THAYNÁ PANTOJA GARDÉS

Avaliação de parâmetros respiratórios e hemodinâmicos durante a gestação em cadelas de conformação braquiocefálica

São Paulo
2018

THAYNÁ PANTOJA GARDÉS

Avaliação de parâmetros respiratórios e hemodinâmicos durante a gestação em cadelas de conformação braquiocefálica

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Reprodução Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Departamento:
Reprodução Animal

Área de Concentração:
Reprodução Animal

Orientador:
Profa. Dra. Camila Infantosi Vannucchi

São Paulo
2018

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T. 3738
FMVZ

Pantoja Gardés, Thayná
Avaliação de parâmetros respiratórios e hemodinâmicos durante a gestação em cadelas de conformação braquiocefálica / Thayná Pantoja Gardés. – 2018.
79 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Reprodução Animal, São Paulo, 2019.

Programa de Pós-Graduação: Reprodução Animal.

Área de concentração: Reprodução Animal.

Orientadora: Profa. Dra. Camila Infantosi Vannucchi.

1. Pré-natal. 2. Hemogasometria. 3. Ultrassonografia Doppler. 4. Biometria fetal. 5. Síndrome braquiocefálica. I. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Camila Molgara Gamba, CRB 7070-8, da FMVZ/USP.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Comissão de Ética no Uso de Animais

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Avaliação de parâmetros respiratórios e hemodinâmicos durante a gestação em cadelas de conformação braquiocefálica", protocolada sob o CEUA nº 5264070317 (ID 003587), sob a responsabilidade de **Camila Infantosi Vannucchi** *e equipe; Thayná Pantoja Gardés* - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (CEUA/FMVZ) na reunião de 10/05/2017.

We certify that the proposal "Evaluation of respiratory and hemodynamic parameters during gestation in brachiocephalic bitches", utilizing 12 Dogs (12 females), protocol number CEUA 5264070317 (ID 003587), under the responsibility of **Camila Infantosi Vannucchi** *and team; Thayná Pantoja Gardés* - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the School of Veterinary Medicine and Animal Science (University of São Paulo) (CEUA/FMVZ) in the meeting of 05/10/2017.

Finalidade da Proposta: Pesquisa

Vigência da Proposta: de 01/2017 a 09/2018 Área: Reprodução Animal

Origem:	Animais de proprietários						
Espécie:	Cães	sexo:	Fêmeas	idade:	2 a 6 anos	N:	12
Linhagem:	raças diversas			Peso:	5 a 30 kg		

Local do experimento: residencia dos proprietários/ criadores

São Paulo, 12 de dezembro de 2018

Profa. Dra. Anneliese de Souza Traldi
Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo

Roseli da Costa Gomes
Secretária
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: GARDÉS, THAYNÁ PANTOJA
Título: **Avaliação de parâmetros respiratórios e hemodinâmicos durante a gestação em cadelas de conformação braquiocefálica**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Reprodução Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: _____/_____/_____

Banca Examinadora

Prof. Dr._____

Instituição:_____ Julgamento:_____

Prof. Dr._____

Instituição:_____ Julgamento:_____

Prof. Dr._____

Instituição:_____ Julgamento:_____

A minha família, amigos e professores...

AGRADECIMENTOS

Encerramentos de ciclos nos remetem a como tudo começou e geram um sentimento de profunda gratidão.

A reprodução sempre foi a área de meu maior interesse, a qual me fez ter contato desde o começo com o departamento de reprodução animal em Pirassununga, onde tive meu primeiro contato com a área e com a pesquisa. Quando iniciei meu estágio obrigatório no LIAPP me encontrei pois vi a possibilidade de atuar na área da reprodução juntamente a clínica de pequenos animais, a qual me despertou no final da graduação.

Agradeço sempre as oportunidades proporcionadas pela universidade, departamento e principalmente pela Professora Camila por manter sempre as portas abertas, por incentivar e aceitar me orientar neste período, sempre disponível para resolver qualquer questão que surgisse e dividir seu conhecimento – minha imensa admiração pela docente e pessoa que a Sra. é.

Este foi sem dúvidas um período intenso, de muitas renúncias, de desafios, de autoconhecimento e dedicação, rodeada de pessoas sem as quais não teria chegado até aqui e só tenho a agradecer:

À minha família, irmão e mãe, pelo apoio incondicional em todos os momentos.

Aos meus colegas de laboratório por toda a ajuda, momentos de desabafos, descontração e palavras positivas de que tudo iria dar certo no final – Renata, Leticia, Beto, Má, Renato e Clau (e mais recentemente João) – além de todos os estagiários: Tenho um carinho especial por cada um de vocês! E claro, Dani, por me incentivar, ajudar nos primeiros exames e ao final, com a estatística.

À Profª Cibele Carvalho, por abrir as portas do NAUS e ser sempre tão disponível em ajudar a desvendar os mistérios do Doppler.

A todos os proprietários e criadores que se dispuseram a colaborar com a ciência e a todas as pacientes, sem os quais nada disso seria possível.

À clínica na qual atuo por toda a confiança e flexibilidade durante estes 2 anos para que eu pudesse realizar o sonho do mestrado sem abandonar o contato diário com meus pacientes.

Tenho a certeza que encerro esse período com o sentimento de dever cumprido, mais madura pessoal e profissionalmente, pronta para atingir novas metas.

EPÍGRAFE

Who's to say
What's impossible?
Well they forgot
This world keeps spinning
And with each new day
I can feel a change in everything

And as the surface breaks
Reflections fade
But in some ways
They remain the same
And as my mind begins to
Spread its wings
There's no stopping in curiosity

I wanna turn the whole thing upside down
I'll find the things they say just can't be found
I'll share this love I find with everyone
We'll sing and dance to mother nature's songs
I don't want this feeling to go away

(Jack Johnson – Up Side Down)

RESUMO

GARDÉS, T. P. **Avaliação de parâmetros respiratórios e hemodinâmicos durante a gestação em cadelas de conformação braquiocefálica.** [Evaluation of respiratory and hemodynamic parameters during pregnancy in brachycephalic conformation bitches]. 2018. **79** f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

Durante a gestação, alterações respiratórias e hemodinâmicas podem ocorrer, em função de diversos fatores, tais como mudanças hormonais e efeitos mecânicos. Em mulheres gestantes, tais fatores podem agravar-se por desordens preexistentes, como os distúrbios respiratórios do sono, e influenciar negativamente a saúde materna e o desenvolvimento fetal. Em Medicina Veterinária, cães de conformação braquiocefálica são predispostos à obstrução de vias aéreas, culminando com a ocorrência de sinais clínicos similares aos observados em algumas mulheres durante a gestação. Desta forma, o presente estudo teve por objetivo analisar características respiratórias e hemodinâmicas em cadelas de conformação braquiocefálica durante a gestação, comparando com cadelas não braquiocefálicas. Para tanto, 20 cadelas foram alocadas nos grupos experimentais: braquiocefálicas (n=10) e não-braquiocefálicas (n=10). As fêmeas foram avaliadas clinicamente a partir do exame físico completo, a partir do qual foi estabelecido um escore de gravidade da Síndrome dos Braquiocefálicos. Ademais, foi realizada aferição da pressão arterial média (PAM), sistólica (PAS) e diastólica (PAD), oximetria (saturação periférica de oxigênio) e ultrassonografia obstétrica para avaliação da hemodinâmica uteroplacentária, utilizando ferramenta D*oppler* das artérias uterina e umbilical (*Power flow*) e vascularização da placenta (*Color flow*), além da avaliação do desenvolvimento fetal por meio de biometria (modo-B). Ademais, amostras de sangue venoso e arterial foram colhidas para análise de glicemia, lactatemia e hemogasometria, respectivamente. O período experimental compreendeu avaliações em quatro momentos: gestação inicial (33 a 36 dias após estimativa da ovulação), média (43 a 46 dias), final (56 a 59 dias) e anestro (2 meses após o parto). Cadelas de conformação braquiocefálica apresentaram maior frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), escore de coloração de mucosas e menor saturação periférica de oxigênio (oximetria) em relação ao grupo de cadelas não-braquiocefálicas, independente do momento experimental. Além disto, observou-se aumento do escore de gravidade da Síndrome dos Braquiocefálicos com o avanço da gestação, maior glicemia até o período médio da gestação e hiperlactatemia. Já os valores sanguíneos de bicarbonato, saturação de oxigênio, base excess e TCO_2 foram menores em relação ao grupo controle. Quanto à biometria fetal, o comprimento do fêmur nos fetos do grupo braquiocefálico foi menor em relação ao controle. No estudo ultrassonográfico por Doppler, as variáveis de velocidade máxima do pico sistólico (PS) e a velocidade diastólica final (ED) da artéria umbilical foram maiores no grupo de conformação braquiocefálica. Em conclusão, as características conformacionais de cadelas braquiocefálicas alteram o padrão respiratório durante a gestação. Entretanto, as adaptações maternas durante a gestação, independente da conformação, são capazes de manter a higidez materna e permitir o desenvolvimento fetal adequado.

Palavras-chave: Pré-natal, Hemogasometria, Ultrassonografia *Doppler*, Biometria fetal, Síndrome braquiocefálica.

ABSTRACT

GARDÉS, T. P. **Evaluation of respiratory and hemodynamic parameters during pregnancy in brachycephalic conformation bitches.** [Avaliação de parâmetros respiratórios e hemodinâmicos durante a gestação em cadelas de conformação braquiocefálica]. 2018. **79** f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

During pregnancy, respiratory and hemodynamic changes may occur due to several factors, such as hormonal changes and mechanical effects. In pregnant women, such factors may be exacerbated by preexisting disorders, such as sleep and breathing disorders, and these may influence negatively on maternal health and fetal development. In veterinary medicine, dogs with brachycephalic conformation are predisposed to airway obstruction, culminating in the occurrence of clinical signs similar to those observed in some women during pregnancy. Thus, the present study aimed to analyze respiratory and hemodynamic characteristics in brachycephalic bitches during gestation, comparing with non-brachycephalic bitches. For this study 20 bitches were allocated into two experimental groups: brachycephalic (n = 10) and non-brachycephalic (n = 10). Females were clinically evaluated from the complete physical examination, from which a brachycephalic syndrome severity score was established. Mean arterial pressure (MAP), systolic (SBP) and diastolic (DBP), oximetry (peripheral oxygen saturation), and obstetrical ultrasonography were used to evaluate uteroplacental hemodynamics using a Doppler tool of the uterine and umbilical arteries (Power flow) and placental vasculature (Color flow), as well as evaluation of fetal development through biometry (B-mode). In addition, venous and arterial blood samples were collected for glycemia, lactatemia and hemogasometry analysis, respectively. The experimental period comprised evaluations in four moments: initial gestation (33 to 36 days after ovulation estimate), mean (43 to 46 days), final (56 to 59 days) and anesthesia (2 months postpartum). Brachycephalic conformation dogs presented higher heart rate (HR), respiratory rate (RF), mucosal staining score and lower peripheral oxygen saturation (oximetry) in relation to the non-brachycephalic bitches group, regardless of the experimental moment. In addition, we observed an increase in the severity score of brachycephalic syndrome with the advancement of gestation, higher glycemia until the middle of gestation and hyperlactatemia. Already the blood values of bicarbonate, oxygen saturation, excess base and TCO2 were lower in relation to the control group. Regarding fetal biometry, the length of the femur in fetuses of the brachycephalic group was lower in relation to the control. In the Doppler sonographic study, the variables of maximum systolic peak velocity (SP) and end diastolic velocity (ED) of the umbilical artery were higher in the brachiocephalic conformation group. In conclusion, the conformational characteristics of brachycephalic bitches alter the respiratory pattern during pregnancy. However, maternal adaptations during pregnancy, regardless of conformation, are able to maintain maternal health and allow adequate fetal development.

