWKINS, 2006b). *Oslerus osleri* residem em nódulos próximos à carina, e podem ser vistos pela broncoscopia. Outros parasitas raramente são vistos por este método. Testes sangüíneos são utilizados para dirofilariose (ver adiante).

Para Hawkins (2006b), as larvas que podem estar presentes no lavado traqueal ou brônquico incluem *Oslerus Osleri* e *Creposoma vulpis*. Os ovos que podem estar presentes são os da *Capillaria aerophila*. Os ovos larvados ou larvas de *Filaroides hirthi* podem estar presentes, mas raramente estão associados a sinais clínicos.

Os hospedeiros expõem os parasitas através da tosse, e deglutem os ovos ou larvas, que são eliminados nas fezes. As técnicas de exame de fezes disponíveis são instrumentos simples, baratos e não-invasivos para o diagnóstico dessas infecções. Como normalmente a eliminação pelas fezes é intermitente, devem-se realizar no mínimo três exames, com dias de intervalo, em casos de forte suspeita de parasitas (HAWKINS, 2006b).

#### **2.4.1.5.1. Dirofilária**

Os testes para dirofilária são, na maioria, ensaios imunoabsorventes ligados às enzimas (ELISA). Estes testes detectam antígeno (Ag) de dirofilária circulante do trato reprodutor da fêmea adulta, sendo normalmente muito sensíveis e específicos (WARE, 2006b). O Ag circulante geralmente é detectado em aproximadamente seis a sete meses após a infecção.

Os testes de concentração, que envolvem o uso de pelo menos 1mL de sangue, são recomendados para detectar microfilárias no sangue periférico; quando os testes não utilizam a técnica da concentração é provável que haja perdas quando o número de microfilárias é baixo (WARE, 2006b). Os testes que não utilizam a concentração incluem o esfregaço com sangue fresco ou sobrenadante do tubo de hematócrito. Os testes de concentração utilizam-se da destruição das hemácias e posterior filtração ou centrifugação, conforme o método.

### **2.4.2. Diagnóstico por imagem**

#### **2.4.2.1. Radiografia**

A radiografia é uma peça chave do diagnóstico em uma boa parte das doenças que dão origem à tosse. Segundo Corcoran (2004), a radiografia ainda é a mais importante técnica diagnóstica na clínica respiratória, aplicando-se na pesquisa do trato respiratório superior, da caixa torácica, das vias aéreas inferiores e dos pulmões. Ainda possibilita a avaliação do mediastino e do sistema cardiovascular. Segundo este mesmo autor, suas principais limitações são a falta de especificidade

e sensibilidade, embora esta última possa ser melhorada quando se pode contar com a ajuda de colegas profissionais especialistas.

Os pulmões preenchidos com ar fornecem um excelente contraste para a demonstração das estruturas torácicas (KEALY & MCALLISTER, 2005). As radiografias devem ser realizadas durante a pausa inspiratória, alcançando um contraste máximo entre as estruturas do tórax.

As projeções mais indicadas para doenças respiratórias incluem: lateral e frontal da cabeça para cavidade nasal e seios frontais, os quais estão interligados; projeção lateral direita da laringe e da traquéia cervical; projeção lateral direita e ventrodorsal do tórax; e, eventualmente, também a projeção lateral esquerda do tórax, que pode fornecer informações importantes (CORCORAN, 2004). O lado do pulmão que ficar pendente não será totalmente inflado, perdendo-se contraste. Por este motivo, quando se deseja avaliar os pulmões, duas projeções laterais são indicadas (KEALY & MCALLISTER, 2005). O posicionamento ventrodorsal é preferível para avaliação pulmonar, pois o posicionamento é mais fácil e chapas inspiratórias são mais bem tiradas nesta posição; muito embora não permita uma visualização tão boa da sombra cardíaca e artérias que se dirigem ao lobo caudal quanto a projeção dorsoventral. Em caso de suspeita de colapso de traquéia, Corcoran (2004) afirma é preferível obter uma projeção próxima ao ponto final de expiração, para demonstrar estreitamento traqueal intratorácico. Nas suspeitas de colapso de traquéia cervical, a radiografia deve ser obtida durante a inspiração.

De um modo geral, devem ser observadas as seguintes características: integridade da caixa torácica, anormalidades pleurais, mediastino, conformação e posicionamento da traquéia, sistema cardiovascular, linfonodos (esternal ou hilar), e vias aéreas e pulmões (CORCORAN, 2004).

As paredes brônquicas geralmente não são observadas, somente as maiores, nas áreas centrais, são regularmente visualizadas (KEALY & MCALLISTER, 2005). Alterações difusas causadas por doenças associadas aos brônquios vão manifestar-se como uma diminuída luminosidade dos campos pulmonares, um aumento das marcações lineares não vasculares e uma infiltração peribronquial. Estes mesmo autores ainda afirmam que a bronquite crônica pode muitas vezes demonstrar um padrão pulmonar intersticial; entretanto, a bronquite alérgica (asma brônquica) pode resultar em campos pulmonares mais radioluscentes pela hiperinsuflação resultante, aumento do campo pulmonar e achatamento do

diafragma. Segundo Corcoran (2004), quando há comprometimento dos brônquios os mesmos são mais bem avaliados em sua terminação como estruturas semelhantes a anéis radiopacos, ou marcas lineares, como trilhos de trem.

Em bronquites nem sempre os brônquios serão bem evidenciados. Kealy & Mcallister (2005) afirmam que os brônquios preenchidos com exsudato, quando houver ar no pulmão circundante, serão visualizados como lesões nodulares; se o pulmão circundante estiver infiltrado o contraste proporcionado pelo ar será perdido e nem os brônquios serão visualizados.

Outro achado comum relacionado a brônquios é a bronquiectasia, sendo caracterizada como uma dilatação anormal e irreversível do brônquio, resultado de uma doença pulmonar crônica (KEALY & MCALLISTER, 2005). Pode assumir uma natureza cilíndrica ou sacular, e sua aparência radiológica é variável, podendo não haver sinais radiográficos em seu início. Pode-se, posteriormente, visualizar alargamento e irregularidades dos brônquios, nódulos de opacidade (brônquios preenchidos com secreção) que simulam metástases, infiltração intersticial e áreas com atelectasia e pneumonia secundária. Se a sua realização for possível, um broncograma pode se útil, especialmente nos casos iniciais.

As alterações no padrão intersticial são muito afetadas por diversos fatores, como estágio da respiração, obesidade e técnica radiológica, tornando sua avaliação difícil (CORCORAN, 2004). É descrito como uma perda geral de contraste nos campos pulmonares pelo aumento de opacidade nos tecidos intersticiais e perda de definição dos vasos, sendo possível visualizar opacidades lineares não-vasculares (que não acompanham vasos sangüíneos) e opacidades nodulares, causadas por área de fibrose, granulomas, abscessos ou neoplasias (KEALY & MCALLISTER, 2005). Quando as alterações intersticiais são graves, torna-se difícil distingui-las do padrão alveolar verdadeiro. A presença de broncogramas aéreos indica que existe consolidação uniforme do tecido pulmonar adjacente aos brônquios, constituindo-se no melhor indicador de padrão alveolar verdadeiro (CORCORAN, 2004).

Os padrões alveolares ocorrem quando os alvéolos são preenchidos com líquido, fragmentos celulares ou infiltração neoplásica, ou quando sofrem colapso (KEALY & MCALLISTER, 2005). São descritos como áreas de opacidade pulmonar e que parecem algodão, que desaparecem gradualmente no tecido pulmonar adjacente e tendem a fundir-se umas com as outras. Para Corcoran (2004), quando a consolidação pulmonar é intensa, torna-se difícil diferenciar um padrão alveolar de

outras densidades de tecidos moles, como massas neoplásicas. Um padrão misto pode estar presente, consistindo no aumento das densidades brônquicas, intersticial e alveolar.

#### **2.4.2.2. Cintilografia**

A cintilografia pulmonar está disponível apenas em um número limitado de centros especializados no mundo, existindo dois tipos básicos: cintilografia de inalação e cintilografia de perfusão. Em veterinária, sua principal utilização é no diagnóstico de tromboembolismo pulmonar empregando aerossóis marcados com tecnécio-99m, o que possibilita a identificação de áreas pulmonares hipoperfundidas (CORCORAN, 2004). Também é usada para demonstrar depuração mucociliar inadequada em caninos com discinesia ciliar primária e bronquite crônica. Este método fornece imagens planares ou tomográficas.

#### **2.4.2.3. Ultrassonografia**

As alterações no tecido pulmonar não podem ser avaliadas por causa da interferência do ar nos pulmões. Entretanto, se alguma patologia próxima ao adjacente a um espaço intercostal estiver presente e o pulmão estiver deslocado ou substituído por tecido anormal, então, a ultrassonografia será útil na avaliação (KEALY & MCCALLISTER, 2005). A ecocardiografia pode ser um instrumento importante na avaliação cardíaca e na diferenciação de doença pulmonar.

#### **2.4.2.4. Tomografia computadorizada e ressonância magnética**

A tomografia tem se tornado um método de diagnóstico por imagem cada vez mais importante e difundido em medicina veterinária, embora ainda não seja comum. Por outro lado, até o momento desta publicação, não há, no Brasil, aparelhos de ressonância magnética funcionando exclusivamente para uso veterinário.

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética contribuem substancialmente para uma melhor definição das lesões pulmonares ou de outras estruturas do sistema respiratório e podem revelar alterações não percebidas nas radiografias. Estas técnicas conseguem delinear contornos, densidade, homogeneidade, relacionamento com estruturas brônquicas e vasculares adjacentes das lesões e a presença, localização e extensão de linfadenopatia (TURINO, 1997).

### 2.4.3. Gasometria

Turino (1997) relata que, a menos que o paciente esteja gravemente hipoxêmico, com policitemia e cianose visível, graus significativos de hipoxemia podem não ser detectados clinicamente. Da mesma forma, os pacientes podem ter hipercapnia significativa sem apresentar sonolência. Portanto, a gasometria arterial pode ser feita para se descartar hipoxemia ou hipercapnia significativa e ainda auxiliar no diagnóstico da tosse, já que um animal pode aparentar grave disfunção dos movimentos respiratórios sem necessariamente a causa ser pulmonar difusa. Pode ser feita em repouso e exercício.

Este exame é um indicador mais sensível de alterações na função pulmonar e de doenças pulmonares que quaisquer outros testes diagnósticos (CORCORAN, 2004). O principal objetivo da análise dos gases sanguíneos é avaliar as pressões parciais de oxigênio ( $PaO_2$ ) e de dióxido de carbono ( $PaCO_2$ ) arteriais e determinar a hipóxia ou hipercapnia. A  $PaO_2$  normal do sangue arterial é de 90 a 100mmHg; quando está em 80 a 90mmHg a saturação de oxigênio se aproxima de 100%. Porém, quando em valores abaixo de 60mmHg, existe hipóxia significativa, desenvolvendo-se cianose quando a  $PaO_2$  atinge valores entre 40 a 50mmHg. A hipercapnia está presente em valores de  $PaCO_2$  superiores a 60mmHg, resultando em acidose respiratória.

Para Corcoran (2004), as anormalidades respiratórias mais importantes que alteram as pressões parciais dos gases arteriais incluem hipoventilação, desajuste da relação ventilação/perfusão ( $V_A/Q$ ) e anormalidades de difusão, este último, causa pouco freqüente. A hipoventilação, tipicamente, é provocada pela obstrução das vias aéreas superiores e efusões pleurais, resultando em hipoxemia e hipercapnia, sendo causada também, menos freqüentemente, por depressão central induzida por fármaco, neuropatias que alteram o controle do diafragma e músculos intercostais e por doenças neuromusculares. No desajuste da relação  $V_A/Q$ , habitualmente se observa hipóxia com normocapnia ou hipocapnia, e a hipóxia pode ser revertida com o aumento da fração de oxigênio no ar inspirado. A relação  $V_A/Q$  está tipicamente associada às doenças graves das vias aéreas inferiores e do parênquima pulmonar.

#### **2.4.4. Oximetria de pulso**

A oximetria de pulso mede a saturação de oxigênio no sangue, é não-invasiva, e pode ser usada para monitorar continuamente um canino, fornecendo resultados imediatos (HAWKINS, 2006b). Mais do que um método diagnóstico, é útil para a monitoração de pacientes com doenças respiratórias que serão submetidos a procedimentos com complicações em potencial ou que requeiram anestesia.

#### **2.4.5. Provas de função pulmonar**

Apesar de serem amplamente utilizadas para avaliar a função respiratória de seres humanos, as provas de função pulmonar não são comumente utilizadas em medicina veterinária (CORCORAN, 2004). A espirometria consegue estabelecer a presença ou não de obstrução das vias aéreas; as medidas de volume pulmonar conseguem estabelecer se o volume pulmonar contendo ar está reduzido e se existe padrão restritivo de doença pulmonar (TURINO, 1997). A aplicação destes testes em medicina veterinária é difícil, sendo seu uso restrito a experimentos.

#### **2.4.6. Eletrocardiograma**

O eletrocardiograma é uma representação gráfica da atividade elétrica do coração. Quando corretamente executado pode fornecer dados importantes, ainda que incompletos e indiretos, sobre a função mecânica, estrutura anatômica e oxigenação do miocárdio (RAMIREZ, 2007). Estes dados podem ser utilizados para a elaboração de um diagnóstico diferencial para as causas da tosse.

#### **2.4.7. Técnicas de amostragem**

##### **2.4.7.1. Lavado e cultura traqueal**

A lavagem traqueal pode fornecer informações úteis nos animais que apresentam tosse ou angústia respiratória, especialmente quando os sinais clínicos forem vagos ou quando anormalidades são detectadas nas radiografias, ou seja, na maioria dos animais com doença no trato respiratório inferior (HAWKINS, 2006b). Fornece fluidos e células que podem ser usados para identificar doenças que envolvam as vias aéreas principais, evitando a flora normal e debris da cavidade oral e faringe. É importante lembrar que as áreas mais tussigênicas em cães são a carina, grandes brônquios, traquéia e laringe; sob este aspecto, a lavagem traqueal apresenta importância fundamental no estudo da causa da tosse.

Além da avaliação citológica, os fluidos podem ser submetidos à avaliação microbiológica, e, portanto, deve ser obtido antes do início do tratamento com antibióticos. Como limitação, a lavagem traqueal dificilmente ajuda em casos de doença focal ou intersticial (HAWKINS, 2006b). Este processo é barato e minimamente invasivo, o que o torna indicado para a maioria dos animais com doença do trato respiratório inferior; potenciais complicações, como enfisema subcutâneo, laceração traqueal e pneumomediastino são bastante raras. Pode-se realizar a lavagem utilizando-se de duas técnicas: (1) técnica transtraqueal, com o animal alerta ou sedado, usando-se um cateter intravenoso central, inserido através de agulha, até a carina, entre os anéis da traquéia ou no ligamento cricotireóide (Figura 2), ou com um cateter intravenoso periférico de grosso calibre, inserindo-se uma sonda uretral fina através do cateter (figura 3); e (2) técnica endotraqueal, onde um cateter urinário é inserido através de uma sonda endotraqueal esterilizada, com o animal sob anestesia. É sempre conveniente ter de quatro a seis seringas de 10mL prontas, cada uma preenchida com 3 a 5mL de solução salina isotônica estéril, sendo realizadas muitas tentativas de aspiração até que se consiga uma amostra com 1,5mL ou mais.