Keywords: Prenatal, Hemogasometry, Doppler Ultrasonography, Fetal Biometry, Brachycephalic syndrome.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Delineamento adotado nos distintos grupos experimentais.....27

Figura 2 – Imagem ultrassonográfica em modo bidimensional para mensurações em corte longitudinal da vesícula embrionária (A); espessura da placenta (B), diâmetro biparietal (C).....30

Figura 3 – Imagem ultrassonográfica em modo bidimensional para mensurações fetais de diâmetro abdominal (D), diâmetro torácico (E), comprimento do fêmur (F) e comprimento do úmero (G).....31

Figura 4 – Estudo dopplervelocimétrico e aspecto da onda da artéria uterina durante a gestação inicial (A), média (B) e final (C).....33

Figura 5 – Estudo dopplervelocimétrico e aspecto da onda da artéria uterina durante a gestação inicial (A), média (B) e final (C).....34

Figura 6 – Escore de vascularização da placenta (1 a 3) por meio do modo Doppler colorido em corte longitudinal.....35

Figura 7 – Média e erro padrão da glicemia (mg/dL) nos distintos grupos experimentais ao longo dos períodos de avaliação – São Paulo, 2018.....43

Figura 8- Média e erros padrão do pH sanguíneo nos distintos grupos experimentais, conforme o porte da cadela. São Paulo, 2018.....45

Figura 9 – Média e erro padrão da espessura de placenta nos distintos grupos experimentais conforme o porte das cadelas. São Paulo, 2018.....47

Figura 10 – Média e erro padrão para a variável dopplervelocimétrica TAMAX (cm) da artéria umbilical nos distintos grupos experimentais de acordo com o porte da cadela. São Paulo, 2018.....49

Figura 11 – Média e erro padrão da relação sístole/diástole (S/D) da artéria uterina durante os períodos de avaliação de acordo com o porte da cadela. São Paulo, 2018.....51

Figura 12 – Diagrama das correlações negativas no grupo das cadelas braquiocefálicas. São Paulo, 2018.....51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Média e erro padrão das variáveis do exame físico durante os períodos de avaliação. São Paulo, 2018.....40

Tabela 2 – Média e erro padrão das variáveis do exame físico nos distintos grupos experimentais. São Paulo, 2018.....41

Tabela 3 – Média e erro padrão do escore de gravidade (0-10) da Síndrome dos Braquiocefálicos em cadelas do grupo braquiocefálico durante os períodos de avaliação. São Paulo, 2018.....41

Tabela 4 – Média e erro padrão da pressão arterial diastólica (PAD), média (PAM) e sistólica (PAS) de acordo com os períodos de avaliação. São Paulo, 2018.....42

Tabela 5 – Média e erro padrão da pressão arterial diastólica (PAD), média (PAM) e sistólica (PAS) de acordo com os grupos experimentais. São Paulo, 2018.....42

Tabela 6 – Média e erro padrão das variáveis hemogasométricas nos diferentes períodos de avaliação. São Paulo, 2018.....44

Tabela 7 – Média e erro padrão das variáveis hemogasométricas nos diferentes grupos experimentais. São Paulo, 2018.....44

Tabela 8 – Média e erro padrão das medidas latero-lateral (LL), ventro-dorsal (VD), área e volume das vesículas gestacionais durante a gestação inicial nos distintos grupos experimentais – São Paulo, 2018.....46

Tabela 9 – Média e erro padrão das variáveis da biometria fetal durante a gestação média e final. São Paulo, 2018.....46

Tabela 10 – Média e erro padrão das variáveis da biometria fetal nos distintos grupos experimentais. São Paulo, 2018.....47

Tabela 11 – Média e erro padrão do escore de vascularização (1-3) da placenta durante a gestação. São Paulo, 2018.....48

Tabela 12 – Média e erro padrão das variáveis dopplervelocimétricas da artéria umbilical durante a gestação. São Paulo, 2018.....48

Tabela 13 – Média e erro padrão das variáveis dopplervelocimétricas da artéria umbilical nos distintos grupos experimentais. São Paulo, 2018.....49

Tabela 14 – Média e erro padrão das variáveis dopplervelocimétricas da artéria uterina durante os períodos de avaliação. São Paulo, 2018.....50

Tabela 15 – Média e erro padrão das variáveis dopplervelocimétricas da artéria uterina nos distintos grupos experimentais. São Paulo, 2018.....50

LISTA DE ABREVIATURAS

A - Área
BE - Base excess
CO_2 – Dióxido de carbono
CF - Comprimento do fêmur
DA - Diâmetro abdominal
DBP - Diâmetro biparietal
DT - Diâmetro torácico
DV - Dorso-ventral
EDV - Velocidade ao fim da diástole
EP - Espessura da placenta
FC - Frequência cardíaca
FR - Frequência respiratória
GH - Hormônio do crescimento
GLIC – Glicemia
HCO_3^- - Íon bicarbonato
IA – Inseminação artificial
PI – Índice de pulsatilidade
RI – Índice de resistência
LL - Latero-lateral
O_2 - Oxigênio
PaO_2 - Pressão de oxigênio arterial
$PaCO_2$ - Pressão parcial de dióxido de carbono do sangue arterial
PAD - Pressão arterial diastólica
PAM - Pressão arterial média
PAS - Pressão arterial sistólica
PSV - Pico de velocidade sistólica
SpO_2 - Saturação periférica de oxigênio
SO_2 - Saturação de oxigênio
S/D - Relação Sístole-Diástole
TAMAX - Média das velocidades máximas em um ciclo cardíaco
T°C - Temperatura Corpórea
TCO_2 - Teores de dióxido de carbono
TPC - Tempo de preenchimento capilar
UC - Comprimento do úmero
V - Volume
VE - Diâmetro da vesícula embrionária
VP – Vascularização de placenta

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 17

2. REVISÃO DE LITERATURA 20

2.1. Adaptações fisiológicas da gestação 20

2.2. Hemodinâmica materno-fetal 22

2.3. Metabolismo energético e equilíbrio ácido-base na gestação 23

2.4. Influência de distúrbios respiratórios maternos na gestação 24

2.5. Ultrassonografia obstétrica: biometria e vascularização durante a gestação 25

3. HIPÓTESE 28

4. OBJETIVOS 28

5. MATERIAL E MÉTODOS 30

5.1. Animais e grupos experimentais 30

5.2. Delineamento experimental 31

5.3. Avaliações clínicas 32

5.4. Avaliações laboratoriais 33

5.5. Avaliações ultrassonográficas 33

5.5.1. Biometria fetal 33

5.5.2. Dopplervelocimetria das artérias uterina e umbilical 37

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA 42

7. RESULTADOS 443

7.1. Avaliações clínicas 44

7.3. Avaliação laboratorial 47

7.3.1. Glicemia 47

7.3.2. Hemogasometria arterial 48

7.4. Avaliação ultrassonográfica 50

7.4.1. Biometria fetal 50

7.4.2. Dopplervelocimetria 53

7.5. Análise de correlação 4756

8. DISCUSSÃO 57

9. CONCLUSÃO 65

10. REFERÊNCIAS 675

11. ANEXOS 7574

Introdução

1. INTRODUÇÃO

Durante a gestação, alterações fisiológicas nos parâmetros hormonais são responsáveis por mudanças adaptativas do organismo materno frente ao crescimento fetal e uterino. Os níveis circulantes de progesterona aumentam gradualmente durante a gestação (CONTRERAS, 1991; LOMAURO; ALIVERTI, 2015), influenciando progressivamente o centro respiratório primário e, consequentemente, promovendo maior sensibilidade ao dióxido de carbono (LOMAURO; ALIVERTI, 2015). Os efeitos mecânicos da gestação, tais como a distensão uterina progressiva, também geram mudanças anatômicas, levando à elevação do diafragma e alterações na configuração torácica, os quais também podem afetar o padrão respiratório (CONTRERAS, 1991; LOMAURO; ALIVERTI, 2015). Assim, efeitos mecânicos por mudanças anatômicas associadas a alterações fisiológicas hormonais, influenciam progressivamente o padrão respiratório durante o período gestacional (LOMAURO; ALIVERTI, 2015)..

Além de modificações respiratórias, adaptações fisiológicas cardiovasculares favorecem a oxigenação dos tecidos maternos e fetais (DUVEKOT et al., 1993; BLANCO et al., 2011; ALMEIDA et al., 2017) e adequada perfusão para a unidade útero-placentaria e fetal (LEE, 1991), por aumento do débito cardíaco (SKERMAN et al.,1991) e expansão do volume sanguíneo materno. A circulação útero-placentária não possui auto-regulação e, portanto, sua perfusão depende da pressão arterial materna (HILL, PICKINPAUGH, 2008).

A despeito da necessidade de mudanças fisiológicas durante a gestação, gestação, em mulheres, comprovou-se que tais adaptações podem aumentar o risco do desenvolvimento de distúrbios respiratórios do sono ou aumentar desordens do sono preexistentes, caracterizadas por respiração anormal, roncos frequentes, aumento da resistência de vias aéreas superiores e apneia do sono obstrutiva (IZCI-BALSERAK, et al.,2015). Evidências recentes na medicina sugerem que gestantes com distúrbios respiratórios do sono apresentam maior risco de desenvolver problemas tais como diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e retardo no crescimento intrauterino (DZIECIOLOWSKA-BARAN et al., 2013; IZCI-BALSERAK et al.,, 2015; PIEN, PACK AI, JACKSON, 2014). Episódios repetitivos de obstrução das vias aéreas durante a gestação podem levar à hipoxemia gestacional intermitente, resultando em distúrbio de fluxo sanguíneo uteroplacentário. Relatos clínicos em humanos mostram

associações entre os distúrbios respiratórios durante a gestação e a restrição do crescimento fetal, prematuridade e necessidade de indicação de cesariana (BASSAN et al., 2016; CHEN et al., 2012; LOUIS et al., 2010). Portanto, as alterações respiratórias e do sono durante a gestação são consideradas condições importantes a serem identificadas precocemente para que sejam controladas, minimizando riscos à gestação.

Em Medicina Veterinária, relata-se que a raça *Bulldog Inglês* apresenta sono fragmentado com leve hipoxemia, ronco e apneia, de forma semelhante aos pacientes humanos com síndrome obstrutiva da apneia do sono (PLANELLAS; CUENCA; TABAR, 2015; WYKES, 1991). A Síndrome Braquiocefálica, como é chamada, ou síndrome obstrutiva das vias aéreas dos braquiocefálicos, é resultado da combinação de anormalidades anatômicas nasal e orofaríngea, causadas pela seleção racial, as quais reduzem o comprimento da maxila sem a redução simultânea de tecidos moles do nariz, palato e faringe (PLANELLAS; CUENCA; TABAR, 2015; WYKES, 1991; HENDRICKS et al., 1993). O resultado do excesso de tecidos moles em animais com sinais clínicos evidentes corresponde à obstrução de vias aéreas (HENDRICKS et al., 1993). Tais características clínicas e anatômicas tornam os cães braquiocefálicos modelo animal desejável para o estudo dos distúrbios respiratórios em humanos (HENDRICKS et al., 1993; PLANELLAS; CUENCA; TABAR, 2015).

Em função da escassez de estudos a respeito dos efeitos da Síndrome Braquiocefálica ou síndrome obstrutiva das vias aéreas dos braquiocefálicos (HOAREAU et al., 2012) durante a gestação em cadelas, são necessários estudos mais aprofundados sobre o tema. Desta maneira, por meio de análises de parâmetros respiratórios e hemodinâmicos, o presente estudo pretende identificar as principais consequências desta síndrome sobre o bem-estar materno e desenvolvimento fetal, além da análise de potenciais sugestões de medidas preventivas a serem adotadas para minimizar tais efeitos durante a gestação.

Revisão de Literatura

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Adaptações fisiológicas da gestação

Durante as fases do período gestacional, mudanças fisiológicas permitem à mãe suprir as demandas metabólicas da unidade feto-placentária (HILL; PICKINPAUGH, 2008), impactando principalmente os sistemas cardiovascular e respiratório. Assim, observam-se importantes modificações principalmente sob o débito cardíaco, fluxo sanguíneo uterino, consumo de oxigênio e ventilação pulmonar (PASCOE; MOON, 2001).

Em mulheres, as adaptações do organismo frente ao período gestacional estão bem descritas, permitindo o diagnóstico precoce de desordens que possam comprometer a saúde materno-fetal. Porém, em cadelas, as informações disponíveis são limitadas, sendo necessário utilizar informações adaptadas de outras espécies animais ou mulheres (ALMEIDA et al., 2017).

Endocrinologicamente, a liberação e o equilíbrio entre diferentes hormônios, incluindo-se progesterona, prolactina, relaxina e estrógeno, controlados por meio do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, garantem a manutenção e a progressão da gestação (TAVERNE et al., 1979). Além disto, a progesterona promove vasodilatação e, somada à redução da resistência placentária, resulta em diminuição da resistência vascular sistêmica (CLARK et al., 1989). Ainda devido à ação progestacional, há aumento da sensibilidade do centro respiratório à pressão parcial de dióxido de carbono do sangue arterial ($PaCO_2$) (GAIDO, 1997), controlada reflexamente por estímulo à hiperventilação e aumento do volume minuto (MASSONE, 2003). Justifica-se, desta maneira, reduzidos valores de pressão parcial de dióxido de carbono (30-33 mmHg) em fêmeas gestantes (GAIDO, 1997). O aumento do volume minuto resulta em hipocapnia e alcalose respiratória, compensada fisiologicamente com o aumento na excreção renal de bicarbonato (MASSONE, 2003), contribuindo para a diminuição no bicarbonato plasmático durante a gestação (LIM; KATZ; LINDHEIMER, 1976).

Em vias aéreas, as mucosas tornam-se mais edemaciadas e friáveis durante a gestação. Tais mudanças parecem estar relacionadas ao aumento do volume plasmático e ingurgitamento de capilares, bem como aos níveis de estrogênios

(WHITE, 2005; IZCI-BALSERAK et al., 2014). Ademais, observa-se diminuição da resistência pulmonar por ação progestacional sobre a musculatura lisa brônquica, promovendo seu relaxamento e reduzindo a resistência pulmonar, sem alterar a complacência (GAIDO, 1997; ROBERTSON; MOON, 2003).

O aumento de volume abdominal em cadelas torna-se visível após a segunda metade da gestação (TONIOLLO; VICENTE, 1993). Com a progressão da gestação, o deslocamento diafragmático e de órgãos abdominais por aumento progressivo do volume uterino, promovem modificações na mecânica respiratória e aumento da pressão intra-abdominal, diminuindo a amplitude respiratória e a capacidade residual funcional (SKERMAN et al., 1991; GREENE, 1995). Tal mudança funcional dos pulmões é a alteração respiratória mais importante durante a gestação, podendo chegar à redução de 20-25% na reserva de oxigênio (O_2), quando o consumo e necessidade de O_2 aumentam, favorecendo maior risco de hipóxia e comprometimento do desenvolvimento fetal (MACHADO, 1997). O oxigênio que chega ao feto é determinado pelo grau de oxigenação no sangue arterial materno, pela concentração de hemoglobina e pelo fluxo sanguíneo uterino. Assim, doenças maternas tendem a afetar adversamente a oxigenação fetal (ASSALI, 1989).

Em função das significativas modificações da função respiratória e redução das suas reservas (ROBERTSON; MOON, 2003), durante o período gestacional, observa-se frequentemente alcalose respiratória por aumento na frequência respiratória materna e do volume corrente, bem como hipocapnia, compensadas fisiologicamente por maior excreção renal de bicarbonato. A compensação renal eficiente permite que o pH do sangue materno seja mantido (MASSONE, 2003)

Durante a hipocapnia, a afinidade de oxigênio pela hemoglobina materna aumenta e pode promover hipóxia fetal, a despeito da hiperventilação (GAIDO, 1997). Além disto, Pascoe e Moon (2001) demonstraram que a hiperventilação materna por estresse ou ventilação incorreta por pressão positiva podem resultar em diminuição da $PaCO_2$ e a hiperventilacao iatrogênica nesta fase pode comprometer o fluxo sanguíneo umbilical e possivelmente levar à depressão fetal (GREENE, 1995).

2.2. Hemodinâmica materno-fetal

Frente às mudanças morfofisiológicas e bioquímicas inerentes ao período gestacional, o sistema cardiovascular responde com adaptações hemodinâmicas (ALMEIDA et al., 2017), permitindo atender à maior demanda metabólica exigida pela unidade materno-fetal. O desenvolvimento fetal e o aumento da taxa metabólica requerem maior fluxo sanguíneo (SKERMAN et al.,1991; LEE, 1991; HAMEED, SKLANSKY, 2007). Em cadelas, as mudanças hemodinâmicas e cardíacas durante a gestação são aparentemente similares àquelas em mulheres e outros mamíferos (ABBOTT, 2010; BLANCO et al. 2011).

As intensas exigências cardíacas da paciente gestante acarretam em diminuição de suas reservas e maior predisposição à descompensação (GREENE, 1995). De acordo com Bicudo e Massone (1990), o aumento no débito cardíaco atinge cerca de 30 a 50% durante a gestação. Em resposta à sobrecarga de volume, desenvolve-se hipertrofia cardíaca em cadelas gestantes, classificada como hipertrofia excêntrica (BLANCO et al., 2011). A relação entre as adaptações na circulação útero-placentária e a circulação sistêmica materna é frequentemente estudada, uma vez que o leito vascular útero-placentário atua como sistema de baixa resistência e menor resistência materna (ASSALI, 1989). A circulação útero-placentária não possui auto-regulação e, portanto, sua perfusão depende da pressão arterial materna (HILL; PICKINPAUGH, 2008). Entretanto, a despeito do aumento de volume sanguíneo e do débito cardíaco, as pressões sistólica e diastólica mantêm-se inalteradas (THURMON; TRANQUILLI; BENSON, 1996).

A perfusão uterina é diretamente proporcional à diferença entre a pressão arterial e a venosa e, inversa à resistência vascular uterina. De tal maneira, as alterações cardiovasculares maternas atingem de forma rápida o feto, já que o fluxo sanguíneo fetal não é capaz de se autorregular (ROBERTSON; MOON, 2003). Portanto, a hipotensão, bem como o aumento na resistência vascular, pode diminuir o fluxo sanguíneo uterino e afetar negativamente o feto (PROBST E WEBB, 1983).

Nautrup (1998) demonstrou, pela primeira vez, o desenvolvimento da circulação materno-fetal durante o período gestacional em cadelas e monitorou a qualidade e quantidade de fluxo sanguíneo normal nas artérias útero-placentárias e umbilical, fundamentais para suprir as exigências de oxigênio e nutrientes aos fetos e

seu desenvolvimento fisiológico. Durante a gestação, os índices de resistividade e pulsatilidade vascular diminuem progressivamente e correlacionam-se com o desenvolvimento placentário e mudanças no padrão histológico das artérias espirais (DI SALVO et al., 2016). O remodelamento normal da artéria uterina é necessário para aumentar o fluxo de sangue uterino durante a gestação (TURAN; ABERDEEN; THONPSON, 2017). Desta forma, presume-se que a invasão trofoblástica anormal seja a base para entender a alteração no formato de onda da artéria uterina e presença de insuficiência vascular uteroplacentária (VIERO et al., 2004). O aumento dos índices hemodinâmicos e ausência de fluxo diastólico na artéria umbilical caracterizam o fluxo de elevada resistência. Com o desenvolvimento da circulação fetal, observa-se redução nos índices hemodinâmicos da artéria umbilical, surgindo o pico diastólico (PEREIRA et al., 2011), relacionado à diminuição do índice de resistência e desenvolvimento da circulação fetal (DI SALVO et al., 2006, PEREIRA et al., 2011).

2.3. Metabolismo energético e equilíbrio ácido-base na gestação

A progesterona, estradiol, hormônio do crescimento e citocinas placentárias tem importância no mecanismo de resistência insulínica (BATISTA et al., 2005) e contribuem para manter a homeostase e o requerimento energético adequado durante a gestação (CARDINALI et al., 2017).

Por meio de diferentes mecanismos, a gestação causa resistência insulínica, a qual dificulta o transporte intracelular e promove aumento das concentrações séricas de glicose, podendo desencadear a *diabetes mellitus* gestacional em casos extremos (JOHNSON, 2008). A progesterona atua de duas formas principais na resistência insulínica: por ação direta, diminuindo o transporte de glicose para os tecidos; e indireta, induzindo aumento na liberação de hormônio do crescimento (GH), reduzindo o número de receptores de insulina nas células e o transporte de glicose para os tecidos (FIGUEIREDO et al., 2016). De acordo com Fall e colaboradores (2008), a *diabetes mellitus* gestacional ocorre principalmente em cadelas de meia idade durante o terço médio da gestação, com resolução em dias a semanas após o parto.

Entretanto, poucos estudos foram realizados com respeito às manifestações clínicas, prognóstico e fatores de risco para a diabetes gestacional em cães.

As modificações bioquímicas e no equilíbrio ácido-base materno durante a gestação permitem o estabelecimento de um gradiente adequado, o qual promove maior aporte de oxigênio para o feto e facilita o transporte de dióxido de carbono do sangue fetal para o materno através da placenta (SJOSTEDT, 1962; MACRAE, 1967).

De acordo com Macrae (1967), em mulheres gestantes, o pH sanguíneo tende a elevar-se, em decorrência da alcalose respiratória por hiperventilação fisiológica materna (estimulação da progesterona sobre o centro respiratório), especialmente com a progressão da gestação.

A redução nos níveis de $PaCO_2$ e concentração de bicarbonato (HCO_3^-) durante a gestação ocorre primariamente pela hiperventilação (LIM; KATZ; LINDHEIMER, 1976). Além disto, o aumento no volume corrente em relação ao nível médio em pacientes não gestantes, reduz a tensão de CO_2 alveolar e arterial, e aumenta a tensão de oxigênio (MACRAE, 1967).

2.4. Influência de distúrbios respiratórios maternos na gestação

Mulheres gestantes podem ser predispostas ao desenvolvimento de síndromes respiratórias do sono, dadas às alterações fisiológicas da gestação. Evidências sugerem a associação entre os sintomas desta referida síndrome e complicações durante a gestação (IZCI-BALSERAK et al., 2014), tais como hipertensão e diabetes gestacional (PAMIDI et al., 2014). Relatos clínicos em mulheres gestantes sugerem associação entre as desordens respiratórias do sono e restrição de crescimento fetal, prematuridade, indicação de cesariana, baixo escore de vitalidade neonatal e necessidade de cuidados intensivos neonatais (LOUIS et al., 2010; CHEN el al., 2012). A apnéia obstrutiva do sono é uma desordem ocasionada pela redução intermitente ou bloqueio completo do fluxo respiratório durante o sono (IQBAL, CIRIELLO, 2013). Episódios repetidos de obstrução das vias aéreas materna durante o sono podem levar à hipoxemia gestacional intermitente e aumentar a pressão intratorácica, potencialmente resultar em distúrbios de fluxo uteroplacentário (BASSAN et al., 2016). A hipóxia intermitente crônica caracteriza-se pela diminuição

frequente na saturação sanguínea de oxigênio (DEMPSEY et al., 2010), a qual propicia, durante a gestação, aporte inadequado de oxigênio e nutrientes ao feto em ambiente intrauterino, sendo a restrição de crescimento a forma de criar o balanço entre o aporte insuficiente e o consumo de oxigênio (PEEBLES, 2004).

Iqbal e Ciriello (2013) evidenciaram, pela primeira vez, influência direta da hipóxia crônica intermitente materna, similar à apneia obstrutiva do sono, sobre mudanças no padrão de crescimento e desenvolvimento da prole em ratas. Já Turan, Aberdeen e Thonpson (2017) verificaram que a hipóxia prolongada à metade da gestação aumenta a resistência da artéria uterina e promove restrição de crescimento fetal a termo. Ademais, a hipóxia intermitente crônica pode induzir uma variedade de sintomas associados à síndrome metabólica. (DEMPSEY et al., 2010).