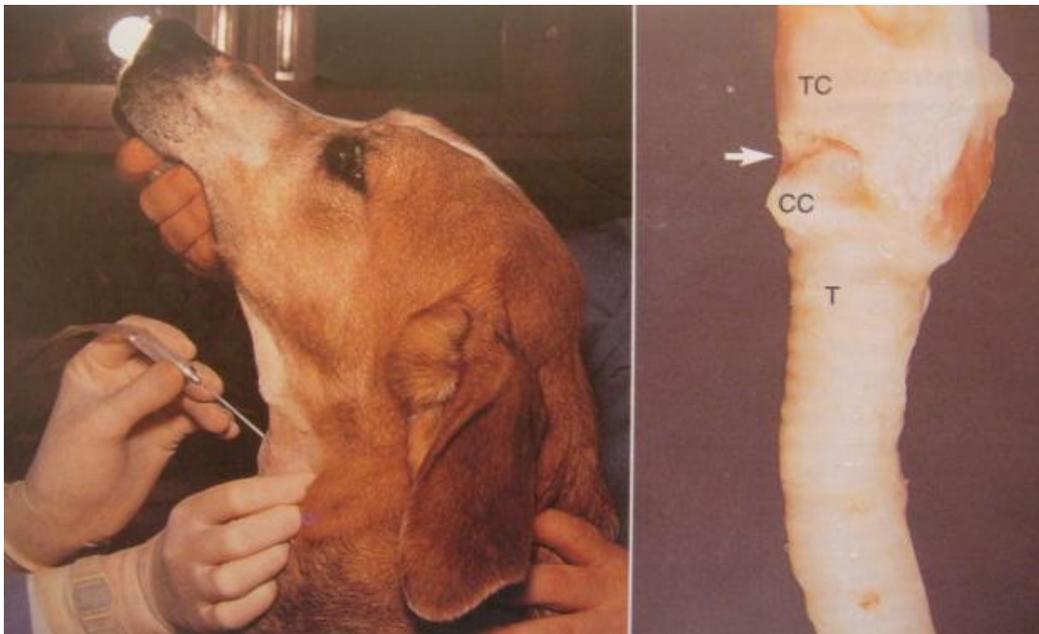


Figura 2 – Realização de lavagem traqueal em cão. Após uma injeção de lidocaína, a agulha é inserida através da pele e do ligamento cricotireóideo (seta branca), enquanto a laringe é segura firmemente com o polegar e os dedos. O ligamento cricotireóideo é identificado pela palpação da traquéia (T), até que a elevação da cartilagem cricóide (CC) seja palpada. O ligamento cricotireóideo é a primeira depressão acima da cartilagem cricóide, e liga-se cranialmente à cartilagem tireóidea (TC). Fonte: HAWKINS, 2006b.



Figura 3 – Realização de lavagem traqueal em cão: técnica alternativa. Utilização de sonda urinária inserida através de cateter intravenoso periférico.

Em um estudo em cães com evidência de doença no sistema respiratório inferior Angus et al. (1997) coletaram aspirado transtraqueal de 264 casos, determinando as espécies de bactérias mais comumente isoladas através de culturas aeróbias e anaeróbias, e sua susceptibilidade aos antibióticos. Em 44% das amostras bactérias puderam ser isoladas. As bactérias da família Enterobacteriaceae (principalmente *Escherichia coli*) foram isoladas em 45,7% das amostras. Outras bactérias isoladas foram: bactérias do gênero *Pasteurella* (22,4%), anaeróbios obrigatórios (21,6%), *Streptococcus* beta-hemolíticos (12,1%), *Bordetella bronchiseptica* (12,1%), *Streptococcus* não-hemolíticos/*Enterococcus* sp. (12,1%), *Staphylococcus* coagulase-positivos (9,5%) e *Pseudomonas* sp.(7,8%).

A inflamação neutrofílica usualmente é indício de infecção bacteriana, a qual pode ser secundária a uma série de outros problemas, incluindo colapso traqueal, bronquite crônica, neoplasia, doença alérgica, e infecções virais, micóticas ou parasitárias (ETTINGER et al., 2004). A inflamação eosinofílica é considerada significativa, sendo que eosinófilos e mastócitos implicam em uma traqueobronquite alérgica ou parasitária, sendo, nestes casos, muitas vezes acompanhado de inflamação neutrofílica asséptica ou crônica. Inflamação crônica costuma gerar uma população de células inflamatórias mista, com predomínio de macrófagos ativados,

sendo esta uma resposta inespecífica e de difícil interpretação. Grandes quantidades de linfócitos e plasmócitos reativos são indicadores inespecíficos de resposta imune.

#### **2.4.7.2. Lavado e cultura broncoalveolar não-endoscópica**

A lavagem broncoalveolar (LBA) é considerada para a avaliação diagnóstica de pacientes com doença pulmonar envolvendo as pequenas vias aéreas, alvéolos ou interstício que não sofram de angústia respiratória (HAWKINS, 2006b). Os espécimes coletados são de grande volume, disponibilizando material de excelente qualidade para exames citológicos (corantes rápidos, coloração de Gram), culturas múltiplas (bacteriana, fúngica, micoplasma) ou outros testes específicos.

O mesmo autor destaca que, embora a anestesia geral seja necessária, o procedimento é associado a poucas complicações e pode ser realizado repetidamente para acompanhamento. Como este método não permite que a LBA seja feita guiada visualmente, ela é usada para doenças difusas, sendo que normalmente obtêm-se amostras de um dos lobos caudais do pulmão. Uma sonda Levin 16F cortada na extremidade distal para retirar os dois furos laterais é afiada com um apontador de lápis metálico autoclavado para estreitá-la na ponta; corta-se a extremidade proximal para encurtá-la, deixando-a do mesmo tamanho da entrada da sonda endotraqueal (traqueotubo) do cão até a última costela, colocando-se um adaptador de seringa nesta extremidade. A pré-anestesia deve, preferencialmente, conter atropina. Em animais médios a grandes, pode-se utilizar duas seringas com 15mL de água mais 5mL de ar, aplicando-se uma delicada sucção após a infusão do líquido para a recuperação da amostra.

Um estudo conduzido por Vail et al. (1995) com 66 amostras de lavado broncoalveolar obtidas dos lobos caudais direito e esquerdo de 33 cães saudáveis procurou determinar a composição celular de cada amostra recuperada. Os macrófagos alveolares compuseram 79,4% do total de células, linfócitos 13,5%, eosinófilos 3,6%, mastócitos 2,1%, células epiteliais 0,8% e neutrófilos 0,6%. As alterações celulares do LBA provavelmente são semelhantes às que ocorrem no lavado traqueal.

### **2.4.7.3. Punção pleural**

A punção pleural é realizada com o objetivo da coleta ou drenagem do líquido da efusão, ar do pneumotórax, ou massa. O líquido coletado pode ser submetido à análise. As características físicas (coloração, transparência), a proteína total e a contagem de células nucleadas totais são utilizadas para a classificação, sendo essenciais na formulação do plano diagnóstico e na instituição da terapia (FOSSUM, 2004). Segundo Hawkins (2004), o líquido pleural pode ser: (1) transudato puro ou modificado, que se origina por diminuição da pressão oncótica (hipoalbuminemia), aumento da pressão hidrostática (por exemplo, insuficiência cardíaca congestiva direita), compressão de linfáticos (neoplasia, hérnia diafragmática), neoplasias ou estado inflamatório inicial; (2) exsudato asséptico, que ocorrem em neoplasias, hérnia diafragmática crônica, torção lobo pulmonar e processos sépticos em resolução; (3) exsudato séptico, resultante de piotórax espontâneo (raro), secundário a feridas penetrantes no tórax, esofagopatias ou extensão de pneumonias bacterianas; (4) efusão quilosa, resultado do extravasamento de material do ducto torácico, que transporta linfa rica em lipídios pelo corpo, por traumas, neoplasia, cardiopatia, pericardiopatia, dirofilariose, torção de lobo pulmonar ou hérnia diafragmática; e (5) efusão hemorrágica, decorrente de traumas, coagulopatias, neoplasia e torção de lobo pulmonar. Cabe ressaltar que as neoplasias podem gerar líquidos de efusão com características muito variáveis.

### **2.4.7.4. Aspiração pulmonar transtorácica e biópsia por agulha transtorácica**

Os espécimes do parênquima pulmonar podem ser obtidos por aspiração com agulha fina ou com agulhas de biópsia de grande calibre (CORCORAN, 2004). Complicações graves não são comuns, especialmente quando utilizada a agulha fina, mas o clínico deve estar preparado para instalar uma sonda torácica e dar cuidados de suporte caso ocorram complicações, como pneumotórax, hemotórax ou hemorragia pulmonar (HAWKINS, 2006b).

A indicação primária é a obtenção de amostras de neoplasia pulmonar, especialmente massas que estão em contato com a parede torácica. Pneumopatias difusas, embora os resultados sejam menos valiosos, também são indicações para este procedimento, desde que outras técnicas tenham falhado, como o lavado bronco-alveolar ou, ao menos, lavado traqueal (CORCORAN, 2004).

O local de coleta deve ser direcionado pelos exames de imagem, como radiografia e ultrassonografia, e, em casos de doenças difusas, os lobos caudais devem ser preferidos, inserindo-se a agulha entre o sétimo e oitavo espaços intercostais, a dois terços de distância da junção costocronal em direção às vértebras (HAWKINS, 2006b). Pode-se realizar a punção em diferentes locais, mas a agulha deve ser inserida apenas uma vez em cada local, exercendo-se pressão negativa enquanto a agulha avança no tecido (Figura 4).



Figura 4 – Aspiração pulmonar transtorácica.

Para Hawkins (2006b), as anormalidades possíveis incluem aumento da população de células inflamatórias, agentes infecciosos e células neoplásicas.

Macrófagos alveolares são achados normais, não devendo ser interpretados como inflamação crônica. A hiperplasia epitelial pode ocorrer na presença de inflamação, e não deve ser confundida com neoplasia. Algumas vezes o fígado de cães de tórax profundo pode ser puncionado e as células serem confundidas com adenocarcinoma, porém células hepáticas possuem pigmento biliar. Para a realização de cultura bacteriana, uma pequena quantidade de salina pode ser injetada antes da aspiração, de modo a aumentar a quantidade da amostra.

#### **2.4.7.5. Biópsia com tórax aberto**

A biópsia pulmonar com tórax aberto é o último recurso diagnóstico a ser utilizado, devido à invasividade, à taxa de morbidade e ao risco de mortalidade associados à técnica (CORCORAN, 2004). Técnicas como a biópsia pulmonar com toracoscópio podem ser mais seguras. Muitas vezes, o material de biópsia é coletado durante uma toracotomia exploratória, o que pode permitir a confirmação de metástases pulmonares e o diagnóstico definitivo de fibrose pulmonar.

#### **2.4.8. Endoscopia – rinoscopia e broncoscopia**

A endoscopia permite a visão direta do trato respiratório para avaliar anormalidade, colher amostras com precisão e recuperar material estranho, sendo uma necessidade em todos os casos de doenças crônicas das vias aéreas e dos pulmões (CORCORAN, 2004). É um método padrão em clínicas de referência.

Os endoscópios rígidos são indicados para exame da câmara nasal rostral. Os fibrobroncoscópios e os videoendoscópios flexíveis são os mais versáteis, e indicados para avaliação da câmara nasal caudal até os brônquios lobares (CORCORAN, 2004). A maioria dos broncoscópios usados em medicina veterinária é de uso humano e possui um comprimento de trabalho de 50cm, com diâmetro de 5 a 6mm. Estas especificações dificultam o trabalho em animais muito grandes, pelo pouco comprimento, e em animais de raças *toy* e felinos, pelo diâmetro. Os gastroscópios humanos, mais longos, também podem ser utilizados para broncoscopia. Também são necessários fonte de luz, escovas de limpeza, cateteres de biópsia e sistema de conservação. Uma unidade de sucção pode ser útil.

Corcoran (2004) afirma que todas as endoscopias devem ser feitas com o cão sob anestesia geral e com o animal intubado, exceto quando a inspeção for da laringe e traquéia cervical. Existe sempre o risco de oclusão das vias aéreas pelo

endoscópio ou por secreções, ou corpo estranho; para tanto, a equipe deve estar preparada.

A broncoscopia pode ser realizada em decúbito esternal ou lateral, dependendo da preferência do operador. Uma rápida avaliação deve ser feita quanto à presença de material mucóide presente na árvore traqueobrônquica; a simples presença do broncoscópio aumenta a secreção de muco (CORCORAN, 2004). A mucosa traqueobrônquica normal possui coloração rosa-salmão. A presença de uma mucosa brônquica rugosa com alterações nodulares é anormal. Os brônquios lobares são examinados um a um; apesar de existir um sistema de nomenclatura para a anatomia broncoscópica em cães, esta orientação pode ser facilmente perdida depois que o broncoscópio passar pela entrada dos brônquios lobares, tornando difícil a tarefa de identificar os brônquios posteriores. Deve-se registrar a presença de tampões mucosos, corpos estranhos e colapso dinâmico (compressão extraluminal). A inspeção da laringe é mais bem-sucedida quando se utiliza um laringoscópio, sob anestesia leve.

#### **2.4.9. Teste do desafio à inalação de metacolina (DIM) ou outras substâncias**

Desde a década de 40, desafios à inalação bronquial de substâncias farmacológicas e antigênicas são usados para a detecção de hiper-reatividade das vias aéreas. Broncoconstricção em pacientes com asma pode ser induzida por metacolina, acetilcolina, histamina, carbachol, pilocarpina, serotonina, propranolol, metoxamina, adenosina, prostaglandina D<sub>2</sub> ou F<sub>2α</sub>, e leucotrienos C<sub>4</sub> e D<sub>4</sub>. Entre esses agentes, cloridrato de metacolina foi aprovado pelo Food and Drug Administration dos Estados Unidos da América (FDA/EUA) para inalação com o objetivo de detectar a presença de hiper-reatividade bronquial (CUMMINGS, 1989).

A metacolina é um homólogo da acetilcolina, estimulando os receptores muscarínicos do músculo liso bronquial, aumentando a atividade bronco motora. O DIM pode ser falso positivo em 22% das vezes que a asma é indicada como a causa da tosse (IRWIN et al., 1990). Tem aplicação restrita em medicina veterinária, já que na maioria das vezes a espirometria é o principal instrumento para medir a hiper-reatividade. Seu uso limita-se a estudos em medicina humana. A aferição dos volumes e da resistência pulmonar é possível em animais anestesiados e intubados.

#### **2.4.10. Monitoramento de pH esofágico**

O teste mais sensível e específico para o diagnóstico de refluxo gastroesofágico é o monitoramento por 24 horas do pH esofágico (IRWIN & MADISON, 2000). O monitoramento do pH esofágico é realizado passando-se um cateter plástico com um sensor de pH na ponta por uma das narinas, até a parte posterior da garganta e no esôfago. O sensor é posicionado imediatamente acima do esfíncter esofágico inferior, registrando cada refluxo de ácido. O cateter, saindo pela narina, é conectado a um aparelho que registra cada refluxo durante 24 horas, com o paciente exercendo suas atividades normais. Episódios de tosse ou qualquer sinal que se torne aparente, devem ser anotados para confrontação com os dados de pH esofágico. Depois de removido, a registradora é acoplada a um computador que produz um gráfico com as variações de pH.

Foi desenvolvida uma cápsula contendo um sensor, uma bateria e um transmissor, o qual transmite informações para uma registradora carregada pelo paciente (IRWIN & MADISON, 2000). A cápsula é inserida no esôfago através de um cateter introduzido pelo nariz ou pela boca e é fixada a superfície esofágica por um grampo. O cateter é destacado da cápsula e removido. A cápsula transmite por dois dias, e dentro de cinco a sete dias se desprende, passando para o estômago, sendo então eliminada com a alimentação. Estes dispositivos são, atualmente, de custo elevado para o uso rotineiro em medicina veterinária.

#### **2.5. Causas de tosse em cães**

Em seres humanos, a tosse aguda é usualmente causada por infecções virais ou bacterianas do trato respiratório superior (CHUNG & WIDDICOMBE, 2005). Outras causas de tosse aguda podem ser pneumonias, insuficiência cardíaca congestiva, exacerbação de DPOC, aspiração de conteúdo gástrico e tromboembolismo pulmonar. Pratter (2006b) publicou um estudo em que revisa publicações que descrevem as causas mais comuns de tosse crônica em seres humanos. Apesar de alguma divergência entre os trabalhos pesquisados, as causas de tosse crônica mais comuns foram: síndrome da tosse das vias aéreas superiores por sinusite e rinite (anteriormente denominada síndrome do gotejamento pós-nasal); asma brônquica; bronquite eosinofílica não-asmática e refluxo gastroesofágico. Segundo Chung & Widdicombe (2005), a tosse crônica em pacientes humanos que estão no período pós-infeccioso pode ocorrer em 25% a 50% dos

casos, principalmente após infecção por *Mycoplasma* ou *Bordetella pertussis*. Não foram encontrados dados na literatura veterinária consultada sobre a incidência ou prevalência das causas de tosse em cães.

### **2.5.1. Sinusite/rinite**

Infecções na cavidade nasal e nos seios nasais não são incomuns, especialmente quando associadas a infecções agudas virais (BONAGURA, 2006). Infecções virais são mais comuns em felinos; a infecção bacteriana primária é incomum, exceto quando há o envolvimento de *Bordetella bronchiseptica* ou *Bartonella* sp., entretanto, infecção bacteriana secundária pode acontecer em consequência à lesão da mucosa ou obstrução da passagem nasal por infecções virais do trato respiratório superior, corpo estranho, doença periodontal e abscessos de raiz, fistula oro-nasal, trauma, rinite alérgica, discinesia ciliar congênita, pólipos, neoplasia e infecção por fungos.

As pneumopatias como a bronquite crônica ou a broncopneumonia, podem predispor à sinusite, sendo o contrário verdadeiro (BONAGURA, 2006). Os sinais clínicos normalmente são os espirros, descarga nasal e eventualmente tosse seca. Ânua de vômito ou engasgos e tosse seca podem ser resultantes do gotejamento pós-nasal e irritação da faringe ou envolvimento da laringe e traquéia; o espirro reverso também pode acontecer. Para o diagnóstico, inicialmente deve ser feita a anestesia e um exame físico. Rinoscopia, laringoscopia, radiografias de tórax e seios frontais e tomografia são outras opções. Cultura bacteriológica tem pouco significado; em casos suspeitos, cultura fúngica pode ser realizada.

### **2.5.2. Espirro reverso e gotejamento pós-nasal/tosse das vias aéreas superiores**

Espirro reverso é um sinal familiar em cães, e será discutido por ser muitas vezes confundido com tosse pelos proprietários. Consiste em curtos períodos de dispnéia inspiratória intensa caracterizada por extensão do pescoço, olhos arregalados e abdução dos cotovelos (VENKER-VAN HAAGEN, 2004). A deglutição faz este ataque cessar. O fechamento incompleto da nasofaringe resulta em sons de ronco; este fechamento é normal durante a deglutição e é inibido no final do processo de deglutição, o que explica o efeito da deglutição na liberação da posição aparentemente fixa da faringe e da língua para interromper o ataque de espirro

reverso. O proprietário deve ser instruído a induzir o reflexo da deglutição do cão massageando a região da faringe ou fechando rapidamente as narinas. Pode ser um sinal clínico de doença ou inflamação na nasofaringe. Gotejamento pós-nasal, ácaros, corpo estranho e neoplasmas estão associados a esta doença (BERKWITT & PRUETER, 2006).

A síndrome do gotejamento pós-nasal (SGPN), ou simplesmente rinorréia posterior, é considerada uma das causas mais importantes, ou a mais importante, da tosse crônica em seres humanos (JACOMELLI et al, 2003; PLATER, 2006). Entretanto, vêm recebendo críticas como causa potencial de tosse, já que não existe uma definição largamente aceita de SGPN e nem um método de medição (MORICE, 2004). O mesmo autor afirma que o sintoma do muco escorrendo pela parte posterior da garganta ocorre em indivíduos normais e também em muitos pacientes de clínicas de otorrinolaringologia com doença na garganta, mas que não tem tosse.

O'Hara e Jones (2006), elaboraram um estudo com 108 pacientes consecutivos com rinosinusite infecciosa purulenta identificada por nasoendoscopia que foram tratados com antibióticos de largo espectro e lavagem nasal. Do total de pacientes, 89 queixaram-se de gotejamento pós-nasal, e 23 de tosse. Dos pacientes com tosse, oito eram asmáticos, três possuíam bronquiectasias, um tinha um sarcóide e dois tiveram infecção respiratória recente em seu histórico. Apenas os 9 pacientes restantes estavam com secreção nasal purulenta e tosse sem outra patologia potencialmente causadora de tosse. Os autores deste mesmo trabalho sugeriram que secreções pós-nasais não aparentam ser uma causa adequada de tosse, e que SGPN deveria ser substituído por rinosinusite quando doenças nasais são a causa da tosse. Aparentemente, existe uma tendência a substituir o termo síndrome do gotejamento pós-nasal por síndrome da tosse das vias aéreas superiores – STVAS (PRATTER, 2006a).

### **2.5.3. Doenças da laringe**

Os sinais clínicos de doença da laringe são normalmente de progressão lenta, em que o proprietário do cão pode relatar rouquidão, mudança ou perda do latido e respiração ruidosa com estridor inspiratório em tom alto; também são comuns ruídos suaves, roucos e com som úmido (BERKWITT & PRUETER, 2009). A tosse, e também engasgos, podem ocorrer, particularmente enquanto o cão estiver comendo ou tomando água, piorando à medida que a doença avança ou se há

comprometimento da faringe. A intolerância ao exercício, cianose ou síncope podem ser observadas se há obstrução da laringe por colapso, paralisia ou neoplasia. Para Venker-van Haagen (2004), na disfunção da regulação do fluxo de ar, é a incapacidade de abdução que causa os sinais predominantes, que são dispnéia e estridor ao exercício.

Apesar de ser tipicamente de progressão lenta variando de semanas a meses, alguns animais são apresentados com angústia respiratória aguda (HAWKINS, 2006c). Os pacientes caninos conseguem inicialmente compensar, através da auto-imposição de restrição de exercícios, até que um evento agravante ocorra, como exercício, excitação ou aumento de temperatura ambiente, resultando em aumento acentuado dos esforços respiratórios. Este esforço aumenta a pressão negativa das vias aéreas, invaginando os tecidos moles para o lúmen, levando à inflamação e edema. Ocorre obstrução mais grave do fluxo aéreo, causando sinais agudos, e pode ser fatal. O achado do exame físico mais comum é o estridor e a dispnéia inspiratória. O diagnóstico definitivo das doenças da laringe inclui laringoscopia, radiografia e biópsia.

A doença mais comum de laringe é a paralisia laríngea (HAWKINS, 2006c). Neoplasias, laringite obstrutiva, colapso de laringe, formação de aderências pós-cirúrgicas, trauma, corpo estranho, massa extra-luminal e laringite aguda são outras causas. Venker-van Haagen (2004) relata que o colapso de laringe pode ocorrer em consequência de hipoplasia congênita da laringe, como acontece com raças braquicefálicas. A laringite aguda é causada com freqüência pela traqueobronquite infecciosa canina (tosse dos canis). A laringotraqueíte causada por infecção viral ou bacteriana é inicialmente caracterizada por uma tosse persistente, áspera e seca, sem nenhum outro sinal de doença.

A laringite crônica é bastante comum em cães, sendo que o hábito de latir constantemente e ficar se enforcando na coleira causam e mantêm a irritação. Por ser crônica, pode levar à fibrose das pregas vocais e calcificação da laringe, ficando o cão com seqüelas, como voz áspera e tosse recidivante. A irritação crônica da laringe pode causar espasmo laríngeo, causando algumas vezes dispnéia, estridor intenso e cianose; esta alteração ocorre com certa freqüência em cães submetidos ao estresse. Muitas vezes o alívio só é obtido com antiinflamatórios esteróides (VENKER-VAN HAAGEN, 2004).

A paralisia laríngea é uma perda completa ou parcial da função da laringe causada por doença neurológica, muscular, neuromuscular ou com ancilose da articulação cricoaritenóide (VENKER-VAN HAAGEN, 2004). O diagnóstico pode ser feito de forma subjetiva com o animal sob anestesia leve, em que é comprovada a presença de pregas vocais não retráteis durante a respiração.

#### **2.5.4. Doenças da faringe**

As doenças da faringe geralmente são associadas com deglutição anormal, entretanto, tosse, vômitos, regurgitação, secreção nasal, ronco e dispnéia podem ocorrer (VENKER-VAN HAAGEN, 2004). As lesões expansivas da faringe podem gerar sinais clínicos de obstrução das vias aéreas superiores, como os descritos para laringe, mas a angústia respiratória ocorre somente em fases avançadas da doença (HAWKINS, 2006c). O diagnóstico definitivo, assim como nas doenças de laringe, inclui exame visual, radiografia e biópsia.

As doenças mais comuns da faringe em cães são a síndrome da via aérea dos braquicefálicos e o palato mole alongado; faringite aguda, hipoplasia de palato, pólipos nasofaríngeos, corpo estranho, neoplasia (principalmente carcinoma de células escamosas), abscesso, granuloma e massa extraluminal completam a lista (HAWKINS, 2006c). A faringite aguda é um sintoma típico de infecções virais, caracterizada por dor, febre e desconforto extremo (VENKER-VAN HAAGEN, 2004). O cão tenta comer, saliva freqüentemente e faz movimentos de deglutição ineficientes. A faringite pode se tornar crônica.

#### **2.5.5. Doenças das tonsilas**

Na clínica de pequenos animais, a tonsilite geralmente se refere à inflamação das tonsilas palatinas (VENKER-VAN HAAGEN, 2004). Os sinais clínicos nem sempre são evidentes, uma vez que a tonsilite raramente ocorre separadamente, sendo em geral um componente da faringite. As doenças que afetam as tonsilas apenas não causam tosse.

#### **2.5.6. Doença da traquéia**

O principal sinal clínico de doenças traqueais é a tosse seca, não-produtiva e crônica, algumas vezes com ataques intermitentes de dispnéia, iniciado principalmente após episódios de excitação, exercício, ingestão de alimentos ou

água, ou após estímulos mecânicos sobre a traquéia, como pressão digital ou uso de coleiras (BERKWITT & PRUETER, 2009).

#### **2.5.6.1. Colapso traqueal**

Apesar de existirem dois tipos de colapso traqueal (lateral e dorsoventral), a forma dorsoventral é muito mais comum, sendo muitas vezes associada a uma membrana traqueal dorsal redundante e oscilante (ETTINGER et al., 2004).

A traquéia colapsada pode envolver apenas a região cervical, mas na maioria das vezes as áreas cervical e torácica da traquéia estão envolvidas, e o colapso frequentemente se estende aos brônquios (ETTINGER et al., 2004). Dispnéia inspiratória e estridor acontecem no colapso da traquéia cervical e extratorácica, dispnéia expiratória é evidente no colapso de traquéia intratorácico (BERKWITT & PRUETER, 2009). Se toda a traquéia estiver envolvida a dispnéia vai ser inspiratória e expiratória, sendo a dispnéia expiratória mais evidente.

O sintoma primário é a tosse não-produtiva, descrita como um grasnar de ganso, com piora durante excitação ou exercício (HAWKINS, 2006c). Ao exame físico, a tosse pode ser facilmente induzida pela palpação da traquéia. Um estalo ou um clique no final da expiração pode ser ouvido durante a auscultação se o colapso intratorácico estiver presente. Radiografias torácicas e cervicais, em fase inspiratória e expiratória, são recomendadas. Uma leve pressão sobre a traquéia na entrada do tórax no momento da radiografia pode aumentar a sensibilidade da radiografia em cães com colapso traqueal (CANOLA & BORGES, 2005).

#### **2.5.6.2. Traqueíte**

As causas não infecciosas de traqueíte crônica provavelmente são mais comuns do que as infecciosas, e resultam de ladridos prolongados, colapso traqueal, doença cardíaca crônica (tosse crônica) ou doença de orofaringe (ETTINGER et al., 2004). As doenças das vias aéreas inferiores de origem alérgica também são causas potenciais de traqueíte secundária. A traqueíte, como doença primária, muitas vezes possui características radiográficas inespecíficas; quando secundária a outras condições, as alterações radiográficas encontradas são aquelas típicas da doença causadora.

Na traqueíte aguda, o edema do revestimento mucoso pode resultar em um notável estreitamento do lúmen, o qual pode ser confundido com hipoplasia da

traquéia, permanente e estreita (ETTINGER et al., 2004). Um animal adulto que nunca teve problemas respiratórios e que apresenta estreitamento da traquéia em radiografias dificilmente tem a traquéia hipoplásica.

### **2.5.6.3. Hipoplasia traqueal**

A hipoplasia da traquéia acomete principalmente animais braquicefálicos jovens, sendo que outras anormalidades congênitas como palato mole alongado, narinas estenóticas, defeitos cardíacos ou megaesôfago podem estar associadas (ETTINGER et al., 2004). Os sinais clínicos incluem tosse, dispnéia e estridores.

### **2.5.7. Traqueobronquite infecciosa canina**

A traqueobronquite infecciosa canina (TIC), também conhecida como tosse dos canis, é uma coleção de doenças altamente contagiosas do trato respiratório de cães que causa traqueobronquite aguda, com tosse paroxística de início súbito que persiste por vários dias (SHERDING, 2006). Os agentes mais incriminados são o vírus da parainfluenza canina e a bactéria *Bordetella bronchiseptica*. Nesta síndrome multietiológica ainda estão envolvidos: o adenovírus canino tipo 2, o herpesvírus canino, o reovírus, micoplasmas e, ocasionalmente, o vírus da cinomose (ETTINGER et al., 2004).

A TIC é altamente contagiosa através de contato direto com secreções do trato respiratório aerossolizadas, podendo também ser transmitida por fômites (SHERDING, 2006). Ocorre na maioria das vezes onde grupos de cães de idades e susceptibilidades diferentes são reunidos. Quase sempre há um histórico de contato com outros animais, como em parques, hospitais, exposições, ou quando o animal foge de casa (ETTINGER et al., 2004).

Na maioria das vezes, o diagnóstico é dado a partir de evidências circunstanciais. O histórico de exposição com tosse seca e curta geralmente é suficiente (ETTINGER et al., 2004). A auscultação de tórax, as radiografias torácicas e os hemogramas em geral não apresentam alterações dignas de nota; algumas vezes há uma resposta leucocitária de estresse, com neutrofilia e linfopenia. O animal apresenta uma tosse seca, curta e paroxística, às vezes com secreção nasal purulenta, mas normalmente está saudável sobre outros aspectos. A citologia traqueal pode revelar neutrófilos e bactérias; o isolamento bacteriano, de micoplasmas ou de vírus pode ser realizado, mas em geral são desnecessários.

Os cães infectados com o vírus da parainfluenza canina e com o adenovírus canino tipo 2 eliminam os vírus por somente uma semana após a recuperação, porém aqueles infectados com *Bordetella bronchiseptica* ou micoplasmas podem se tornar portadores crônicos com eliminação persistente (SHERDING, 2006). Para Ettinger et al. (2004), a depuração de *B. bronchiseptica* pode estender-se por três meses.

#### **2.5.7.1. Outras doenças traqueais**

Ettinger et al. (2004) relatam ainda a ocorrência de estenose traqueal segmentar, ocorrendo principalmente em animais de pequeno porte com uma lesão congênita ou em consequência a um traumatismo à traquéia, como feridas por mordedura, traqueotomia ou excesso de pressão dos balonetes das sondas endotraqueais. Esta síndrome é caracterizada por angústia respiratória com roncosp e cianose subsequente.