2.5. Ultrassonografia obstétrica: biometria e vascularização durante a gestação

A ultrassonografia é um método diagnóstico de gestação preciso e inócuo para fêmeas e fetos. Pode ser realizada para confirmar a gestação, estimar a idade gestacional, avaliar a condição de ovários e útero, avaliar sinais de viabilidade fetal, diagnosticar condições anormais relacionadas à gestação, bem como retardo no desenvolvimento de fetos em relação à idade gestacional, morte fetal e abortamento (FELICIANO et al., 2007). Desta forma, o monitoramento ecobiométrico de cadelas gestantes é uma técnica importante e desejável para a obstetrícia veterinária, capaz de auxiliar a detecção precoce de disfunções materno-fetais (FELICIANO et al., 2015).

Em relação à biometria fetal, relata-se adequada correlação entre a idade gestacional e a determinação do diâmetro abdominal fetal, o qual aumenta linearmente durante todos os estágios da gestação (CAMARGO, 2012; FELICIANO et al., 2015). Ademais, a mensuração do diâmetro biparietal (DBP) pode ser realizada, sendo indicador preciso da idade gestacional durante a fase fetal (LUVONI; GRIONI, 2000; CORREA et al., 2001), além de ser utilizada em obstetrícia humana para avaliação da maturidade fetal (CAMPBELL, 1969). Distintos parâmetros gestacionais, tais como o diâmetro das membranas fetais, comprimento craniocaudal, diâmetro biparietal e diâmetro abdominal demonstram o crescimento embriológico e fetal, e podem, além de estimar a idade gestacional, revelar retardo no crescimento fetal e

anormalidades do desenvolvimento da gestação (ENGLAND et al., 1990; YEAGER et al., 1992, FREITAS et al., 2006). Além de predizer a idade gestacional, a técnica de ecobiometria fetal é considerada importante ferramenta para estudar estruturas gestacionais e anatômicas do feto durante o seu desenvolvimento (MIRANDA; DOMINGUES, 2010). Tal avaliação pode auxiliar o controle do desenvolvimento ósseo, contribuindo para a detecção precoce do subdesenvolvimento fetal ou doenças congênitas, tais como a agenesia ou hipoplasia de ossos longos (FELICIANO et al., 2015). Quanto à análise placentária, valores da espessura da placenta podem auxiliar o diagnóstico de desordens dos anexos fetais, tais como placentite e hidropsia, as quais acarretam em morte embrionária e abortamento (FELICIANO et al., 2015).

A ultrassonografia Doppler é capaz de fornecer informações sobre a direção, velocidade e características do fluxo sanguíneo, sendo possível analisar individualmente cada vaso sanguíneo. Há dois modos Doppler possíveis, o pulsado e o colorido, sendo o fluxo sanguíneo analisado de três formas: formato da onda, velocidade e índices hemodinâmicos (resistividade e pulsatilidade) (BLANCO et al., 2008). O Doppler pulsado analisa a variação de frequência Doppler de uma pequena área (área de amostragem), escolhida pelo ultrassonografista, sendo possível, assim, aferir a velocidade de fluxo. Já no Doppler colorido ou espectral, há várias áreas de amostragem, as quais são representadas de acordo com o sentido do fluxo, por meio de tons de vermelho (em direção ao transdutor) ou azul (direção contrária ao transdutor), sobrepostos à imagem bidimensional (CARVALHO et al., 2008). Ainda, a ultrassonografia Doppler pode determinar índices hemodinâmicos para caracterizar o vaso sanguíneo, tais como: relação sístole-diástole (S/D), índices de resistividade (RI) e pulsatilidade (PI) (CARVALHO et al., 2008). O pico de velocidade sistólica (PSV) é o ponto máximo de variação de frequência Doppler, enquanto o EDV (velocidade ao fim da diástole) representa o ponto mínimo de variação de frequência Doppler. A variável TAMAX representa a média das velocidades máximas ao longo do tempo (GINTHER, 2007).

Atualmente, a ultrassonografia Doppler é bem conhecida para o exame do fluxo sanguíneo materno e fetal durante a gestação, em especial, na monitoração de gestações caninas de risco (BLANCO et al., 2008; BLANCO, 2011). Na reprodução canina, existe um espaço promissor para a utilização da ultrassonografia Doppler obstétrica, embora sejam necessários mais estudos para alcançar o nível de utilidade comparado ao desenvolvido em humanos. Segundo Feliciano et al. (2014), o Doppler

materno-fetal é útil para o diagnóstico de gestação patológica e alterações hemodinâmicas em vasos relacionados à gestação em cadelas. Quando ocorrem alterações durante a gestação, os valores dos índices vasculares são distintos daqueles ao estágio final da gestação, confirmando que, em gestações anormais, há redução no fluxo sanguíneo e aumento da resistência na microcirculação placentária (FELICIANO et al., 2014).

Em geral, a fisiologia do fluxo sanguíneo está relacionada ao desenvolvimento de estruturas gestacionais, maturação placentária e circulação fetal (BLANCO et al., 2011; NAUTRUP, 1998). Em mulheres gestantes, a ultrassonografia Doppler permite a avaliação da circulação útero-placentária materna e da viabilidade fetal, a partir do diagnóstico não invasivo em casos de insuficiência placentária e alterações hemodinâmicas por acesso fetal, as quais ocorrem em resposta ao déficit de oxigênio para o feto (FRANCISCO; ZUGAIB, 2008). No início da gestação, a presença simultânea de altos valores de RI e PI e ausência de fluxo diastólico na artéria umbilical caracteriza o fluxo sanguíneo de alta resistência (SILVA; BARBOSA; PEREIRA, 2011). Com o avanço da gestação, ocorre redução progressiva dos índices RI e PI, revelando que a circulação fetal sofreu diminuição progressiva na resistência ou impedância vascular, provocando aumento do fluxo sanguíneo (GINTHER, 2004). A redução de tais índices no fluxo sanguíneo materno-fetal está relacionada ao aumento de perfusão vascular e aumento no tamanho fetal (DI SALVO et al., 2006; BLANCO et al., 2009; MIRANDA; DOMINGUES, 2010; BLANCO et al., 2011). Por outro lado, o aumento nos valores de PSV e EDV nas artérias uterina e umbilical demonstram a necessidade em intensificar a circulação materno-fetal, com consequente infusão de nutrientes e desenvolvimento de tecidos, evidenciando aumento na demanda para suprir órgãos vitais (cérebro e coração), órgãos da cavidade abdominal e placenta (NAUTRUP, 1998; COSTA et al., 2005; DI SALVO et al., 2006; BLANCO 2011;). Até aproximadamente a metade da gestação em cadelas, observa-se ausência de fluxo diastólico e altos valores de PI e RI na artéria uterina, demonstrando elevada resistência na placenta canina. Porém, ao desenvolvimento completo da placenta fetal, há diminuição da resistência vascular e dos índices hemodinâmicos. No terço final da gestação, similar ao que ocorre em obstetrícia humana, o fluxo sanguíneo diastólico está presente e em ascensão (NAUTRUP, 1998). Em gestações patológicas, o índice de resistividade das artérias umbilical e uterina aumenta e, portanto, tais avaliações permitem predizer complicações

obstétricas (BLANCO, 2011). Assim, a ultrassonografia Doppler auxilia a detecção precoce de fetos em risco, por meio da identificação de anormalidades hemodinâmicas as quais podem afetar o desenvolvimento fetal (FREITAS et al., 2016). O aumento progressivo de RI e S/D em gestações de risco em cadelas foi descrito, pela primeira vez, em 2009 por Blanco e colaboradores, a partir de protocolo experimental de indução de abortamento, demonstrando a eficiência de tal avaliação como preditora de risco gestacional na espécie canina (BLANCO et al., 2009).

3. HIPÓTESE

As modificações fisiológicas no padrão respiratório e circulatório durante a gestação, associadas às características conformacionais de cadelas braquiocefálicas, alteram a hemodinâmica gestacional, comprometendo o bem-estar materno e fetal.

4. OBJETIVOS

Comparar entre cadelas de conformação braquiocefálicas e não-braquiocefálicas, durante diferentes períodos da gestação:

1. o padrão respiratório e perfil hemodinâmico uterino;
2. o desenvolvimento fetal.

Material e Métodos

5. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi conduzido em cadelas de proprietários particulares ou criadores e todos consentiram o plano experimental e procedimentos deste estudo. As condições experimentais utilizadas no decorrer do experimento obedeceram a normas éticas do emprego de animais em experimentos, segundo julgamento da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da FMVZ-USP, protocolo número 5264070317.

5.1. Animais e grupos experimentais

Para o presente estudo, 20 cadelas, de 2 a 6 anos de idade, primíparas ou pluríparas, foram avaliadas durante o período gestacional e pós-parto, compondo dois grupos experimentais, de acordo com a conformação anatômica do crânio (Quadro 1):

- Grupo de conformação braquiocefálica (n=10): foram inclusas apenas cadelas com uma ou mais características da Síndrome Respiratória dos Braquiocefálicos, identificadas por meio de exame físico e questionário prévio aplicado aos proprietários e repetido em cada momento de avaliação, sendo atribuindo um escore de gravidade (Anexo A).

- Grupo de conformação não-braquiocefálica (controle; n=10): animais sem alterações respiratórias, tais como roncos, tosses frequentes e cansaço fácil.

Quadro 1- Distribuição das cadelas (n=20) nos grupos experimentais de acordo com a raça, idade, porte e paridade. São Paulo, 2018.

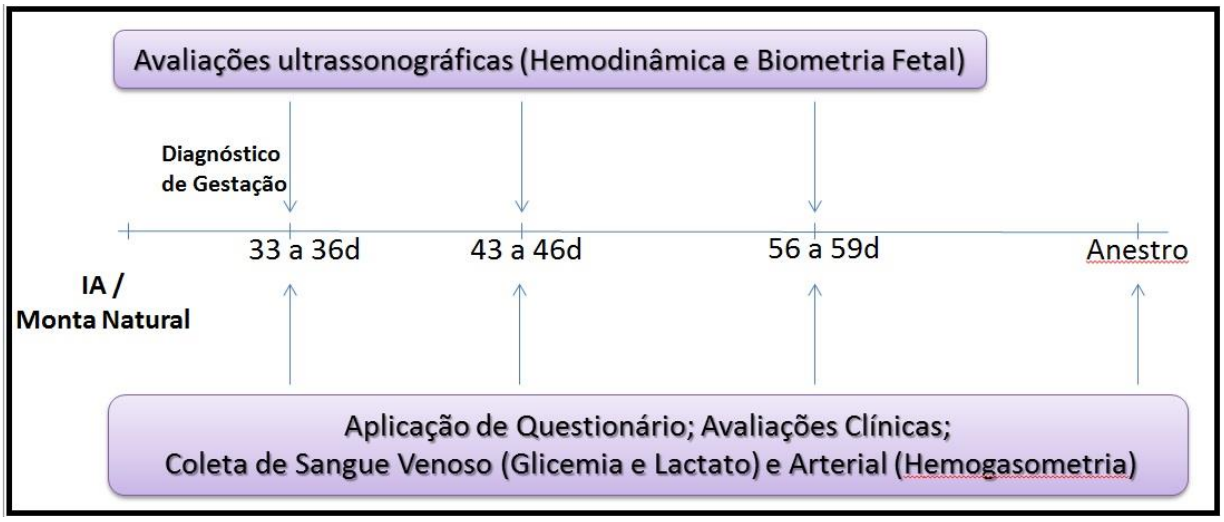
Fêmea	Grupo	Raça	Porte	Idade (anos)	Paridade
1	Braquiocefálica	Bulldog Inglês	Médio	3	Plurípara
2	Braquiocefálica	Bulldog Inglês	Médio	3	Plurípara
3	Braquiocefálica	Bulldog Inglês	Médio	3	Plurípara
4	Braquiocefálica	Bulldog Inglês	Médio	3	Plurípara
5	Braquiocefálica	Bulldog Inglês	Médio	3	Primípara
6	Braquiocefálica	American	Médio	3	Plurípara
7	Braquiocefálica	Bulldog Francês	Pequeno	5	Plurípara
8	Braquiocefálica	Bulldog Francês	Pequeno	3	Plurípara
9	Braquiocefálica	Bulldog Francês	Pequeno	2	Primípara
10	Braquiocefálica	Pug	Pequeno	2	Primípara
11	Não-Braquiocefálica	Golden Retriever	Médio	2	Primípara
12	Não-Braquiocefálica	Golden Retriever	Médio	6	Primípara
13	Não-Braquiocefálica	American Bully	Médio	2	Primípara
14	Não-Braquiocefálica	Bull Terrier Standard	Médio	3	Plurípara
15	Não-Braquiocefálica	Bull Terrier Standard	Médio	4	Plurípara
16	Não-Braquiocefálica	Pastor de Shetland	Médio	4	Plurípara
17	Não-Braquiocefálica	Pastor de Shetland	Médio	2	Plurípara
18	Não-Braquiocefálica	Bull Terrier Mini	Pequeno	3	Plurípara
19	Não-Braquiocefálica	Fox Paulistinha	Pequeno	4	Plurípara
20	Não-Braquiocefálica	Jack Russel	Pequeno	2	Plurípara

5.2. Delineamento experimental

As cadelas foram avaliadas segundo um padrão de repetição ao longo do tempo, após monta natural ou inseminação artificial (IA), nos seguintes períodos gestacionais, conforme delineamento experimental ilustrado na Figura 1:

- Gestação Inicial: compreendido entre 33 a 36 dias após ovulação (estimada a partir da concentração sérica de progesterona ou análise de diestro colpocitológico);
- Gestação Média: compreendido entre 43 a 46 dias de gestação;
- Gestação Final: compreendido entre 56 a 59 dias de gestação;
- Anestro: após aproximadamente 2 meses do parto.