O diagnóstico das causas traqueais de tosse quase sempre inclui, além dos sinais clínicos e exame físico, radiografia torácica e cervical (se possível na fase inspiratória e na fase expiratória), lavado traqueobrônquico (para citologia, análises microbiológicas) e, se disponível, traqueoscopia (BERKWITT & PRUETER, 2009). A visualização do interior da traquéia permite a identificação de várias lesões anatômicas, colapso, hipertrofia do ligamento traqueal dorsal, granulomas de parasitas, corpos estranhos e neoplasias.

#### **2.5.8. Doenças broncopulmonares infecciosas**

##### **2.5.8.1. Broncopneumonia bacteriana**

Nos cães, a infecção bacteriana primária pode ocorrer em consequência de *Bordetella bronchiseptica* e, possivelmente, *Streptococcus zooepidemicus* (HAWKINS, 2004). Uma ampla variedade de outras bactérias pode resultar em pneumonia, provavelmente como invasores oportunistas. Os isolados mais comuns incluem *Escherichia coli*, *Pasteurella*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas* e *Klebsiella*.

Um trabalho de Jameson et al. (1995) demonstrou que *Mycoplasma* spp. estavam envolvidos em aproximadamente 70% das pneumonias bacterianas, quase sempre junto com outras bactérias. Entretanto, a melhora clínica foi sempre melhor quando o antibiótico foi selecionado com base na susceptibilidade antimicrobiana

das outras bactérias isoladas, e não na susceptibilidade do *Mycoplasma* spp. O papel que micoplasmas exercem na pneumonia bacteriana de cães não foi determinado.

Radhakrishnan et al. (2007), em um estudo retrospectivo de 65 filhotes de cães com pneumonia infecciosa adquirida na comunidade, isolaram do lavado traqueal *Bordetella bronchiseptica* em 48% dos cães; os outros 51% corresponderam predominantemente a bactérias entéricas gram-negativas. Foi observado que os cães com infecção por *B. bronchiseptica* eram mais jovens e foram majoritariamente adquiridos de *pet shops*, com doença mais grave e de início mais súbito e curso mais longo do que aqueles com pneumonia por outras bactérias.

A história clínica geralmente indica um fator predisponente para a broncopneumonia (BONAGURA, 2006). Entre os 93 casos de pneumonia bacteriana comparados por Jameson et al. (1995), 53 cães (57%) tinham um problema médico concorrente que pode ter predisposto o animal à infecção bacteriana. Bonagura (2006) ainda descreve tosse produtiva, taquipnéia e febre como achados clínicos consistentes; entretanto, sinais inespecíficos como depressão e anorexia podem ser os únicos a serem observados. Roncos e crepitações são usualmente auscultados, porém sons bronquiais podem ser o único achado auscultatório. Tipicamente, os cães são recebidos apresentando hipoxemia, alguns necessitam de oxigenoterapia de suporte; a acidose respiratória não parece ser um problema (WINGFIELD et al., 1997; RADHAKRISHNAN et al., 2007)

O padrão radiográfico pode ser intersticial no início da doença, progredindo para padrão alveolar (HAWKINS, 2004). O padrão brônquico pode sugerir uma doença respiratória primária. O lavado traqueal ou o LBA deve ser realizado sempre que possível, assim como a cultura bacteriana.

#### **2.5.8.2. Broncopneumonia viral**

O vírus da cinomose pode infectar tecidos epiteliais de todo o organismo, e quando o comprometimento pulmonar é evidenciado a doença é identificada como grave, ocorrendo pneumonia bacteriana como complicação comum (HAWKINS, 2004). Outros agentes virais são o adenovírus canino tipo 2 e o vírus da parainfluenza canina, ambos causadores da tosse dos canis. A história e sinais clínicos são semelhantes aos descritos no item traqueobronquite infecciosa canina.

### 2.5.8.3. Broncopneumonia fúngica

A anamnese e os sinais físicos, clínicos, patológicos e radiográficos de infecções micóticas envolvendo os pulmões muitas vezes são idênticos àqueles produzidos por neoplasia, hipersensibilidade ou doença imunomediada ou outras infecções (HAWKINS, 2004). Os animais que estiverem apresentando sinais de afecção do trato respiratório inferior que progridem lentamente, associados a perda de peso, linfadenopatia, febre ou coriorretinite, devem ser considerados potenciais candidatos para a doença micótica. O diagnóstico definitivo é essencial, pois o tratamento é caro, prolongado e potencialmente tóxico.

Hawkins (2006d) afirma que as doenças micóticas comuns que podem envolver os pulmões são: blastomicose, histoplasmose e coccidioidomicose. Na maioria das vezes, a penetração ocorre através do trato respiratório. A infecção pode ser eliminada com êxito, sem que o animal demonstre sinais clínicos, ou que revele apenas sinais respiratórios transitórios. Ocasionalmente, estas doenças podem se tornar multissistêmicas.

Infecções por *Cryptococcus neoformans* geralmente afetam a cavidade nasal, os seios nasais, os olhos, a pele ou o encéfalo de felinos, porém em caninos é mais comum o envolvimento do sistema nervoso central ou olhos (HAWKINS, 2004). As lesões pulmonares foram descritas em 50% dos felinos necropsiados, com radiografias de tórax normalmente sem alterações. Em caninos, provavelmente esta porcentagem seja menor ainda. Da mesma forma, aspergilose causa doença nasal em cães, sendo que a doença sistêmica com envolvimento pulmonar é rara.

As radiografias torácicas tipicamente revelam padrão intersticial nodular difuso, mas podem ser de padrão alveolar e broncointersticial, com regiões consolidadas dos pulmões. A linfadenopatia hilar pode ocorrer, algumas vezes causando compressão brônquica, particularmente em animais infectados com histoplasmose (HAWKINS, 2006d). É mais provável o diagnóstico (cultura ou citologia) ser feito por LBA ou aspirado pulmonar, devido à natureza intersticial dessas doenças; o lavado traqueal é menos sensível.

### 2.5.8.4. Broncopneumonia por micobactérias

Cães são prontamente infectados com *Mycobacterium bovis*, mas raramente com *M. avium*. São também infectados com *M. tuberculosis* (BIBERSTEIN & HIRSH, 2003). As infecções micobacterianas tuberculares em cães freqüentemente são

assintomáticas ou insidiosas (GREENE, 2004). Quando ocorrer sinais clínicos, eles refletem o ponto de formação do granuloma. Broncopneumonia, formação de nódulo pulmonar e linfadenopatia hilar são comumente observados em cães, causando tosse não produtiva áspera, febre, perda de peso e anorexia. Podem também desenvolver disfagia, vômito seco, hipersalivação e aumento de volume tonsilar.

As infecções micobacterianas envolvendo os pulmões podem mimetizar neoplasias, pneumonia bacteriana grave, infecção micótica ou hipersensibilidade ou doença imunomediada (HAWKINS, 2004). Podem ser observados padrões intersticiais, granuloma, consolidação de lobo pulmonar, mineralização de lesões pulmonares e efusões pulmonares e pericárdicas a radiografias em cães acometidos. A osteopatia hipertrófica pulmonar (uma periosteíte não-específica observada predominantemente em ossos longos) pode ocorrer em cães tuberculosos, porém a etiologia pode estar mais ligada à incapacidade pulmonar do que a agentes específicos (BIBERSTEIN & HIRSH, 2003; HAWKINS 2004).

#### **2.5.8.5. Broncopneumonia por protozoários**

O envolvimento pulmonar na toxoplasmose é mais comum em felinos do que em cães (HAWKINS, 2004). Alguns cães tiveram toxoplasmose sem nenhuma outra doença aparente, apresentando dispnéia. O exame do líquido do LBA pode revelar taquizoítos, se observado cuidadosamente.

Hawkins (2004) ainda relata o *Pneumocystis carinii* como um protozoário que causa doença em pacientes imunocomprometidos. Em seres humanos, há uma atenção sobre pacientes contaminados pelo vírus da imunodeficiência adquirida. Várias espécies podem ser acometidas por infecções latentes ou subclínicas. As infecções no cão geralmente se limitam ao pulmão, mas disseminação pode ocorrer. Os caninos são apresentados com sinais de pneumonia crônica, com perda de peso, intolerância ao exercício e às vezes tosse improdutiva. Um questionamento adequado envolvendo doença ou terapia imunossupressora pode levantar suspeita clínica.

## **2.5.9. Doenças broncopulmonares alérgicas, inflamatórias e irritantes**

### **2.5.9.1. Asma brônquica/bronquite alérgica**

Existe uma confusão de termos em medicina veterinária quando o assunto é bronquite alérgica e asma. Esta é a definição de asma, segundo Boushey et al. (2005):

*A asma é uma desordem crônica e inflamatória das vias aéreas em que várias células e elementos celulares desempenham um papel, em particular, mastócitos, eosinófilos, linfócitos T, macrófagos, neutrófilos e células epiteliais. Em indivíduos susceptíveis, esta inflamação causa episódios de falta de ar, chiados, aperto no peito, e tosse, particularmente à noite ou cedo pela manhã. Estes episódios são usualmente associados com obstrução generalizada, mas variável, das vias aéreas que é geralmente reversível espontaneamente ou com tratamento. A inflamação também causa um aumento associado na hiper-reatividade bronquial já existente a uma variedade de estímulos.*

Embora esta seja uma definição da asma humana, é também válida em veterinária, já que este termo foi extrapolado da medicina humana. Apesar de muitas vezes asma felina ser utilizada para descrever todos os felinos com doença brônquica, este termo não dá idéia exata da grande variedade de processos patológicos que pode acometer os felinos (HAWKINS, 2006c).

Nenhuma característica é única da asma, nem universal a todos os pacientes. Em pacientes humanos, todos os testes envolvendo capacidade respiratória e hiper-reatividade bronquial podem ser normais em pacientes asmáticos entre os ataques, e pessoas com rinite alérgica sem asma podem apresentar hiper-reatividade bronquial (BOUSHEY et al., 2005).

A bronquite alérgica envolve uma resposta inflamatória das vias aéreas, geralmente a um antígeno inalado, resultando em uma resposta tipicamente eosinofílica, que pode ser demonstrada pela análise do líquido de lavagem traqueal ou LBA (HAWKINS, 2006c). Esta doença é menos comum em cães, e pode resultar em tosse aguda ou crônica. O tratamento confere melhora rápida, e visa minimizar a inflamação prolongada das vias aéreas e alterações brônquicas crônicas.

A classificação entre asma brônquica e diversos tipos de bronquite é uma tarefa difícil, mesmo em medicina humana; a literatura veterinária descreve apenas o

paciente felino com sinais clínicos semelhantes ao do paciente asmático humano. Não foi encontrado, na literatura consultada, citação de doença bronquial canina referida com o termo asma.

Alguns trabalhos publicados há muito tempo tentaram utilizar o paciente canino como modelo experimental para asma (GOLD et al., 1972; HIRSHMAN et al., 1980; PETERS et al., 1982). Apesar das reações bronquiais obtidas com estes modelos, o cão é considerado uma espécie com pouca reatividade bronquial. Hirshman et al. (1980), em experimentos com cães mestiços das raças Basenji e Greyhound, concluíram que estes cães demonstraram hiper-reatividade bronquial não específica semelhante àquela observada na asma em humanos. Novos estudos foram realizados com estes cães durante as décadas de 80 e 90.

#### **2.5.9.2. Infiltrados pulmonares com eosinófilos (IPE)**

Esta terminologia considera um espectro de doenças que podem resultar em sinais clínicos que variam de mínimos a graves e podem ser autolimitantes, crônicos ou fatais (HAWKINS, 2004). Os eosinófilos se acumulam nas vias aéreas caninas em resposta a infecções por dirofilárias, vermes pulmonares ou brônquicos, migração larval, reação imune direta ou hipersensibilidade à alérgenos inalados, neoplasias, infecções fúngicas e de forma idiopática (JOHNSON, 2006).

#### **2.5.9.3. Granulomatose pulmonar eosinofílica**

Este termo foi utilizado para descrever uma forma mais grave de IPE. Hawkins (2004) descreve os padrões radiográficos como nódulos de diversos tamanhos, chegando até a 20cm, com linfadenopatia hilar. Histologicamente observam-se predominância de eosinófilos, com linfócitos, plasmócitos e monócitos. Como na IPE, deve-se suspeitar de fontes antigênicas, como dirofilariose.

#### **2.5.9.4. Broncopneumonia por aspiração/corpo estranho**

A aspiração de material estranho pode ocorrer devido à: (1) perda de mecanismos de proteção normais, como em casos de megaesôfago, fenda palatina, fístula broncoesofágica, laringoplastia terapêutica, miopatias periféricas, miopatias ou consciência anormal devido à doença neurológica, doença metabólica grave, sedação ou debilitação grave; ou (2) iatrogenicamente, como no caso de

alimentação forçada, contraste radiográfico, tubos de faringostomia ou sondas nasogástricas colocadas erroneamente (HAWKINS, 2004).

A pneumonia por aspiração é a complicação mais comum em animais com regurgitação, sendo o megaesôfago a causa mais habitual desse fluxo retrógrado (HAWKINS, 2006d). O dano pulmonar resultante de aspiração pode originar-se da irritação causada por substâncias químicas, obstrução das vias aéreas, infecção e da conseqüente resposta inflamatória a cada um destes fatores. O ácido gástrico causa graves lesões químicas, ocorrendo necrose tecidual, hemorragia, edema e broncoconstrição, com desencadeamento de resposta inflamatória aguda. A inalação de óleo mineral elicia uma resposta inflamatória crônica. Os sinais clínicos nesse quadro são normalmente brandos.

O histórico de vômito, regurgitação ou alimentação recente são indícios desta doença, e a causa subjacente deve ser procurada, uma vez que a pneumonia por aspiração ocorre quando as barreiras de defesa normais são transpassadas. Achados radiográficos sugestivos, que podem ser opacidades intersticiais com preenchimento alveolar, em conjunto com evidências de doença predisponente são normalmente suficientes para o diagnóstico (HAWKINS, 2006d). O lavado traqueal é indicado em todos os casos que o paciente tolerar, para a identificação de infecção bacteriana complicante e testes de susceptibilidade a antibióticos. Nota-se na citologia inflamação neutrofílica. Se disponível, a broncoscopia pode ser utilizada em caso de suspeita de obstrução de via calibrosa, para exame macroscópico e detecção e remoção de partículas maiores.

## **2.5.10. Doenças broncopulmonares crônicas**

### **2.5.10.1. Bronquite crônica**

A bronquite crônica pode ser definida pela presença de tosse durante um período de dois meses de cada ano, a qual não possui uma etiologia específica (JOHNSON, 2004). A inflamação neutrofílica da mucosa brônquica resulta em liberação de proteases, elastases e produtos oxidantes, com conseqüente lesão à mucosa. A histologia caracteriza-se por hipertrofia e hiperplasia de glândulas mucosas e células caliciformes, hipertrofia de músculo liso, fibrose da lâmina própria e erosão epitelial, com metaplasia escamosa. Enfisema moderado, caracterizado pelo aumento do espaço alveolar e perda do septo interalveolar é visto com certa freqüência (JOHNSON, 2006).

A causa da bronquite crônica normalmente não é descoberta, mas os processos inflamatórios instalados por tempo prolongado, resultado de infecções, alergias ou irritantes inalados, podem ser incriminados (HAWKINS, 2006c). O tabagismo continua sendo a maior causa da doença em pessoas, e a exposição ao ar poluído e partículas em suspensão pode desempenhar um papel na doença em cães (BALL, 1995; JOHNSON, 2006). Alguns cães podem também sofrer de aspiração crônica de pequenos volumes de conteúdo gastrointestinal, que seriam suficientes para desencadear inflamação nas vias aéreas.