Figura 1 - Delineamento adotado nos distintos grupos experimentais. São Paulo, 2018.



5.3. Avaliações clínicas

As cadelas foram avaliadas clinicamente durante os momentos experimentais, por meio dos seguintes parâmetros físicos: frequência cardíaca (FC); frequência respiratória (FR); temperatura corpórea (T°C); tempo de preenchimento capilar (TPC); grau de hidratação pelo turgor de pele e escore de coloração de mucosas. Tanto o grau de hidratação quanto a coloração de mucosa foram avaliados de forma subjetiva e direta, atribuindo-se os seguintes escores, respectivamente: 1 - hidratado e 2 – desidratado; e 1- normocorada, 2 - hipocorada e 3 – cianótica.

Os parâmetros clínicos foram correlacionados com informações obtidas a partir do prévio questionário, compondo pontuações para determinação do escore de gravidade para cães de conformação braquiocefálicas (Anexo B).

Por meio de método não invasivo, utilizando aparelho multiparamétrico (Dixtal ®, DX2021), foram mensuradas a pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD), além de oximetria para avaliação da saturação periférica de oxigênio por meio de oxímetro de pulso (OxiMax N65®) posicionado na região topográfica da artéria femoral das cadelas.

5.4. Avaliações laboratoriais

Amostras de sangue arterial foram colhidas a partir da punção da artéria femoral, com uso de seringas de 1 mL e agulhas descartáveis (24 G) previamente heparinizadas e procedidas as análises hemogasométrica em aparelho clínico portátil i-STAT(Abbott®), a partir do qual foram determinados as seguintes variáveis sanguíneas: pH, pO_2 (pressão de oxigênio - mmHg), pCO_2 (pressão de gás carbônico – mmHg), concentração de HCO_3^- (íon bicarbonato – mmol/L), BE (base excess), SO_2 (saturação de oxigênio - %) e concentração de lactato (mmol/L).

Após jejum de aproximadamente 12 horas, amostras sanguíneas foram obtidas por punção da veia cefálica ou jugular para quantificação da glicemia (mg/dL) em analisador clínico Accutrend® Plus (Roche diagnostica).

5.5. Avaliações ultrassonográficas

As cadelas foram posicionadas em decúbito lateral, tricotomizadas e realizado o escaneamento uterino via transabdominal, utilizando gel condutor. O diagnóstico gestacional foi realizado a partir de 33 dias após estimativa da ovulação pelo modo-B convencional utilizando equipamento da marca *Mindray*, modelo M5, equipado com transdutor multifrequência convexo e linear, ajustados de acordo com o porte da cadela.

5.5.1. Biometria fetal

A biometria fetal foi procedida pelo modo-B convencional, em um único feto por fêmea, selecionado a partir da posição mais caudal na cavidade uterina, a partir da identificação ultrassonográfica de estruturas e mensuração dos seguintes parâmetros (Figura 2 e 3):

- Diâmetro da vesícula embrionária (VE) em corte transversal ao início da

gestação;

- Espessura da placenta (EP) pela mensuração da distância da face interna e externa de sua parede;

- Diâmetro biparietal (DBP) em secção transversal do crânio, obtendo-se imagem circular de contorno ecogênico;

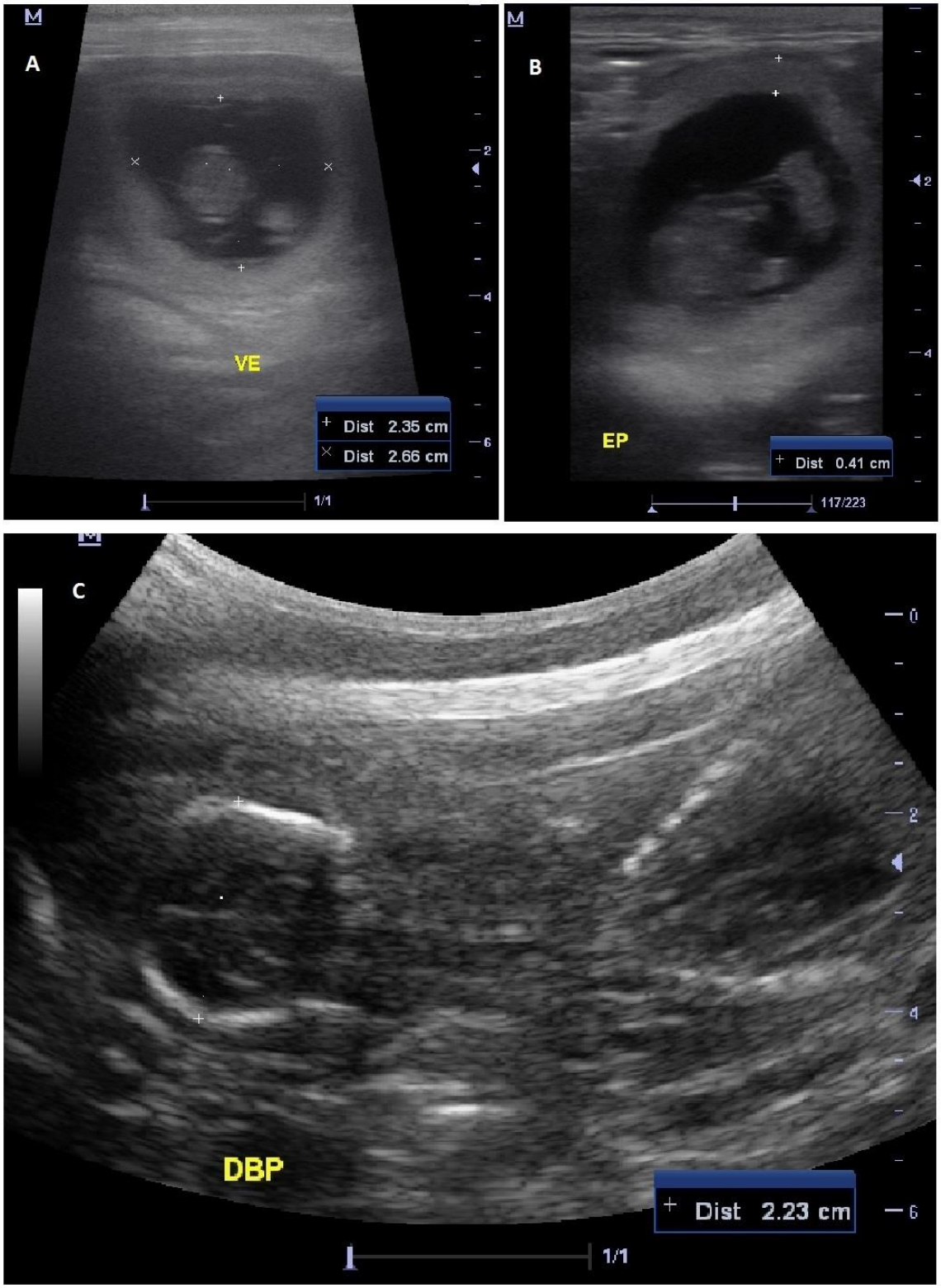
- Comprimento do fêmur (CF): mensuração da distância entre as pontas ósseas mineralizadas;

- Comprimento do úmero (UC): mensuração da distância entre as pontas ósseas mineralizadas;

- Diâmetro abdominal (DA) em secção transversal do abdômen, na região de maior diâmetro, apresentando forma arredondada e ecogenicidade variada;

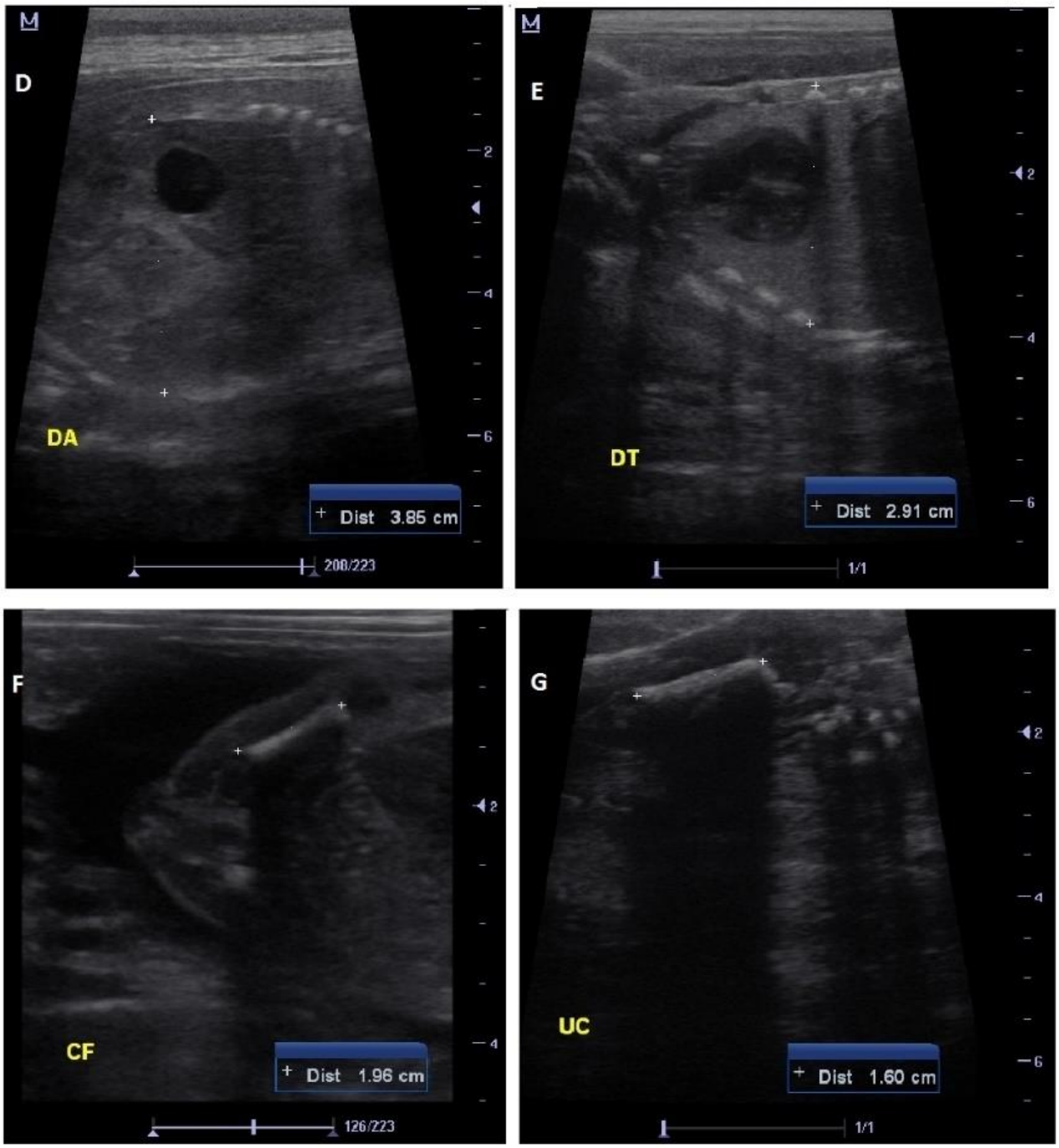
- Diâmetro torácico (DT) em secção transversal do tórax, alinhado ao ápice cardíaco.