Tipicamente, a bronquite crônica é considerada uma doença de caninos em meia-idade ou idosos, de raças pequenas, embora acometa muitas vezes aqueles de raças grandes (JOHNSON, 2004). A queixa clínica primária é uma tosse que não melhora, que pode ser seca ou produtiva, dependendo do estágio da doença. A obesidade é comum em cães com a doença. O animal pode ficar com intolerância ao exercício, fadiga, e ofegante, entretanto, o cão com bronquite crônica típica não apresenta grandes alterações sistêmicas (JOHNSON, 2006).

Os cães são frequentemente trazidos para consulta em virtude da exacerbação súbita dos sinais. A alteração dos sinais pode ser resultado da piora transitória da bronquite crônica, possivelmente após um período de excitação fora do comum, estresse ou exposição a irritantes ou alérgenos; de uma complicação secundária, como infecção bacteriana; ou do desenvolvimento de uma doença simultânea (HAWKINS, 2006c)

Os sons pulmonares estão tipicamente aumentados, sibilos e crepitações podem ser auscultados em animal com bronquite crônica (HAWKINS, 2006c). Os cliques no final da expiração, causados por colapso do tronco brônquico principal ou da traquéia intratorácica, podem ser ouvidos em animais com doença avançada. Nos animais que apresentam hipertensão pulmonar secundária, pode ser auscultado o desdobramento da segunda bulha cardíaca. Cães com doença respiratória normalmente apresentam frequência cardíaca normal ou diminuída, com arritmia sinusal acentuada, e ondas P largas no ECG (JOHNSON, 2004; HAWKINS, 2006c).

O diagnóstico de bronquite crônica é dado por exclusão. Um padrão brônquico com imagens intersticiais aumentadas é caracteristicamente observado nas radiografias torácicas, embora os achados sejam freqüentemente normais (HAWKINS, 2006c). A bronquiectasia pode ser observada em alguns animais. Um padrão alveolar pode sugerir pneumonia, seja como causa ou como agravante.

Cardiomegalia do lado direito pode ser observada nos caninos com doença das vias aéreas de longa duração que desenvolveram hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* (JOHNSON, 2004). Este mesmo autor afirma que, quando submetidos à broncoscopia, a maioria dos cães apresenta hiperemia e aumento da quantidade de muco das vias aéreas, podendo ainda ser visualizado nódulos fibrosos em pacientes com doença de longa duração.

No lavado traqueal ou broncoalveolar, são encontrados neutrófilos em maior número que o normal, normalmente íntegros. O encontro de neutrófilos degenerados indica a possibilidade de infecção bacteriana (HAWKINS, 2006c). Em alguns animais, pode haver predomínio de eosinófilos, podendo sugerir hipersensibilidade, como a que ocorre na alergia, pneumonite eosinofílica, parasitismo ou dirofilariose.

As infecções podem ocorrer secundariamente à bronquite crônica, provocando uma relação causa-efeito difícil de determinar (HAWKINS, 2006c). Padrid et al. (1990) submeteu amostras de 18 cães com bronquite crônica, obtidas por endoscopia, à cultura aeróbica, sendo que em apenas 3 cães a cultura foi positiva, sugerindo que a infecção bacteriana por aeróbios não é tão comum em cães com bronquite crônica, muito embora não se tenha avaliado a participação de micoplasmas ou anaeróbios. É necessário considerar que, em humanos, a exacerbação aguda da bronquite crônica (EABC) é usualmente atribuída a infecções bacterianas, com aproximadamente um terço das exacerbações sendo de origem viral (SETHI, 1999). A principal causa de morte em pacientes humanos com doença pulmonar obstrutiva crônica são as infecções.

White et al. (2003), procurou comparar em um estudo a cultura quantitativa de bactérias com marcadores de inflamação do escarro em pacientes humanos com EABC purulenta. Chegou-se a conclusão que a resolução da inflamação bronquial após o episódio de exacerbação aguda está relacionada à erradicação bacteriana. Aqueles pacientes em que a cultura continuou positiva tiveram resolução parcial da inflamação. O papel exato das infecções bacterianas na bronquite crônica canina ainda não está bem elucidado.

As raças pequenas são também predispostas à doenças da valva mitral e colapso de traquéia. Para tanto, deve-se diferenciar estas doenças da bronquite crônica ou determinar a sua participação no desenvolvimento dos sinais clínicos (HAWKINS, 2006c). Uma avaliação cardíaca completa é extremamente recomendada. Ball et al. (1995), em um estudo com 471 pacientes com EABC,

descreveu que um terço dos pacientes humanos nesta condição apresentavam doença cardiopulmonar concomitante, sendo este um fator de risco importante para o retorno do problema e nova entrada em hospital por complicações.

### **2.5.10.2. Bronquiectasia**

Por definição, bronquiectasia é a dilatação irreversível de brônquios de diâmetro médio, com acúmulo de secreções. Pode ser focal ou difusa, e ocorre na discinesia ciliar primária, como uma seqüela de doença pulmonar crônica, como resultado de lesão pulmonar decorrente de inalação de fumaça ou de obstrução das vias aéreas ou como complicação de pneumonite induzida pela radiação (JOHNSON, 2004). Os produtos da inflamação destroem as estruturas de suporte, muscular e elástica das vias aéreas. Os tecidos pulmonares circundantes exercem uma força contrátil que estende os brônquios, mantendo-os num estado dilatado. A lesão à superfície epitelial causa estase ciliar, atraso na depuração de muco e bactérias e infecção recidivante.

Segundo o mesmo autor, a doença é mais comum em cães de idade média a avançada ou em caninos jovens com discinesia ciliar. A incidência em Cocker Spaniels americanos é alta. A tosse úmida e produtiva é a queixa mais comum, e ataques recidivantes de pneumonia são comuns. Na auscultação, podem ser ouvidos crepitações e sibilos expiratórios. A radiografia não é o método ideal para diagnóstico, sendo recomendado a broncoscopia e o LBA, este último revelando grande número de neutrófilos. A broncografia pode ser um método válido.

### **2.5.10.3. Discinesia ciliar primária e síndrome de Kartagener**

A discinesia ciliar, em que ocorre movimento ciliar anormal, é rara, mas deve ser considerada em cães com bronquiectasia ou infecção recorrente (HAWKINS, 2006c). A síndrome de Kartagener ocorre em 50% dos cães com discinesia ciliar, e é caracterizada pela ocorrência do *situs inversus* (transposição lateral dos órgãos abdominais e torácicos), bronquiectasia, rinite e sinusite crônicas. A dextrocardia, que pode ocorrer em associação à bronquite crônica, é extremamente sugestiva desta doença (JOHNSON, 2004).

Esta doença é resultado de um defeito hereditário de formação de microtúbulos que acomete os cílios dos tratos respiratório e urogenital e do canal auditivo. Os defeitos clínicos incluem rinite, bronquiectasia, perda da audição,

hidrocefalia, dilatação de túbulos renais e infertilidade (JOHNSON, 2004). As raças mais acometidas são: Springer Spaniel inglês, Pointer inglês, Old English Sheepdog, Shar Pei e Bichón Frisé. Vários sinais de doença respiratória são observados, incluindo tosse produtiva, secreção nasal mucopurulenta, sensibilidade traqueal, crepitações inspiratórias e sibilos expiratórios, intolerância ao exercício e dispnéia. Alguns animais podem apresentar sinais mais discretos, sendo detectada a doença apenas em idade mais avançada. Embora o diagnóstico definitivo requeira avaliação em microscópio eletrônico da ultra-estrutura ciliar, a discinesia ciliar primária pode ser confirmada através da ausência de motilidade espermática (ETTINGER et al., 2004).

#### **2.5.10.4. Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)**

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma coleção heterogênea de condições caracterizadas por limitação persistente do fluxo aéreo expiratório (SHAPIRO et al., 2005). A DPOC é usualmente progressiva e associada com uma resposta inflamatória anormal dos pulmões a partículas nocivas ou gases. Em seres humanos, a principal causa é o tabagismo. Nesta classificação não estão obrigatoriamente incluídos nem o enfisema, nem a bronquite crônica, já que ambas podem ocorrer com ou sem limitação do fluxo aéreo.

#### **2.5.10.5. Enfisema**

O enfisema é definido como uma condição pulmonar caracterizada pelo aumento permanente dos espaços aéreos distal aos bronquíolos terminais acompanhado de destruição das suas paredes sem a ocorrência de fibrose óbvia (SHAPIRO et al., 2005). Entretanto, o enfisema pode ocorrer junto com fibrose, denominando-se enfisema irregular ou paracicatricial. Algumas vezes, o aumento dos espaços aéreos pode ser uma resposta fisiológica normal, como ocorre quando os lobos pulmonares tentam compensar a perda em uma lobectomia pulmonar.

Normalmente, o enfisema pulmonar adquirido é uma complicação de doenças crônicas, especialmente a bronquite crônica e as bronquiectasias, e se observa mais na raça West Highland White Terrier (HERRTAGE, 2006). O enfisema pulmonar congênito afeta geralmente um só lobo, e se deve a uma estrutura valvular que permite a entrada de ar e dificulta sua saída. A causa pode ser uma má-formação na cartilagem do brônquio ou uma compressão externa.

## **2.5.11. Doenças broncopulmonares neoplásicas**

### **2.5.11.1. Neoplasia pulmonar primária**

Quando comparado ao câncer de pulmão em seres humanos, o câncer de pulmão primário em cães é muito raro, correspondendo a aproximadamente 1% do total de cânceres nesta espécie (WITHROW, 2007). Quase a totalidade dos cânceres primários de pulmão em cães são carcinomas, principalmente adenocarcinomas, os quais ainda são classificados de acordo com a localização anatômica (bronquial, broncoalveolar e alveolar). A maioria dos tumores primários de pulmão são solitários, mas podem ser difusos. As metástases extratorácicas, quando ocorrem, podem envolver ossos longos, órgãos abdominais, coração, cérebro, esôfago, linfonodos mediastínicos e olhos, porém parecem ter propensão em metastatizar para o sistema nervoso central (HAWKINS, 2004; WITHROW, 2007).

Os sinais clínicos incluem aqueles típicos de doença respiratória devido à compressão das vias aéreas, anormalidades na relação ventilação/perfusão ou efusão pleural (HAWKINS, 2004). Reações inflamatórias contra os tumores, infecções secundárias, hemorragia intrapulmonar, lesões cavitárias, pneumotórax e hemotórax também podem contribuir para os sinais. Sinais clínicos diferentes dos comuns em doença respiratória devem ser esperados quando há metástases. As vias intratorácicas também podem ser comprimidas, resultando em ascite, distensão da veia jugular e edema de cabeça e pescoço. Ainda, a osteopatia pulmonar hipertrófica (causa tumefação dolorosa nos ossos das extremidades) ocorre em alguns cães.

### **2.5.11.2. Granulomatose linfomatóide**

A granulomatose linfomatóide é uma neoplasia caracterizada por infiltração de células plasmocitóides e linforreticulares pleomórficas em torno e dentro dos vasos sanguíneos, acompanhadas por eosinófilos, neutrófilos, linfócitos e plasmócitos (HAWKINS, 2006d). Foi considerada no passado uma vasculite imunomediada, entretanto, evidências imunológicas mais recentes em humanos e cães, associadas à experiência clínica, sustenta a classificação da doença como um linfoma de baixa diferenciação (HAWKINS, 2004)

Os sinais clínicos incluem quaisquer sinais respiratórios, em especial tosse e angústia respiratória, de progressão lenta. Na radiografia, observa-se aumento da

opacidade intersticial, com freqüente coalescência até formar nódulos de tamanhos distintos, com linfadenopatia hilar em boa parte dos casos. O líquido do lavado traqueal revela achados inflamatórios inespecíficos, sendo o diagnóstico realizado através de biópsia, normalmente por toracotomia (HAWKINS, 2006d).

### **2.5.11.3. Neoplasia pulmonar metastática**

Segundo Hawkins (2006d), em cães, os pulmões representam o local mais comum de metástase à distância; estes contêm o principal sistema capilar transitado pela maioria das células neoplásicas circulantes. As metástases pulmonares provenientes de carcinoma mamário, osteossarcoma, hemangiossarcoma, carcinoma tireóideo, carcinoma de células transicionais, melanoma bucal e digital e carcinoma de células escamosas são comuns. Infelizmente, a descoberta de metástases pulmonares representa um achado terminal na evolução de muitas doenças. Os animais podem ser atendidos com sinais clínicos dos tumores primários ou com sinais respiratórios resultantes das metástases, neste caso, os sinais de apresentação são semelhantes àqueles de neoplasias pulmonares primárias.

### **2.5.12. Doenças parasitárias da traquéia, brônquios e pulmão**

Os vermes pulmonares ou com ciclo pulmonar podem provocar uma variedade de sinais clínicos em cães, tanto em consequência da presença de parasitas por si própria como da reação inflamatória que estes induzem, embora muitas vezes as infecções sejam assintomáticas (HAWKINS, 2004). A tosse é o principal sinal de doença inflamatória, ocorrendo, às vezes, hemoptise.

#### **2.5.12.1. Larva *migrans* visceral (*Toxocara canis*)**

Após a infecção, *Toxocara canis* migra pelos pulmões dos cães, geralmente sem causar sinais clínicos (HAWKINS, 2004). Em infecções maciças, sinais clínicos como tosse ou dispnéia podem acontecer, mas logo desaparecem, muitas vezes sem tratamento. As lesões são provocadas pela migração das larvas e pelo processo inflamatório gerado. Os ovos podem ser observados nas fezes, porém a migração ocorre logo após a infecção, e a excreção de ovos começa depois. Outros parasitas que migram pelos pulmões como parte de seu ciclo evolutivo incluem *Ancylostoma caninum* e *Strongyloides stercoralis*.

### **2.5.12.2. *Oslerus osleri***

O *Oslerus osleri* (anteriormente chamado de *Filaroides osleri*) é um verme pulmonar que vive na carina e nos brônquios principais de cães, formando nódulos inflamatórios, de ocorrência mundial (ETTINGER et al., 2004). É encontrado, na maioria das vezes, em cães com menos de dois anos de idade, sendo normalmente um problema relacionado a canis. Existem relatos de transmissão direta via larvas nas fezes e na saliva e, portanto, este verme pode não necessitar de um hospedeiro intermediário para completar seu ciclo evolutivo.

Os filhotes acometidos apresentam tosse aguda, não produtiva, e ocasionalmente sibilos (HAWKINS, 2006c). Os cães, sob outros aspectos, são saudáveis, o que faz com que inicialmente a doença seja indistinguível da tosse dos canis. Algumas vezes, o diagnóstico pode ser dado pelo exame citológico do líquido do lavado traqueal, mostrando ovos e larvas. Em casos raros, as larvas são encontradas nas fezes. O método mais sensível para o diagnóstico é a broncoscopia, que permite a visualização dos nódulos.

### **2.5.12.3. *Dirofilaria immitis***

A infecção por *Dirofilaria immitis* possui distribuição mundial, tendo sido relatada sua ocorrência em uma ampla gama de animais (cão, gato, furão, raposa, lobo, leão-marinho, eqüino). A distribuição é influenciada pela população de animais que completam o ciclo de vida do parasito (geralmente cães) e por um mosquito vetor que completará os estágios larvais prematuros (DILLON, 2004). Fêmeas (27cm de comprimento) e machos (17cm de comprimento) adultos de *Dirofilaria* normalmente residem nas artérias pulmonares e no ventrículo direito, sem causar interrupção significativa do suprimento sangüíneo. As microfilárias (315µm de comprimento) são liberadas na corrente sangüínea e podem sobreviver por um a três anos. As microfilárias são ingeridas por um mosquito durante a alimentação. Depois que um mosquito adquire as microfilárias (L1), deve ocorrer exposição adequada a temperaturas quentes durante o período de vida relativamente curto desse mosquito (1 mês). As larvas, agora L3, são depositadas sobre a pele de um animal quando o mosquito se alimenta novamente, penetrando pela ferida da picada. Então, migram para as artérias pulmonares, alcançando o estágio L5 cerca de 100 dias após a infecção. Essas larvas L5 são distribuídas principalmente para as artérias pulmonares caudais distais, e nos próximos dois a três meses se

desenvolvem em adultos e migram de volta para o ventrículo direito. Se ambos os sexos estiverem presentes, microfilárias são produzidas de seis a sete meses após a infecção com larvas L3.