Figura 2 – Imagem ultrassonográfica em modo bidimensional para mensurações em corte longitudinal da vesícula embrionária (A); espessura da placenta (B), diâmetro biparietal (C).



Fonte: GARDÉS, T.P. (2018)

Figura 3 – Imagem ultrassonográfica em modo bidimensional para mensurações fetais de diâmetro abdominal (D), diâmetro torácico (E), comprimento do fêmur (F) e comprimento do úmero (G).



Fonte: GARDÉS, T.P. (2018)

5.5.2. Dopplervelocimetria das artérias uterina e umbilical

A caracterização hemodinâmica materno-fetal foi realizada a partir da avaliação Doppler por Doppler colorido (CF, Colour-Flow Doppler) para o mapeamento e caracterização da artéria uterina (localizada dorsal à vesícula urinária, utilizada como janela acústica) e artéria umbilical (avaliada próxima à superfície placentária).

Os índices hemodinâmicos foram obtidos por meio do Doppler pulsado ou espectral (PW, Pulsed-Wave Doppler), calculados automaticamente pelo software do equipamento. Foi obtido o total de 3 ondas estáveis de cada artéria para calcular a média de cada variável, com volume de amostra sanguínea de 1 a 2 mm, posicionado centralmente ao vaso e ângulo de insonação ajustado manualmente inferior a 60º, no decorrer da gestação, das artérias uterina (Figura 4) e umbilical (Figura 5).

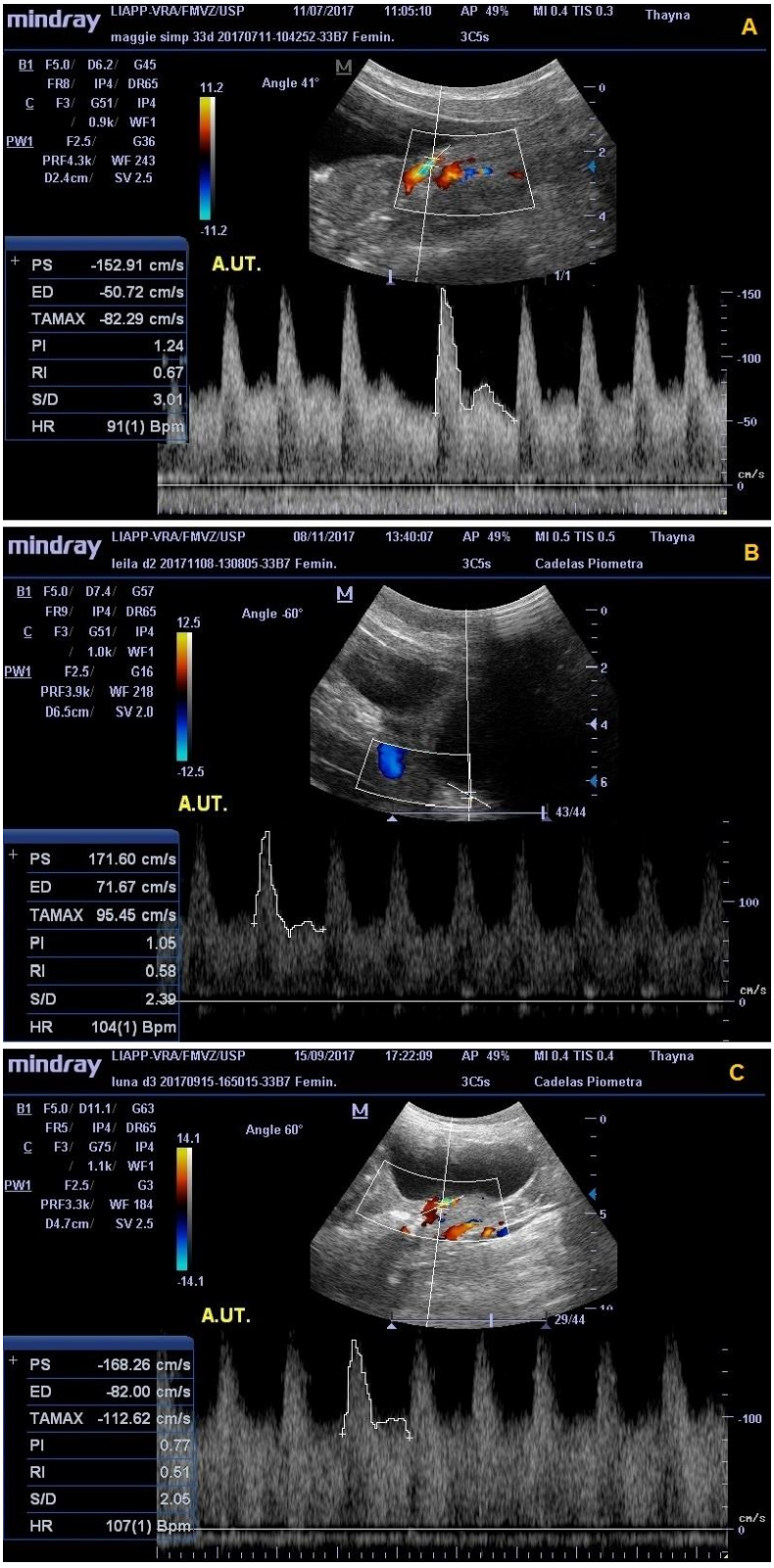
As seguintes variáveis foram obtidas: relação sístole/diástole (S/D), índice de resistividade (RI) e índice de pulsatilidade (PI), bem como valores de velocidade do fluxo sanguíneo através do pico de velocidade sistólica (PS), velocidade diastólica final (ED) e média das velocidades máximas de um ciclo cardíaco (TAMAX), utilizando-se as seguintes fórmulas matemáticas ou índice de Pourcelot:

$$RI = \frac{\text{Velocidade do pico sistólico (PS)} - \text{Velocidade ao fim da diástole (ED)}}{\text{Velocidade do pico sistólico (PS)}}$$

$$PI = \frac{\text{Velocidade do pico sistólico (PS)} - \text{Velocidade ao fim da diástole (ED)}}{\text{Velocidade média de um ciclo cardíaco (TAMAX)}}$$

$$\text{Relação sístole / diástole} = \frac{\text{Velocidade do pico da sístole (PS)}}{\text{Velocidade ao fim da diástole (ED)}}$$

Figura 4 – Estudo dopplervelocimétrico e aspecto da onda da artéria uterina durante a gestação inicial (A), média (B) e final (C).



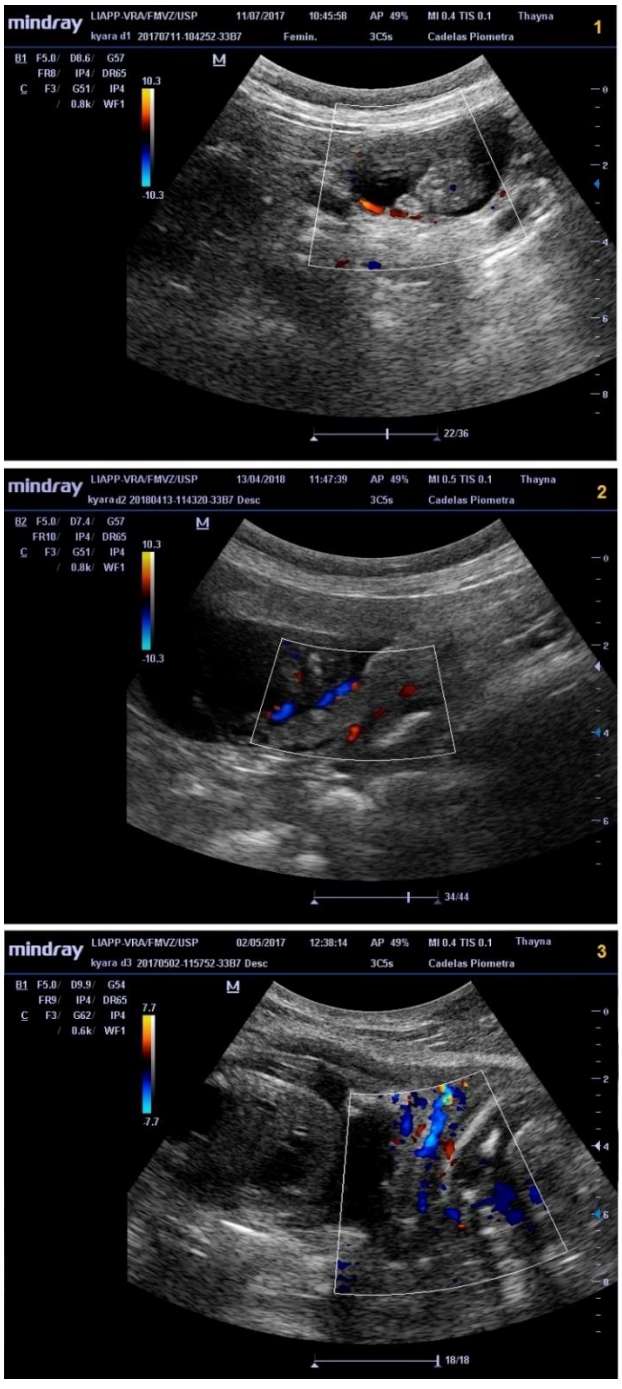
Fonte: GARDÉS, T.P. (2018)

Figura 5 – Estudo dopplervelocimétrico e aspecto da onda da artéria uterina durante a gestação inicial (A), média (B) e final (C).

Fonte: GARDÉS, T.P. (2018).

O grau de vascularização placentária foi estimado por meio do Doppler colorido (CF, *colour-flow Doppler*), para o qual atribuiu-se o escore de vascularização de 1 a 3, sendo o escore 1 - grau mínimo, escore 2 - grau médio e escore 3 - grau máximo de vascularização (Figura 6).

Figura 6 – Escore de vascularização da placenta (1 a 3) por meio do modo Doppler colorido em corte longitudinal.



Fonte: GARDÉS, T.P. (2018).

5.6. Parâmetros de referência adotados

Para a avaliação dos resultados maternos obtidos neste estudo, foram adotados os seguintes valores de referência:

- Pressão arterial:
  - Sistólica: 117 a 171 mmHg
  - Média: 89 a 131 mmHg
  - Diastólica: 71 a 111 mmHg
    (COULTER; KEITH, 1984)

- Frequência cardíaca para cães adultos:
  - 70 a 120 bpm
    (DUKES, 2012)

- Frequência respiratória para cães adultos em estação e repouso:
  - 20-34 mpm
    (DUKES, 2012)

- Oximetria:
  - SpO_2: ≥ 95% (BACH, 2017)

- Glicemia em cães adultos:
  - 66 a 120 mg/dL
    (FUTEMA, 2002).