Segundo Dillon (2004), a chegada de larvas L5 nos pequenos vasos dos pulmões está associada à reação eosinofílica intensa, e um padrão radiográfico difuso e sinais clínicos de tosse podem estar presentes, precedendo a produção de microfilárias e antígeno circulante por 2 a 3 meses. As dirofilárias adultas podem viver de 3 a 5 anos.

A dirofilariose é uma importante causa de hipertensão pulmonar (*cor pulmonale*). Ocasionalmente, oclusão mecânica da via de saída do ventrículo direito, da valva tricúspide, da veia cava ou das artérias pulmonares ocorre quando existe um número massivo de vermes (WARE, 2006b). O dano endotelial causado pode levar à trombose.

Os vasos sangüíneos tornam-se tortuosos e dilatados na porção proximal, ao passo que a resistência vascular pulmonar exige maior pressão de perfusão. Ware (2006b) afirma que o ventrículo direito dilata-se e depois hipertrofia, conforme pressões sistólicas maiores são requeridas. A hipertensão pulmonar crônica secundária à dirofilariose pode causar insuficiência do miocárdio ventricular direito.

A dirofilariose em cães não tem predileção por idade ou raça, sendo os machos acometidos duas a quatro vezes mais que as fêmeas (WARE, 2006b). Cães de grande porte e aqueles que vivem fora de casa têm risco muito maior de desenvolver a doença. Muitos cães são assintomáticos, outros apresentam sinais como dispnéia ao exercício, fadiga, síncope, tosse, hemoptise, respiração curta, perda de peso ou sinais de insuficiência cardíaca congestiva direita, principalmente em doença grave.

Ocasionalmente ocorre migração aberrante de vermes para o sistema nervoso central, olhos, artérias femorais, subcutâneo, cavidade peritoneal e outros locais (WARE, 2006b). Casos de migração arterial sistêmica, causando claudicação dos membros pélvicos, parestesia e necrose isquêmica têm sido descritos.

O diagnóstico normalmente é feito pela demonstração de microfilárias circulantes, testes comerciais de detecção de antígeno e ecocardiografia; as radiografias auxiliam, mas raramente permitem o diagnóstico (DILLON, 2004). Como a dirofilariose provoca sinais clínicos inespecíficos e o diagnóstico precoce é difícil,

testes de triagem se tornam essenciais em animais suspeitos que residem em áreas endêmicas.

#### **2.5.12.4. *Capilaria aerophilia***

Este é um verme pulmonar com 2 a 4cm, que habita a traquéia e os brônquios de cães e gatos. Os ovos são expectorados, deglutidos e excretados nas fezes. Quase todos os casos são assintomáticos, ocorrendo às vezes tosse crônica. O diagnóstico é dado após avaliação radiográfica (geralmente sem alterações) e identificação dos ovos no líquido do lavado traqueal ou em amostras fecais (HAWKINS, 2004).

#### **2.5.12.5. *Crenosoma vulpis***

Habitantes da traquéia, brônquios e bronquíolos de cães, estes vermes com espinhos tem os moluscos como seus hospedeiros intermediários (HAWKINS, 2004). Os sinais são de traqueobronquite, e o diagnóstico pode ser feito mediante a identificação de larvas no líquido do lavado traqueal ou em amostras fecais.

#### **2.5.12.6. *Filaroides hirthi***

Este pequeno verme pulmonar com menos de 2mm habita os bronquíolos terminais e os alvéolos de cães (HAWKINS, 2004). O desenvolvimento fora do cão não é necessário, podendo inclusive ocorrer autoinfecção. As larvas são expectoradas e deglutidas, sendo eliminadas nas fezes. Sinais do trato respiratório, como tosse improdutiva, taquipnéia e angústia respiratória foram descritos em um pequeno número de casos. As radiografias podem revelar padrão miliar, difuso ou nódulos focais. O diagnóstico pode ser feito por análise do líquido do lavado traqueal ou LBA e análise de amostras fecais.

### **2.5.13. Doenças do mediastino**

O mediastino contém uma série de estruturas vitais, incluindo coração, traquéia, esôfago, timo, nervos vagos e grandes vasos. A avaliação radiográfica deve ser o primeiro passo para identificar lesões no mediastino (BILLER, 2004). Os achados ao exame físico da doença mediastínica podem incluir disfagia, regurgitação, tosse, dispnéia, alterações na vocalização e síndrome de Horner. O edema de cabeça e pescoço pode ocorrer se houverem massas mediastínicas

craniais que causem obstrução venosa e linfática. As doenças do mediastino incluem: pneumomediastino (espontânea/doença respiratória crônica, traumatismos, iatrogênica), mediastinite (perfuração esofágica ou traqueal, infecções de tecidos próximos, granuloma/fungos/bactérias), edema, hemorragia (trauma, neoplasia, coagulopatia, involução tímica), cistos, neoplasias (linfoma, timoma, quemodectomas), linfadenopatias.

#### **2.5.14. Doenças esofágicas**

Várias doenças esofágicas têm o potencial de ativar o reflexo da tosse. Estas doenças incluem megaesôfago, refluxo gastresofágico, anomalias do anel vascular, divertículos esofágicos, corpo estranho, fístulas esofágicas (em especial fístula esofagotraqueal), neoplasias, variados tipos de esofagites, estenose e hérnia de hiato. Embora certas doenças esofágicas sejam sabidamente causadoras de tosse, como o megaesôfago e refluxo gastresofágico, todas estas alterações devem ser consideradas diagnósticos diferenciais. O mecanismo pelo qual agressões à parede esofágica causam tosse está explicado na seção de fisiologia do mecanismo da tosse.

##### **2.5.14.1. Megaesôfago**

O megaesôfago idiopático é a principal causa de regurgitação em cães (WASHABAU, 2004). O distúrbio caracteriza-se pela dilatação do esôfago e peristalse esofágica ineficiente. O megaesôfago idiopático congênito inicia imediatamente após o desmame. As raças de maior incidência são o Pastor Alemão, Labrador Retriever, Shar Pei, Setter Irlandês e Dinamarquês; porém a característica hereditária foi demonstrada apenas em Schnauzer miniatura e Fox Terriers.

A miastenia grave pode ser responsável por até 25% dos casos de megaesôfago secundário adquirido (WASHABAU, 2004). Um estudo de Gaynor et al (1997) relacionou os fatores de risco para 136 cães com megaesôfago adquirido comparado-os a 423 cães controle. Neuropatias periféricas, paralisia de laringe, miastenia grave adquirida, esofagite e dilatação gástrica crônica com ou sem vólculo foram associadas com a ocorrência de megaesôfago; hipotireoidismo não foi associado a esta doença. A idade do diagnóstico variou de menos de um ano até 18 anos, com média de 8 anos. Não há etiologia conhecida para o megaesôfago

adquirido idiopático, sendo de ocorrência espontânea em cães com idades entre 7 e 15 anos (WASHABAU, 2004).

O principal sinal clínico é a regurgitação. Washabau (2004) afirma que, assim como em vários outros distúrbios esofágicos, a pneumonia por aspiração é comum. Estão presentes, freqüentemente, salivação excessiva, caquexia, tosse e crepitações ou sibilos pulmonares. Os exames de rotina devem ser feitos para pesquisar causas secundárias, porém radiografias normalmente dão o diagnóstico.

#### **2.5.14.2. Esofagite eosinofílica**

Mazzei et al. (2009) descreveram a ocorrência de esofagite com a presença de uma estrutura ulcerada visível à endoscopia e fluoroscopia contrastada em um cão, cujo sinais clínicos incluíam tosse, regurgitação e disfagia. Um exame citológico por escovação e uma biópsia revelaram predominância de eosinófilos na lesão. Não houve resposta ao tratamento anti-refluxo, incluindo um inibidor da bomba de prótons. A completa resolução se deu após o uso de glicocorticóides.

#### **2.5.14.3. Refluxo gastresofágico**

Esta doença é causada por um distúrbio do esfíncter esofágico inferior que permite o refluxo de fluidos gastrintestinais e ingesta para o esôfago (WASHABAU, 2004). Um estudo de Evander et al. (1987) concluiu que o ácido gástrico sozinho só causou lesões graves nos cães que receberam estimulação histamínica máxima para secreção gástrica de ácido; porém, junto com os componentes secretórios duodenais, a estimulação histamínica moderada já é capaz de produzir uma lesão mais severa. Washabau (2004) indica como causas comuns de refluxo gastresofágico em cães o vômito crônico, disfunções de esvaziamento gástrico, hérnia de hiato e redução da pressão do esfíncter esofágico inferior induzida por anestesia.

Os sinais clínicos podem ser discretos, como regurgitação nas primeiras horas da manhã (devido ao relaxamento transitório do esfíncter esofágico durante o sono), ou graves, com regurgitação constante, salivação, odinofagia, extensão da cabeça e pescoço durante a deglutição ou recusa total do alimento (WASHABAU, 2004). O diagnóstico pode ser realizado por endoscopia, buscando-se um meio de comprovar a inflamação da mucosa que ocorre na esofagite por refluxo, e determinação do pH intraluminal. Apesar da aferição do pH esofágico fornecer

informações úteis, o diagnóstico definitivo de tosse secundária ao refluxo gastroesofágico só pode ser dado se a tosse desaparecer após o tratamento anti-refluxo (IRWIN & MADISON, 2000).

O refluxo gastroesofágico representa 10 a 21% das causas de tosse crônica com R-X normal em humanos (IRWIN et al., 1981; IRWIN et al., 1990). Quando o refluxo gastroesofágico (RGE) é a causa da tosse crônica, pode não haver sinais gastrintestinais em até 75% das vezes, e, neste caso, o termo “RGE silencioso” é usado (IRWIN & MADISON, 2000).

### 2.5.15. Doenças cardiovasculares

A diferenciação entre a tosse cardiogênica e de origem respiratória primária é um dilema freqüente na clínica médica de cães. O quadro 3 fornece algumas características básicas que auxiliam na diferenciação da etiologia da tosse.

Quadro 3 – Características para a diferenciação da insuficiência cardíaca congestiva de doença pulmonar primária.

Insuficiência cardíaca esquerda	Doença respiratória primária
Sopro sistólico ou histórico de sopro sistólico	Não há sopro cardíaco nem histórico
Crepitação pulmonar secundária a edema peri-hilar	Crepitação pulmonar secundária a fibrose ou compressão das vias aéreas
Animal magro (baixo escore de condição corporal)	Geralmente obesos
Tosse seca com átrio esquerdo bastante aumentado	Átrio esquerdo normal ou pouco aumentado
Tosse úmida com edema pulmonar peri-hilar	
Onda P larga no ECG, apesar de onda P normal não descartar doença degenerativa mitral avançada	A maioria das raças <i>toy</i> tem algum grau de colapso de traquéia
NT-proBNP > 1725pmol/L	NT-proBNP < 500pmol/L

Fonte: THOMASON, J.D.; HOOVER, J.P. Coughing and hemoptysis. In: LORENZ, M.D. et al. Small Animal Medical Diagnosis. 3 ed. Ames: Blackwell Publishing, 2009. Cap. 20, p. 179-185

#### 2.5.15.1. Insuficiência cardíaca esquerda/Aumento do coração ou átrio esquerdo

A tosse é um sinal clínico comum em cães com doença cardíaca, mas não em gatos (DE MORAIS, 2004). Os cães com cardiopatia que tossem podem tossir devido à insuficiência cardíaca congestiva (ICC) esquerda, à compressão do brônquio principal esquerdo sem ICC ou a uma doença respiratória concomitante,

como colapso de traquéia ou bronquite crônica. Os cães que tosse por causa de edema pulmonar freqüentemente são magros, com intensa perda de peso, e apresentam tosse súbita que tende a piorar à noite e pode estar acompanhada por corrimento nasal rosado ou esputo. Os cães que tosse devido à compressão do brônquio principal esquerdo ou por um problema respiratório primário podem estar obesos ou apresentar peso normal e tendem a ter tosse seca e entrecortada, que, em geral, piora durante o dia. Com freqüência, os cães com ICC esquerda apresentam freqüências cardíacas elevadas provocadas pela ativação do sistema simpático, enquanto os cães com compressão do brônquio principal esquerdo ou de doença respiratória tem freqüências cardíacas normais com arritmia sinusal pronunciada, resultante do tônus parassimpático aumentado.

#### **2.5.15.2. Doença tromboembólica pulmonar**

O tromboembolismo pulmonar é uma complicação de muitas doenças sistêmicas, incluindo dirofilariose (principal causa em pequenos animais), glomerulopatia com síndrome nefrótica, anemia hemolítica imunomediada, hiperadrenocorticismo, pancreatite, neoplasia e sepse (KEYES et al., 2007). Os êmbolos obstruem as artérias e arteríolas pulmonares, resultado em perfusão diminuída, apesar de mantida inicialmente a ventilação. Normalmente, os êmbolos são constituídos de trombos (coágulos), mas podem ser bactérias, corpos estranhos, parasitas, ar ou gordura (HERRTAGE, 2006).

A degranulação plaquetária pode causar vasoconstrição e broncoconstrição, comprometendo desta forma a função pulmonar e contribuindo para a hipertensão pulmonar e aumento da carga do coração direito (HAWKINS, 2004). Outros efeitos negativos sobre a função pulmonar incluem: diminuição na produção de surfactante, desenvolvimento de edema pulmonar devido à circulação excessiva em regiões não-comprometidas do pulmão, o infarto pulmonar (necrose isquêmica) e o desenvolvimento de efusão pleural moderada. Estes efeitos resultam em taquipnéia ou dispnéia.

Os sinais clínicos são normalmente dispnéia hiperaguda, colapso e choque. O quadro radiológico é muito variável; podem-se visualizar artérias dilatadas com sinais de obstrução, ou ainda diminuição na vasculatura dos lobos afetados ou aumento nos não afetados (HERRTAGE, 2006). Derrame pleural às vezes é visto.

### **2.5.15.3. Edema pulmonar cardiogênico/não-cardiogênico**

O edema pulmonar pode ser de origem cardiogênica, ou seja, pela insuficiência cardíaca esquerda. Segundo Herrtage (2006), as causas de edema pulmonar não-cardiogênicas são: alterações na permeabilidade capilar (infecção, inalação de produtos tóxicos, toxinas sistêmicas, alergia, anafilaxia, uremia), incremento na pressão capilar ou obstrução (sobrecarga de líquidos, obstrução linfática ou venosa), diminuição na pressão oncótica (hipoproteinemia), e lesão neurogênica (traumatismo crânio-encefálico, convulsões, choque elétrico).

Inicialmente, o excesso de líquido dentro dos pulmões se acumula no interstício, próximo aos vasos e brônquios (HAWKINS, 2004). À medida que os volumes aumentam, os alvéolos são inundados pelo líquido. Os animais com edema pulmonar apresentam sinais típicos de envolvimento de sistema respiratório inferior. Os cães podem apresentar tosse, crepitações e sibilos, os quais são mais pronunciados na região central ou caudodorsal. As radiografia podem estar normais no início do desenvolvimento do edema, com padrões intersticiais acompanhados de alveolares. Cães com edema cardiogênico têm lesões localizadas na região perihilar.