- Sangue arterial:
  - pH : 7,41 (7,35 a 7,46)
  - $PaCO_2$ (mmHg): 37 (32 a 43)
  - BE (mmol/L): -2 (+1 a -5)
  - Bicarbonato (mmol/L): 22 (18 a 26)
  - PaO_2 (mmHg): 92 (80 a 105)
  - SO_2 (%): 95-100%
  - TCO_2 (mmol/L) : 17-25
  - Lactato (mmol/L): 0,5- 2
    (CROWE, 2009)

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram avaliados utilizando o Sistema SAS para Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA). Os efeitos de grupo, porte das fêmeas e tempo de avaliação, e as interações destes fatores foram estimados pelas medidas repetidas ANOVA (procedimento MIXED do SAS). No caso de não ocorrer significativas interações, o efeito dos grupos foi analisado ao fundir todos os momentos de avaliação, e, inversamente, tempos de avaliação foi comparado combinando todos os grupos, tendo em conta a correção Bonferroni (PROC GLIMMIX).

Diferenças entre os tratamentos foram analisadas por meio de testes paramétricos e não paramétricos, de acordo com a normalidade residual (distribuição de Gauss) e homogeneidade de variância. Sempre que um desses pressupostos não foi respeitado, os dados foram transformados. Quando as transformações não foram bem-sucedidas, utilizou-se os testes não paramétricos. Ainda, as variáveis respostas foram submetidas a uma análise de correlação de Pearson (paramétrico) ou Spearman (não-paramétrico).

Os resultados foram descritos como a média e erro padrão da média. O nível de significância utilizado foi de 5%.

Resultados

7. RESULTADOS

Interações significativas (P<0,05) entre os grupos experimentais e os tempos de avaliação foram observadas apenas para a glicemia. Ainda, houve interação entre os grupos experimentais e o porte das fêmeas para as variáveis pH sanguíneo, espessura de placenta (EP) e TAMAX da artéria umbilical. Houve interação significativa entre o porte das fêmeas e tempos de avaliação apenas para a relação S/D da artéria uterina.

7.1. Avaliações Clínicas

As variáveis frequência cardíaca (FC), grau de hidratação, temperatura corpórea e saturação periférica de oxigênio (oximetria) não diferiram entre os tempos de avaliação (P>0.05). Entretanto, a frequência respiratória (FR) foi superior à metade da gestação em comparação ao anestro (Tabela 1). O TPC e o escore de coloração de mucosas aparentes aumentaram gradativamente durante a gestação, porém, com redução significativa no anestro (Tabela 1), embora dentro do intervalo de referência para a espécie.

Tabela 1- Média e erro padrão das variáveis do exame físico durante os períodos de avaliação. São Paulo, 2018.

Variáveis	Gestação Inicial	Gestação Média	Gestação Final	Anestro
Frequência Cardíaca (bpm)	124 ± 5	129 ±5	132 ± 5	126 ± 6
Frequência Respiratória (mpm)	60 ±6[ab]	63 ±7[a]	56 ± 5[ab]	44 ±2[b]
Escore de Hidratação (1-2)	1,0 ± 0	1,0 ±0	1.0±0	1,06 ± 0,06
Temperatura (ºC)	38,08 ± 0,08	37,8 ± 0,08	37,8 ± 0,1	38,1 ± 0,1
Tempo de Preenchimento Capilar (seg)	2.05±0.05[a]	2.20±0.09[ab]	2.30±0.10[b]	2.00±0.0[a]
Escore de coloração de mucosas aparentes (1-3)	1,1 ± 0,07[a]	1,2 ±0,9[ab]	1,5 ± 0,1[b]	1,06 ± 0,06[a]
Oximetria (%)	96,2 ± 1,2	93,9 ± 1,6	92,9 ± 2,07	96,5 ± 0,8

[a,b] Diferenças estatísticas entre os períodos de avaliação.

As cadelas de conformação braquiocefálica apresentaram maior frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), escore de coloração de mucosas e menor saturação periférica de oxigênio (oximetria) em relação ao grupo de cadelas não-braquiocefálicas, independente do período experimental (Tabela 2).

Tabela 2 – Média e erro padrão das variáveis do exame físico nos distintos grupos experimentais. São Paulo, 2018.

Variáveis	Braquiocefálico	Não Braquiocefálico	P
Frequência Cardíaca (bpm)	138 ± 4	118 ± 2	**0,0005**
Frequência Respiratória (mpm)	64 ± 5	48 ± 2	**0,01**
Escore de Hidratação (1-2)	1 ± 0	1 ± 0,02	0,32
Temperatura (°C)	37,9 ± 0,07	38 ± 0,07	0,77
Tempo de preenchimento capilar (seg)	2,1 ±0,06	2,1 ± 0,05	0,28
Escore de coloração de mucosas aparentes (1-3)	1,35 ± 0,08	1,1 ± 0,06	**0,008**
Oximetria (%)	93,05 ± 1,3	96,5 ± 0,8	**0,03**

Em cadelas de conformação braquiocefálica, observou-se aumento do escore de gravidade da Síndrome dos Braquiocefálicos com o avanço da gestação (Tabela 3). Ademais, não houve diferença significativa do escore de gravidade entre as gestantes braquiocefálicas conforme o porte.

Tabela 3 - Média e erro padrão do escore de gravidade (0-10) da Síndrome dos Braquiocefálicos em cadelas do grupo braquiocefálico durante os períodos de avaliação. São Paulo, 2018.

Gestação inicial	Gestação média	Gestação final	Anestro
3,2 ± 0,2^{cb}	3,8 ± 0,3^{b}	5,4 ± 0,5^{a}	2,7 ± 0,1^{c}

$^{a, b, c}$ Diferença estatística em relação aos tempos de avaliação

As fêmeas apresentaram-se normotensas nos diferentes períodos de avaliação (Tabela 4) e grupos experimentais (Tabela 5), sem diferenças estatísticas.

Tabela 4 – Média e erro padrão da pressão arterial diastólica (PAD), média (PAM) e sistólica (PAS) de acordo com os períodos de avaliação. São Paulo, 2018.

Variáveis	Gestação Inicial	Gestação Média	Gestação Final	Anestro
PAD (mmHg)	86,75 ± 3,03	86,5 ± 2,66	87,33 ± 1,72	84,54 ± 3,26
PAM (mmHg)	71,25 ± 4,70	74,28 ± 2,52	70,50 ± 2,52	70,0 ± 4,09
PAS (mmHg)	110,06 ± 3,54	107,89 ± 3,18	113,28 ± 3	106,77 ± 3,23

Tabela 5 – Média e erro padrão da pressão arterial diastólica (PAD), média (PAM) e sistólica (PAS) de acordo com os grupos experimentais. São Paulo, 2018.

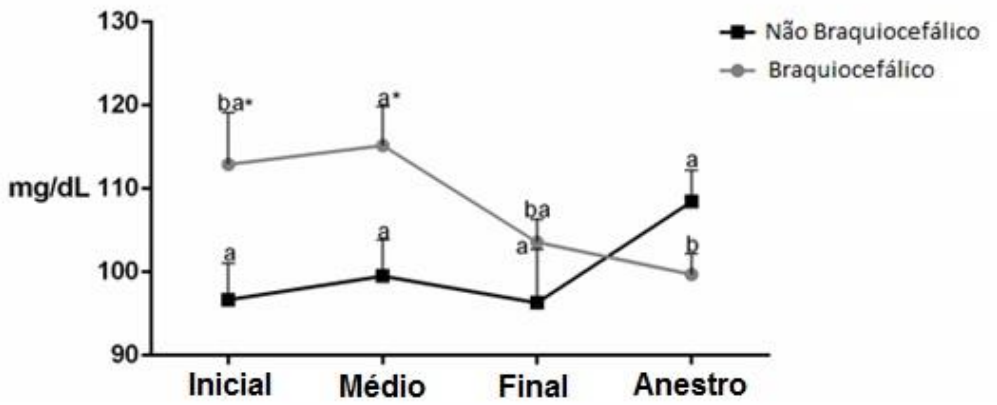
Variáveis	Braquiocefálico	Não Braquiocefálico	P
PAD (mmHg)	85,68 ± 1,69	87,23 ± 2,02	0,50
PAM (mmHg)	69,57 ± 2,53	74,03 ± 2,16	0,19
PAS (mmHg)	107,40 ± 2,05	112,36 ± 2,52	0,12

7.3. Avaliação laboratorial

7.3.1. Glicemia

Os valores de glicemia foram superiores no grupo braquiocefálico até à metade da gestação, em comparação ao grupo não braquiocefálico (Figura 7). Porém, a glicemia das cadelas braquiocefálicas diminuiu ao final da gestação, sendo significativamente inferior no anestro em relação à metade da gestação.

Figura 7 – Média e erro padrão da glicemia (mg/dL) nos distintos grupos experimentais ao longo dos períodos de avaliação – São Paulo, 2018.



* Diferença significativa entre os grupos experimentais (P<0,05).

[ab] Diferença significativa entre os tempos de avaliação (P<0,05).

7.3.2. Hemogasometria arterial

Ao final da gestação, a saturação de oxigênio diminuiu significativamente, bem como a TCO_2 (Tabela 6). Porém, a PCO_2, TCO_2, e a concentração de bicarbonato ao final do período gestacional foram significativamente menores em relação ao anestro, independente do grupo experimental (Tabela 6). Por outro lado, o excesso de bases (BE) aumentou no anestro, em comparação ao período final da gestação.

Tabela 6 – Média e erro padrão das variáveis hemogasométricas nos diferentes períodos de avaliação. São Paulo, 2018.

Variáveis	Gestação Inicial	Gestação Média	Gestação Final	Anestro
Base Excess (mmol/L)	-6,94 ± 0,86[ab]	-7,25 ± 0,61[ab]	-8,1 ± 0,40[b]	-6,00 ± 0,72[a]
Bicarbonato (mmol/L)	17,76 ± 0,78[ab]	17,65 ± 0,53[ab]	16,84 ± 0,38[b]	18,92 ± 0,67[a]
Lactato (mmol/L)	1,99 ± 0,22	2,29 ± 0,28	2,24 ± 0,28	2,32 ± 0,39
$PaCO_2$ (mmHg)	29,95 ± 1,07[b]	29,82 ± 0,78[b]	28,59 ± 0,93[b]	33,02 ± 1,07[a]
PaO_2 (mmHg)	83,29 ± 3,14	81,85 ± 1,95	75,15 ± 3,30	77,29 ± 3,52
SO_2 (%)	95,65 ± 0,5[a]	95,15 ± 0,30[ab]	92,85 ± 1,31[b]	93,47 ± 0,97[ab]
TCO_2 (mmol/L)	18,76 ± 0,86b[a]	18,50 ± 0,56[ab]	17,55 ± 0,44[b]	19,73 ± 0,77[a]

[a,b] Diferença significativa entre os períodos experimentais.

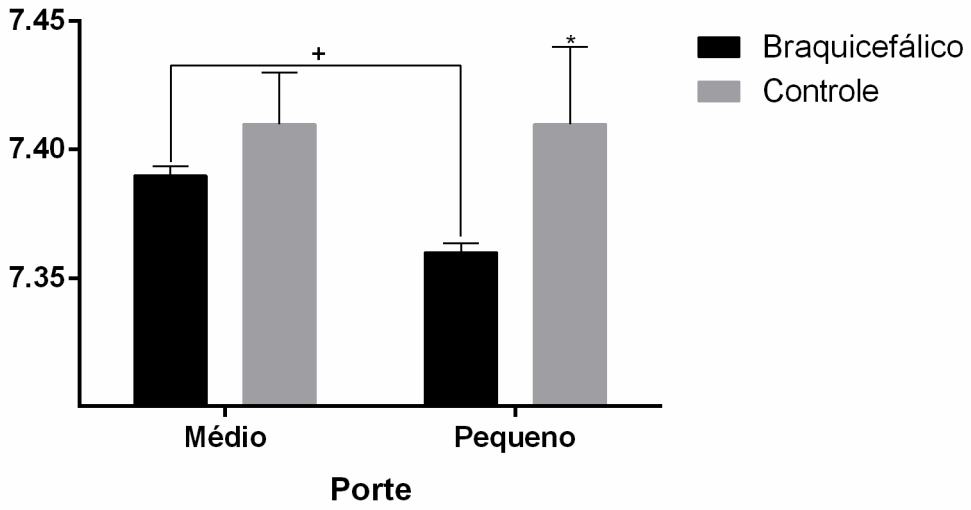
Em relação aos grupos experimentais, a concentração de lactato foi superior em cadelas de conformação braquiocefálica (Tabela 7). Já os valores de bicarbonato, saturação de oxigênio, base excess e TCO_2 foram significativamente menores em relação ao grupo não braquiocefálico (Tabela 7).