### **2.5.16. Outras**

#### **2.5.16.1. Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)**

Esta é uma causa sabida de tosse em seres humanos, sendo observada em 2% a 33% dos pacientes que fazem uso desta classe de medicamentos (CHUNG & WIDDICOMBE, 2005). Em pessoas, a tosse é tipicamente descrita como seca e com sensação de irritação na garganta, podendo aparecer horas após a medicação ser tomada ou tornar-se aparente somente semanas ou meses após o início da terapia. O mecanismo proposto envolve o acúmulo de bradicininas e prostaglandinas, que sensibilizam os receptores de tosse diretamente.

Apesar de bem descrita em medicina humana, não foi encontrada qualquer referência na literatura veterinária de que a tosse induzida por IECA possa ou não ocorrer em cães. Na prática, veterinários têm se queixado da ocorrência de tosse em cães que utilizam IECA, sendo relatada a resolução da tosse com a retirada da medicação. A troca de um IECA por outro (por exemplo, maleato de enalapril por cloridrato de benazepril), a princípio, não justifica a resolução da tosse, já que a ocorrência da mesma está ligada ao mecanismo de ação desta classe de

medicamentos, aplicando-se a todos os princípios ativos de IECA até então conhecidos.

Uma alternativa que têm se mostrado eficaz à utilização dos IECA é a classe dos medicamentos bloqueadores dos receptores de angiotensina-II (All). Em um trabalho revisando dados já publicados sobre o assunto, Pylyochuk (1998) concluiu que a classe dos bloqueadores dos receptores All não causa mais tosse do que o grupo placebo, e pode ser tão eficiente quanto os IECA no controle da hipertensão.

#### **2.5.16.2. Obesidade**

Para Hawkins (2004), a obesidade pode acometer os pulmões de diferentes maneiras. As gorduras intratorácica e intra-abdominal podem interferir na expansão da cavidade torácica e dos pulmões durante a inspiração, provocando diminuição da complacência da parede torácica. A obesidade também pode refletir falta de exercício e condicionamento.

Há tempos já é sabido que indivíduos obesos sofrem de hipoxemia, policitemia e dificuldade na oxigenação do sangue pelo aumento na resistência elástica do tórax (KAUFMAN et al., 1959). Em animais de pequeno porte, a contribuição exata da obesidade em problemas respiratórios ainda não foi determinada, devendo o clínico ser cauteloso quanto a utilização do sobre-peso como desculpa para esquivar-se da busca de outras entidades mórbidas (HAWKINS, 2004). Porém, os efeitos benéficos da redução de peso em animais com doença brônquica ou pulmonar crônica podem ser espetaculares.

### **2.6. Terapêutica da supressão da tosse**

Várias são as classes de medicamentos que, de forma direta ou indireta, auxiliam na resolução ou atenuação da tosse. Esta seção abordará apenas os supressores do reflexo da tosse. O quadro 4 representa os principais fármacos utilizados em cães para tratar doenças respiratórias.

O tratamento da tosse se inicia ao combater a causa base, sempre que possível. As terapias que suprimem a tosse inibindo seus mecanismos sem tratar a causa subjacente (sintomática) são necessárias se a tosse é muito severa, se o tratamento da causa não foi suficiente para suprimir a tosse adequadamente, ou se não há tratamento para a causa da tosse ou o mesmo não obteve sucesso (CHUNG & WIDDICOMBE, 2005). Algumas vezes, a tosse associada a traqueíte secundária

ou a outras doenças (por exemplo, ICC) pode atuar como fonte contínua de irritação, perpetuando a traqueíte, e um círculo vicioso se segue (ETTINGER et al., 2004).

Sendo assim, a supressão farmacológica da tosse pode ser benéfica mesmo quando o fator desencadeante da tosse pode ser combatido, evitando, desta forma, que a tosse se perpetue após a correção da causa. Grande parte dos casos em que a tosse não é produtiva pode ser beneficiada pela supressão precoce da tosse.

Quadro 4 – Fármacos comumente utilizados em doenças respiratórias de cães, ação esperada e dose recomendada

<b>Fármaco</b>	<b>Ação</b>	<b>Dose para cães</b>
Agonistas $\beta_2$ -adrenérgicos Terbutalina Fenoterol (Berotec <sup>®</sup> )	Broncodilatadores	VO: 1,25 a 5,0mg/animal, TID Inalação: 0,15 a 0,5mg/kg, TID Inalação: 0,1 a 0,3mg/kg, TID*
Antagonistas colinérgicos Atropina Brometo de Ipratrópio (Atrovent <sup>®</sup> )	Broncodilatadores	IV: 0,02mg/kg (emerg. resp.) IM, SC: 0,04mg/kg (emerg. resp.) Inalação: 0,01 a 0,04mg/kg, TID*
Metilxantinas Aminofilina Teofilina Teofilina longa ação (Teolong <sup>®</sup> )	Broncodilatadores	VO, IM, IV: 10mg/kg, TID VO: 9mg/kg, TID, QID VO: 10mg/kg, BID
Glicocorticóides Prednisona Dexametasona	Antiinflamatórios	VO: 1-2mg/kg, SID ou BID IV, IM: 0,07—0,15mg/kg, SID, BID
Antitussígenos narcóticos Codeína (Codein <sup>®</sup> ) Hidrocodona Morfina	Supressores da tosse	VO: 0,1-1mg/kg, TID, QID, q4h VO: 0,22mg/kg, TID, QID SC: 0,1mg/kg, TID, QID
Antitussígenos não narcóticos Dextrometorfano (Vick 44E <sup>®</sup> ) Butorfanol (Torbugesic <sup>®</sup> )	Supressores da tosse	VO: 1-2mg/kg, TID ou QID SC, IM: 0,05 a 0,1mg/kg QID VO: 0,5mg/kg, TID ou QID
Expectorantes Bromexina (Bisolvon <sup>®</sup> ) N-acetilcisteína (Fluimucil <sup>®</sup> ) Carbocisteína	Mucolíticos	VO: 1mg/kg, SID Inalação: solução a 20% VO: 5mg/kg, TID
Descongestionantes Difenidramina Dexclorfeniramina Pseudoefedrina Fenilefrina	Anti-histamínico H1 Anti-histamínico H1 ↓ fluxo capilar ↓ fluxo capilar	IV, IM, SC, VO: 2mg/kg, BID, TID VO: 2-4mg/animal, SID Encontrado em associações Encontrado em associações

\* Não foram encontrados estudos específicos sobre os intervalos de aplicação de brometo de ipratrópio ou fenoterol para cães, sendo que os dados fornecidos são resultados da experiência clínica. Fonte: STEPANEK, 1978; GÓRNIK, 2002; BOOTHE, 2003; ETTINGER, 2004; VIANA, 2007; PAPICH, 2009.

As drogas antitussígenas tipicamente são categorizadas como antitussígenos narcóticos (opioides) ou antitussígenos não-narcóticos (não-opioides), sendo que, de maneira geral, são incorporados a preparações comerciais que contém expectorantes mucolíticos, substâncias demulcentes, como em xaropes (GÓRNIAK, 2002). Devido à relativa falta de eficiência dos antitussígenos hoje disponíveis, novas classes de medicações estão sendo desenvolvidas com base no conhecimento do reflexo da tosse, receptores de membrana e canais dos receptores de tosse, e devem estar disponíveis em breve (CHUNG & WIDDICOMBE, 2005).

Resultados de pesquisa com coelhos indicam que a núcleo do trato solitário caudal é um local de ação de algumas drogas de ação central, além de ser um componente provável de um sistema neural envolvido na regulação da tosse (DONATELLA et al., 2008). Neste estudo em coelhos, a tosse foi suprimida com o uso de antagonistas dos receptores de neurocinina-1. Os antagonistas de neurocininas vêm sendo estudados há alguns anos em busca de um agente antitussígeno eficaz com ampla margem terapêutica e poucos efeitos colaterais (HAY et al., 2002).

### **2.6.1. Antitussígenos narcóticos**

#### **2.6.1.1. Fosfato de codeína**

A codeína é o antitussígeno narcótico protótipo e um dos fármacos mais eficazes disponíveis para suprimir o reflexo da tosse (BOOTHE, 2003). Podem ser utilizados sozinhos ou combinados com outros supressores periféricos da tosse ou descongestionantes. Se comparada à morfina, a codeína possui eficácia semelhante, porém causa menos depressão e menos constipação. Possui afinidade extremamente baixa pelos receptores opioides  $\mu$ ,  $\kappa$  e  $\delta$ , e sua atividade provavelmente envolve receptores específicos para a codeína diferentes (PADRID & CHURCH, 2008). A ligação nesses receptores reduz a sensibilidade do centro da tosse aos impulsos aferentes.

A administração se faz por via oral, na dose de 1 a 2mg/kg, até quatro vezes ao dia (GÓRNIAK, 2002). Os efeitos duram aproximadamente três a quatro horas. Outra vantagem da codeína é que possui baixo metabolismo de primeira passagem no fígado, sendo que administrações por via oral resultam em aproximadamente 60% da efetividade quando comparado à administração por via parenteral (PADRID

& CHURCH, 2008). Górnjak (2002) descreve os efeitos colaterais como vômitos, constipação e sonolência.

Pode não ser tão eficaz em tosse aguda; pacientes humanos com gripe comum e tosse aguda não demonstraram resposta favorável à codeína e pouca ou nenhuma resposta ao dextrometorfano, quando utilizados isoladamente (CHUNG & WIDDICOMBE, 2005).

#### **2.6.1.2. Tartarato de hidrocodona**

A hidrocodona é um antitussígeno mais potente que a codeína, mas causa menos depressão respiratória. Segundo Boothe (2003), é provavelmente o antitussígeno mais utilizado em cães nos EUA. O mecanismo de ação parece ser a supressão direta do centro da tosse no bulbo (PADRID & CHURCH, 2008). A hidrocodona também pode reduzir as secreções respiratórias da mucosa por mecanismos indeterminados. sua ação pode durar entre 6 a 12 horas.

#### **2.6.1.3. Sulfato de morfina**

Em pacientes humanos, Chung e Widdicombe (2005) preconizam o uso da morfina apenas em casos de tosse angustiante que não pode ser aliviada por outros antitussígenos menos potentes, como ocorre em pacientes terminais com carcinoma bronquial. Em animais, pode ser conveniente o uso da morfina no momento da crise de tosse, ainda no ambulatório, para alívio imediato.

### **2.6.2. Antitussígenos não-narcóticos**

#### **2.6.2.1. Bromidrato de dextrometorfano**

O bromidrato de dextrometorfano é um derivado semi-sintético do ópio de ação central, elevando o limiar da tosse (PADRID & CHURCH, 2008). Não possui significativo efeito analgésico, sedativo nem causa dependência, e em doses terapêuticas não produz depressão respiratória ou inibição dos movimentos ciliares.

Em cães, preconiza-se a administração de 2,0mg/kg por via oral, até quatro vezes ao dia, porém doses maiores às vezes são necessárias (PADRID & CHURCH, 2008). Seu início de ação é rápido, tem eficácia semelhante à codeína, sendo completamente eficaz dentro de 30 minutos após a administração por via oral (BOOTHE, 2003). Padrid e Church (2008) afirmam que o efeito antitussígeno do

dextrometorfano pode durar até 5 horas, porém o consideram menos efetivo do que as drogas da classe dos narcóticos.

### **2.6.2.2. Tartarato de butorfanol**

Esta medicação é mais comumente utilizada como analgésico, entretanto, é um poderoso antitussígeno quando administrado por via oral ou parenteral nos cães (BOOTHE, 2003). Como antitussígeno, é 100 vezes mais potente do que a codeína, e quatro vezes mais potente que a morfina. Nos cães, após a aplicação subcutânea, as concentrações do butorfanol atingem o máximo em uma hora, a meia-vida é de 1,7 hora, com duração do efeito por 4 horas ou mais.

Boothe (2003) recomenda a dose terapêutica de 0,05 a 0,1mg/kg, quando usado por via subcutânea ou intramuscular, e 0,5 a 1mg/kg quando utilizado por via oral. Há uma boa margem de segurança, a DL50 por via IM em cães é de 20mg/kg. Os efeitos colaterais incluem sedação (que pode ser desejável), náusea, diarreia e inibição do apetite (PADRID & CHURCH, 2008). Foi demonstrado que o butorfanol eleva o limiar para dióxido de carbono do núcleo da respiração no SNC, porém, ao contrário de outros opióides, não afeta a sensibilidade do centro respiratório de maneira significativa. Os mesmo autores consideram este o melhor antitussígenos para ser usado por via parenteral; o uso por via oral resulta em menos de 20% das concentrações obtidas quando se utiliza vias parenterais devido ao metabolismo de primeira passagem. É metabolizado no fígado e excretado na urina.

### **2.6.3. Expectorantes e mucolíticos**

Apesar da falta de provas, os agentes mucolíticos como a acetilcisteína, carbocisteína e bromexina são usualmente utilizadas para facilitar a expectoração pela redução na viscosidade do esputo em pacientes humanos com bronquite crônica (CHUNG & WIDDICOMBE, 2005). Os agentes aromáticos como eucalipto e mentol também são usados em pessoas como descongestionantes nasais e aliviadores de tosse de efeito curto. O mentol age sobre os receptores do frio, e, experimentalmente, inibe a tosse induzida por capsaicina em voluntários. Os demulcentes também são um importante componente de muitas preparações comerciais para alívio de tosse, preparações com açúcar podem formar uma camada protetora sobre a superfície mucosa.

#### **2.6.4. Broncodilatadores periféricos**

A broncoconstrição atua em conjunto com a tosse na tentativa de proteção das vias aéreas, e, embora certos locais sejam mais sensíveis para ativar o reflexo da tosse (como a laringe, traquéia e carina), a broncoconstrição pode ser ativada à partir de qualquer lugar da árvore traqueobrônquica (KARLSSON et al., 1988). Em teoria, quando a tosse é indesejável, pode ser importante inibir a broncoconstrição concomitante. Os broncodilatadores como os  $\beta$ -agonistas, antagonistas colinérgicos e metilxantinas são considerados antitussígenos periféricos por Boothe (2003), já que aliviam o estímulo irritante-receptor induzido por deformação mecânica da parede bronquial durante a broncoconstrição. Um estudo de Tukiainen et al. (1986) demonstrou que a associação de broncodilatadores pode melhorar a ação do dextrometorfano em humanos, além de sugerir que muitas vezes os antitussígenos não são necessários, podendo, em muitos casos, serem utilizados sintomaticamente durante a noite.

### **3. CONCLUSÃO**

O reflexo da tosse e seus mecanismos fisiológicos ainda estão longe de serem completamente elucidados, porém, avanços significativos vêm sendo obtidos, principalmente nos últimos 10 anos. O entendimento destes mecanismos permitirá uma melhor compreensão das doenças causadoras de tosse e de que forma evitá-las. O desenvolvimento de novas classes de medicações antitussígenas é imprescindível ante a relativa falta de eficácia das drogas atualmente disponíveis; tal feito será possível com as novas pesquisas.

Assim como qualquer ciência médica, a ciência das doenças respiratórias está em constante evolução, como comprovado pelas constantes descobertas e mudanças de classificação e nomenclatura que ocorre na pneumologia humana. A área de pneumologia veterinária está em estágio imaturo, muitas vezes ainda é considerada como parte de um complexo cardiorrespiratório e os especialistas que tratam estes problemas são cardiologistas.

Com as informações coletadas, pode-se concluir que há uma necessidade de desenvolver a área de doenças respiratórias em medicina veterinária. Apesar de muitas vezes não haver disponibilidade de equipamentos mais sofisticados, como broncoscópios, alguns procedimentos devem se tornar rotina na clínica respiratória de cães. Exames baratos e simples como o lavado traqueal ou broncoalveolar e múltiplas culturas de microorganismos, além da análise citológica, devem se tornar rotina ao se abordar um cão com tosse complicada e não-óbvia. Uma miríade de diagnósticos diferenciais é possível, sendo que muitas doenças, especialmente aquelas de caráter crônico, são de diagnóstico difícil ou impossível sem a realização de exames complementares. Um diagnóstico definitivo é sempre desejável; o tratamento sintomático deve ser evitado sempre que possível.

#### 4. REFERÊNCIAS

AKTAS, et al. Creatinine kinase in the dogs: a review. **Veterinary Research Communications**, v. 17, n. 5, p. 353-369, 1993.

ANGUS, J.C. et al. Microbiological study of transtracheal aspirates from dogs with suspected lower respiratory tract disease: 264 cases (1989-1995). **Journal of American Medical Association**, v.210, n. 1, p. 55-58, 1997.

BAILIFF, N.L.; NORRIS, C.R. Clinical signs, clinicopathological findings, etiology, and outcome associated with hemoptysis in dogs: 36 cases (1990-1999). **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 38, p. 125-133, 2002.

BALL, P. et al. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. **The Quarterly Journal of Medicine**, v. 88, p. 61-68, 1995.

BERKWITT, L.; PRUESTER, J.C. Diagnostic methods in respiratory disease. In: BIRCHARD, S.J., SHERDING. **Saunders Manual of Small Animal Practice**. 3 ed. Saunders, St. Luis, 2006. Cap. 158, p. 1622-1629.

BIBERSTEIN, E.L.; HIRSH, D.C. Espécies de *Mycobacterium*: os agentes da tuberculose animal. In: HIRSH, D.C.; ZEE, Y.C. **Microbiologia Veterinária**. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2003. Cap. 30, p. 149-154.

BILLER, D.S. Doença do mediastino. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C.. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap. 129, p. 1152-1158.

BONAGURA, J.D. LEHMKUHL, 1999. Congenital Heart Disease. In: FOX et al. **Textbook of Canine and Feline Cardiology**. 2ed. Philadelphia: Saunders, 1999. Cap. 24, p. 471-535.

BONAGURA, J.D. Respiratory infections. In: BIRCHARD, S.J., SHERDING. **Saunders Manual of Small Animal Practice**. 3. ed. St. Luis: Saunders, 2006. Cap. 163, p. 1684-1695.

BOOTHE, D.M. Fármacos afetando o sistema respiratório. In: ADAMS, H.R. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. Cap. 54, p. 923-934.

BOUSHEY, H.A. et al. Asthma. In: MASON, R.J. et al. **Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine**. 4 ed. Philadelphia: Elsevier, 2005. Cap. 37, p. 1168-1216.

CANOLA, J.C; BORGES, N.C. Compressão traqueal como método auxiliar no diagnóstico radiológico do colapso de traquéia cervical. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 42, n. 6, p. 414-418, 2005.

CHUNG, K.F.; WIDDICOMBE, J.G. Cough. In: MASON, R.J. et al. **Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine**. 4 ed. Philadelphia: Elsevier, 2005. Cap. 29, p. 831-847.

COLERIDGE, J.C. et al. Acute inhalation of ozone stimulates bronchial C-fibers and rapidly adapting receptors in dogs. **Journal of Applied Physiology**, v. 74, n. 5, p. 2345-2352, 1993.

CORCORAN, 2004. Avaliação clínica do paciente com doença respiratória. In: NELSON & COUTO. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. Cap. 125, p. 1090-1096.

CUMMINGS, 1989. Methacholine Inhalation Challenge for Diagnosis of Asthma. **The Western Journal of Medicine**, v. 150, n. 3, p.150-153, 1989.

DE MORAIS, H.A. Fisiopatologia da insuficiência cardíaca e avaliação clínica da função cardíaca. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap. 110, p. 732-753.

DILLON, R. Dirofilariose em cães e gatos. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap. 119, p. 992-1019.

DONATELLA et al., 2008. Modulation of the cough reflex by antitussive agents within the caudal aspect of the nucleus tractus solitarii in the rabbit. **American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative, and Comparative Physiology**, v. 295, p.243-251, 2008.

ETTINGER, S.J. Tosse. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap. 46, p. 168-172.

ETTINGER, S.J. et al. Doenças da traquéia. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap. 126, p. 1096-1112.

EVANDER, A. et al. Composition of the refluxed material determines the degree of reflux esophagitis in the dog. **Gastroenterology**, v. 93, n. 2, p. 280-286, 1987.

FINE, D.M. et al. Evaluation of circulating amino terminal-pro-B-type natriuretic peptide concentration in dogs with respiratory distress attributable to congestive heart failure or primary pulmonary disease. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 232, n. 11, p. 1674-1679, 2008.

FOSSUM, T.W. Doenças pleurais e extrapleurais. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap. 130, p. 1159-1173.

FREDERICK, S. et al. Cardiac troponins and creatine kinase content of striated muscle in common laboratory animals. **Clinica Chimica Acta**, v. 304, n. 1-2, p. 65-74, 2001.

GOLD, W.M. et al. Pulmonary physiologic abnormalities in experimental asthma in dogs. **Journal of Applied Physiology**, v. 33, p. 496-501, 1972.

GÓRNIAK, S.L. Medicamentos com ação no sistema respiratório. In: SPINOSA, H.S. et al. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. Cap. 27, p. 293-298.

GREENE, C.E. Doenças bacterianas. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap. 85, p. 410-421.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Ventilação pulmonar. In: \_\_\_\_\_ **Tratado de Fisiologia Médica**. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. Cap. 37, p. 433-444.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Receptores sensoriais; circuitos neuronais para o processamento de informações. In: \_\_\_\_\_ **Tratado de Fisiologia Médica**. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997b. Cap. 46, p. 527-537.

HANÁČEK, J. et al. Influence of lung stretch receptors on the cough reflex in rabbits. **Respiration**, v. 45, n. 3, p. 161-168, 1984.

HAWKINS, E.C. Doenças do parênquima pulmonar. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap. 128, p. 1120-1151.

HAWKINS, E.C. Manifestações Clínicas dos Distúrbios do Trato Respiratório Inferior. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. Cap. 19, p. 241-245.

HAWKINS, E.C. Testes diagnósticos para o trato respiratório inferior. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006b. Cap. 20, p. 247-275.

HAWKINS, E.C. Distúrbios da traquéia e dos brônquios. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006c. Cap. 21, p. 277-288.

HAWKINS, E.C. Distúrbios do parênquima pulmonar. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006d. Cap. 22, p. 289-303.

HAY, D.W.P et al. Nonpeptide tachykinin receptor antagonists. III. SB 235375, a low central nervous system-penetrant, potent and selective neurokinin-3 receptor antagonist, inhibits citric acid-induced cough and airways hyper-reactivity in guinea pigs. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 300, n. 1, p. 314-323, 2002.

HERRTAGE, M.E. Alteraciones respiratorias. In: SCHAER, M. **Medicina Clínica del Perro y el Gato**. Barcelona: Masson, 2006. Cap. 5, p.163-192.

HIGENBOTTAM, T. et al. The cough response to ultrasonically nebulized distilled water in heart-lung transplantation patients. **American Review of Respiratory Diseases**, v. 140, n. 1, p. 58–61, 1989.

HIRSHMAN, C.A. et al. Basenji-Greyhound dog model of asthma: reactivity to *Ascaris suum*, citric acid, and methacoline. **Journal of Applied Physiology**, v. 49, p. 953-957, 1980.

HOUSE, A. et al., 2004. Cough reflex in allergic dogs. **European Journal of Pharmacology**, v. 492, n. 2-3, p. 251-258, 2004.

IRWIN, R.S. et al. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. **American Review of Respiratory Disease**, v. 141, n.3, p.640-647, 1990.

IRWIN, R.S. et al. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of therapy. **American Review of Respiratory Disease**, v. 123, p.413-417, 1981.

IRWIN, R.S.; MADISON, J.M. Anatomical diagnostic protocol in evaluating chronic cough with specific reference to gastroesophageal reflux disease. **American Journal of Medicine**. v. 108, p. 126-130, 2000.

JACOMELLI, M. et al. Abordagem diagnóstica da tosse crônica em pacientes não-tabagistas. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 29, n. 6, p. 413-420, 2003.

JAMESON, P.H. et al. Comparison of clinical signs, diagnostic findings, organisms isolated, and clinical outcome in dogs with bacterial pneumonia: 93 cases (1986-1991). **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 206, n. 2, p. 206-209, 1995.

JOHNSON, L. Doenças do Brônquio. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap. 127, p. 1113-1119.

JOHNSON, L.R. Bronchopulmonary disease. In: BIRCHARD, S.J., SHERDING. **Saunders Manual of Small Animal Practice**. 3 ed. St. Luis: Saunders, 2006. Cap. 162, p. 1665-1683.

KARLSSON, J.A. et al. Afferents neural pathways in cough and reflex bronchoconstriction. **Journal of Applied Physiology**, v. 65, n. 3, p. 1007-1023, 1988.

KAUFMAN, B.J. et al. Hypoventilation in obesity. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 38, n. 3, p. 500-507, 1959.

KEALY, J.K.; MCALLISTER, H. O tórax. In: \_\_\_\_\_ **Radiologia e Ultra-sonografia do Cão e do Gato**. 3ed. Barueri: Manole, 2005. Cap. 3, p. 149-251.

KEYES, M.L., et al. Pulmonary tromboembolism in dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 3, n. 1, p. 23-32, 2007.

LEE, P.C.L. Voluntary control of cough. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, v. 15, n. 3, p. 317-320, 2002.

MORICE, A.H. Post-nasal drip syndrome – a symptom to be sniffed at? **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, v. 17, n. 6, p. 343-345, 2004.

O'HARA, J.; JONES, N.S. "Post-nasal drip syndrome": most patients with purulent nasal secretions do not complain of chronic cough. **Rhinology**, v. 44, n. 4, p. 270-273, 2006.

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

PADRID, P.A. et al. Canine chronic bronchitis: a pathophysiologic evaluation of 18 cases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 4, n. 3, p. 172-180, 1990.

PADRID, P.; CHURCH, D.B. Drugs used in the management of the respiratory diseases. In: MADDISON, J.E. **Small Animal Clinical Pharmacology**. 2 ed. Philadelphia: Saunders, 2008. Cap. 18, p. 458-468.

PAPICH, M.G. Table of common drugs use: approximate dosages. In: BONAGURA, J.D.; TWEDT, D.C. **Kirk's Current Veterinary Therapy XIV**. 14 ed. St. Luis: Saunders, 2009. Apêndice I, p. 1306-1334.

PETERS, J.E. The basenji-greyhound dog model of asthma: leucocyte histamine release, serum IgE, and airway response to inhaled antigen. **The Journal of Immunology**, v. 129, n. 3, p. 1245-1249, 1982.

PINO, V.O. et al. Determinación de los niveles séricos de enzimas cardíacas em perros adultos com enfermedad cardiovascular. **Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú**, v. 19, n. 2, p. 144-147, 2008.

PRATTER, M.R. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as post-nasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**, v. 129, n. 1, p. 63-71, 2006a.

PRATTER, M.R. Overview of common causes of chronic cough. **Chest**, v. 129, n. 1, p. 59-62, 2006b.

PYLYPCHUK, G.B. ACE inhibitor- versus angiotensin II blocker-induced cough and angioedema. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 32, n. 10, p. 1060-1066, 1998.

RADHAKRISHNAN, A. et al. Community-acquired infectious pneumonia in puppies: 65 cases (1993-2002). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 230, n. 10, p. 1493-1497, 2007.

RAMIREZ, E.Y. Aproximación a la técnica diagnóstica. Cómo hacer um electrocardiograma. Electrogénesis e derivaciones. In: ALONSO, J.A.M; RAMIREZ, E.Y. **Manual Practico de Electrocardiografia em Pequeños Animales**. Barcelona: Elsevier, 2007. Cap. 1, p. 1-32.

RIJINBERK, A.; STOKHOF, A.A. General Examination. In: RIJINBERK, A. **Medical History and Physical Examination in Companion Animals**. 2 ed. Philadelphia: Elsevier, 2009. Cap. 8, p. 47-62.

SETHI, S. Infectious exacerbations of chronic bronchitis: diagnosis and management. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 43, s. A, p. 97-105, 1999.

SHAPIRO, S.D. et al. Chronic bronchitis and emphysema. In: MASON, R.J. et al. **Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine**. 4 ed. Philadelphia: Elsevier, 2005. Cap. 36, p. 1115-1167.

SHERDING, R.G. Canine infectious tracheobronchitis (kennel cough) In: BIRCHARD, S.J., SHERDING. **Saunders Manual of Small Animal Practice**. 3 ed. St. Louis: Saunders, 2006. Cap. 12, p. 151-153.

STEPANEK, J. Bronchial spasmolytic action of terbutaline and fenoterol compared with that of ipratropium bromide in the anesthetized dog. **Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie**, v. 234, n. 2, p. 308-328, 1978.

STOKHOF, A.A.; VENKER-VAN HAAGEN, A.J. Respiratory system. In: RIJINBERK, A. **Medical History and Physical Examination in Companion Animals**. 2 ed. Philadelphia: Elsevier, 2009. Cap. 9, p. 63-74.

TARANTINO, A.B. Traquéia, Brônquios, Pulmões e Pleura: Exame Clínico. In: PORTO, C.C.. **Semiologia Médica**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. Cap. 32, p.222-238.

TATAR, M. et al. Laryngeal and tracheobronchial cough in anesthetized dogs. **Journal of Applied Physiology**, v. 76, n. 6, p.2672-2679, 1994.

THOMASON, J.D.; HOOVER, J.P. Coughing and hemoptysis. In: LORENZ, M.D. et al. **Small Animal Medical Diagnosis**. 3 ed. Ames: Blackwell Publishing, 2009. Cap. 20, p. 179-185.

TUKIAINEN, H. et al. The treatment of acute transient cough: a placebo-controlled comparison of dextromethorphan and dextromethorphan-beta 2-sympathomimetic combination. **European Journal of Respiratory Diseases**, v. 69, n. 2, p. 95-99, 1986.

TURINO, G.M. Abordagem do paciente com doença respiratória. In: BENNETT, J.C.; PLUM, F. **Tratado de Medicina Interna**. 20 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. Cap. 49, p. 407-410.

UNDEM, B.J. et al. Physiology and plasticity of putative cough fibres in the guinea pig. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, v. 15, p. 193-198, 2002.

VAIL, D.M. et al. Differential cell analysis and phenotypic subtyping of lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid from clinically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 53, n. 3, p. 282-285, 1995.

VIANA, F.A.B. Drogas e apresentações comerciais. In: \_\_\_\_\_ **Guia Terapêutico Veterinário**. 2. ed. Lagoa Santa: Gráfica e Editora CEM, 2007. P. 17-336.

WARE, W.A. Exames diagnósticos do sistema cardiovascular. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. Cap 2, p. 13-47.

WARE, W.A. Dirofilariose. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006b. Cap 10, p. 165-179.

WASHABAU, R.J. Doenças do esôfago. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap. 135, p. 1205-1218.

WINGFIELD, W.E. et al. Arterial blood gases in dogs with bacterial pneumonia. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 7, n. 2, p. 75-78, 1997.

WHITE, A.J. et al. Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis. **Thorax**, v. 58, p. 680-685, 2003.

WIDDICOMBE, J.G. Afferent receptors in the airways and cough. **Respiration Physiology**, v. 114, n. 1, p. 5-15, 1998.

WITHROW, S.J. Tumors of the respiratory system. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 4 ed. St. Luis: Saunders, 2007. Cap. 22, p. 511-539.

YONEZAWA, L.A. et al. Marcadores cardíacos na medicina veterinária. **Ciência Rural**, v. 40, n. 1, 2010.