Tabela 7 – Média e erro padrão das variáveis hemogasométricas nos diferentes grupos experimentais. São Paulo, 2018.

Variáveis	Braquiocefálico	Não Braquiocefálico	P
Base Excess (mmol/L)	-8,16 ± 0,45	-6,10 ± 0,44	**0,001**
Bicarbonato (mmol/L)	16,88 ± 0,42	18,6 ± 0,40	**0,004**
Lactato (mmol/L)	2,66 ± 0,25	1,8 ± 0,13	**0,03**
$PaCO_2$ (mmHg)	29,63 ± 0,73	30,88 ± 0,69	0,21
PaO_2 (mmHg)	76,86 ± 2,31	81,78 ± 1,91	0,10
SO_2 (%)	93,22 ± 0,86	95,24 ± 0,27	**0,02**
TCO_2 (mmol/L)	17,70 ± 0,46	19,46 ± 0,44	**0,007**

Em relação ao pH sanguíneo, as cadelas braquicefálicas de porte pequeno apresentaram menor valor de pH em comparação ao grupo controle de pequeno porte e grupo braquiocefálico de médio porte (Figura 8).

Figura 8- Média e erros padrão do pH sanguíneo nos distintos grupos experimentais, conforme o porte da cadela. São Paulo, 2018.



+Diferença significativa entre os portes no grupo braquiocefálico (P<0,05).

* Diferença significativa entre os grupos experimentais de porte pequeno (P<0,05).

7.4. Avaliação ultrassonográfica

Em geral, o exame ultrassonográfico apresentou duração aproximada de 1h30 min. Entretanto, no grupo braquiocefálico, foi necessário aumentar o tempo de realização do exame, em função do desconforto respiratório, especialmente com a progressão da gestação.

7.4.1. Biometria fetal

Comparando-se os grupos experimentais, não houve diferença estatística

quanto às mensurações latero-lateral (LL), dorso-ventral (DV), área (A) e volume (V) das vesículas embrionárias ao primeiro exame ultrassonográfico para o diagnóstico gestacional (gestação inicial) (Tabela 8).

Tabela 8 – Média e erro padrão das medidas latero-lateral (LL), ventro-dorsal (VD), área e volume das vesículas gestacionais durante a gestação inicial nos distintos grupos experimentais – São Paulo, 2018.

Variáveis	Braquiocefálico	Não Braquiocefálico	P
LL (cm)	3,21 ± 0,17	3,16 ± 0,16	0,83
DV (cm)	2,68 ± 0,15	2,56 ± 0,16	0,59
ÁREA (cm^2)	27,51 ± 2,77	25,96 ± 2,64	0,69
VOLUME (cm^3)	103,12 ± 16,74	93,12 ± 14,22	0,65

Com relação às análises biométricas realizadas à metade e ao final da gestação, observamos aumento significativo das mensurações do comprimento de fêmur e úmero, diâmetro abdominal, diâmetro biparietal e diâmetro torácico (Tabela 9). Porém, comparando-se os grupos experimentais, o comprimento do fêmur fetal nas cadelas braquicefálicas foi menor em relação ao grupo controle (Tabela 10).

Tabela 9 – Média e erro padrão das variáveis da biometria fetal durante a gestação média e final. São Paulo, 2018.

Variáveis	Gestação Média	Gestação Final
Comprimento do Fêmur (cm)	$0,89\pm0,06^b$	$1,52\pm0,07^a$
Diâmetro Abdominal (cm)	$2,64\pm0,12^b$	$3,73\pm0,12^a$
Diâmetro Biparietal (cm)	$1,68\pm0,06^b$	$2,49\pm0,04^a$
Diâmetro Torácico (cm)	$1,83\pm0,08^b$	$2,95\pm0,07^a$
Comprimento do Úmero (cm)	$0,79\pm0,04^b$	$1,31\pm0,07^a$

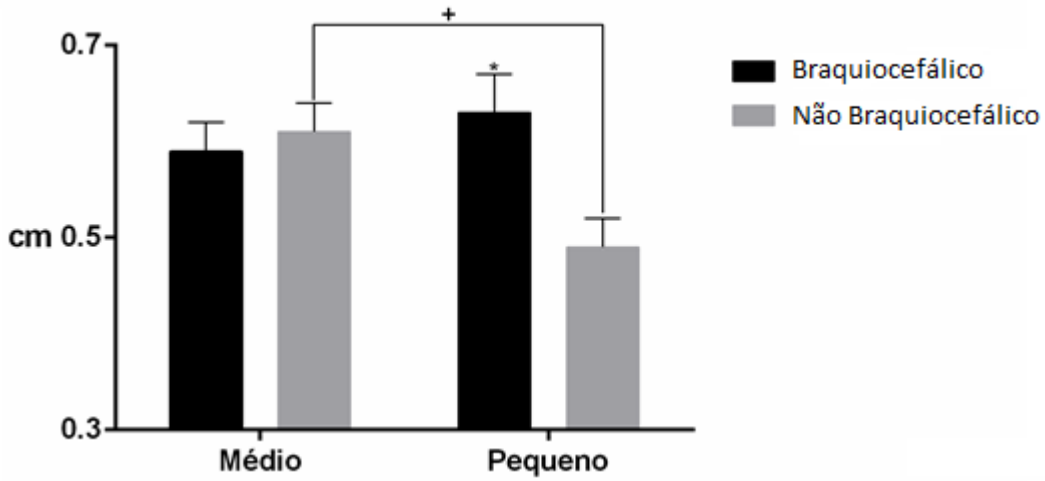
^{a,b} Diferença estatística entre os tempos de avaliação

Tabela 10 – Média e erro padrão das variáveis da biometria fetal nos distintos grupos experimentais. São Paulo, 2018.

Variáveis	Braquiocefálico	Não Braquiocefálico	P
Comprimento do Fêmur (cm)	1,06 ± 0,09	1,35 ± 0,1	**0,03**
Diâmetro Abdominal (cm)	3,05 ± 0,15	3,32 ± 0,18	0,25
Diâmetro Biparietal (cm)	2,08 ± 0,11	2,10 ± 0,1	0,87
Diâmetro Torácico (cm)	2,35 ± 0,16	2,43 ± 0,14	0,70
Comprimento do Umero (cm)	0,94 ± 0,07	1,14 ± 0,09	0,09

Para a espessura da placenta, observamos que as cadelas não braquicefálicas de porte pequeno apresentaram menor espessura da placenta em comparação às de porte médio e braquicefálicas de porte pequeno (Figura 9).

Figura 9 – Média e erro padrão da espessura de placenta nos distintos grupos experimentais conforme o porte das cadelas. São Paulo, 2018.



+ Diferença significativa entre os portes no grupo controle (P<0,05).

* Diferença significativa entre os grupos experimentais de porte pequeno (P<0,05).

Durante o progresso da gestação, observamos aumento do escore de vascularização da placenta, independente do grupo experimental (Tabela 11).

Tabela 11 – Média e erro padrão do escore de vascularização (1-3) da placenta durante a gestação. São Paulo, 2018.

Gestação Inicial	Gestação Média	Gestação Final
1,39 ± 0,12[c]	2,0 ± 0,08[b]	2,82 ± 0,09[a]

[a,b,c] Diferença estatística entre os tempos de avaliação

7.4.2. Dopplervelocimetria

Com o avanço da gestação, houve diminuição do índice de resistividade (RI) e da relação sístole/diástole (S/D) das artérias umbilicais e aumento progressivo da velocidade diastólica final (ED) (Tabela 12).

Tabela 12 – Média e erro padrão das variáveis dopplervelocimétricas da artéria umbilical durante a gestação. São Paulo, 2018.

Variáveis	Gestação Inicial	Gestação Média	Gestação Final
Velocidade Diastólica Final (cm/s)	**3,41 ± 0,56[c]**	**5,83 ± 0,7[b]**	**9,40 ± 1,16[a]**
Índice de Pulsatilidade	1,35 ± 0,04	1,39 ± 0,04	1,31 ± 0,06
Velocidade de Pico Sistólico (cm/s)	24,27 ± 2,74	29,12 ± 3,67	32,24 ± 3,11
Índice de Resistividade	**0,86 ± 0,01[a]**	**0,79 ± 0,01[b]**	**0,71 ± 0,02[c]**
Relação Sístole/Diástole	**7,48 ± 0,45[a]**	**5,28 ± 0,44[b]**	**3,65 ± 0,20[c]**

[a,b, c] Diferença estatística entre os tempos de avaliação

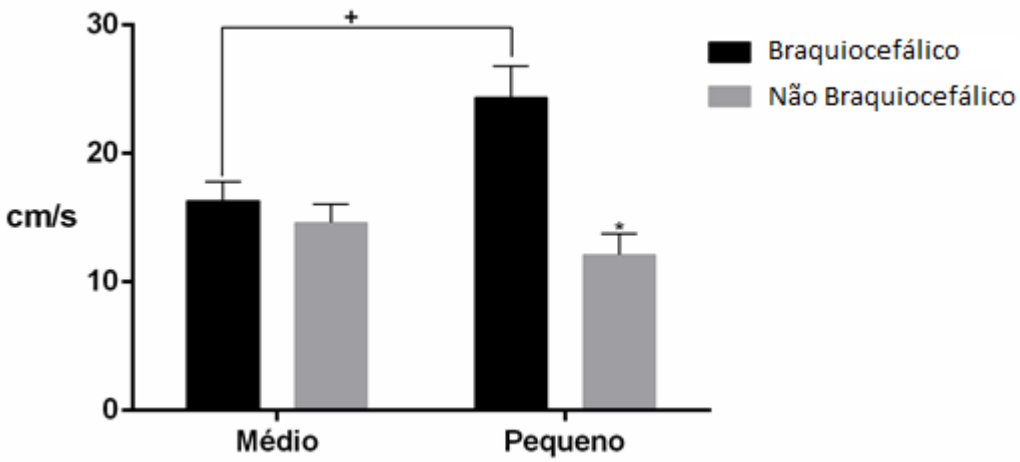
Na artéria umbilical, as variáveis de velocidade máxima do pico sistólico (PS) e a velocidade diastólica final (ED) foram maiores no grupo de conformação braquiocefálica (Tabela 13).

Tabela 13 - Média e erro padrão das variáveis dopplervelocimétricas da artéria umbilical nos distintos grupos experimentais. São Paulo, 2018.

Variáveis	Braquiocefálico	Não Braquiocefálico	P
Velocidade Diastólica Final (cm/s)	7,66 ± 1,01	5,31 ± 0,66	**0,03**
Índice de Pulsatilidade	1,36 ± 0,04	1,34 ± 0,04	0,65
Velocidade de Pico Sistólico (cm/s)	34,54 ± 3,11	23,66 ± 1,81	**0,002**
Índice de Resistividade	0,78 ± 0,02	0,78 ± 0,02	0,90
Relação Sístole/Diástole	5,30 ± 0,42	5,33 ± 0,44	0,98

Em relação ao TAMAX da artéria umbilical, observamos superioridade das cadelas braquicefálicas de pequeno porte em relação às cadelas de porte médio e às fêmeas não-braquiocefálicas de pequeno porte (Figura 10).

Figura 10 – Média e erro padrão para a variável dopplervelocimétrica TAMAX (cm) da artéria umbilical nos distintos grupos experimentais de acordo com o porte da cadela. São Paulo, 2018.



\+ Diferença significativa entre os portes no grupo braquiocefálico (P<0,05).

* Diferença significativa entre grupos experimentais de pequeno porte (P<0,05).

As velocidades diastólica final (ED), pico sistólico (PS) e, consequentemente, TAMAX durante a gestação foram superiores em relação ao anestro, embora sem diferença entre os períodos gestacionais. Por outro lado, os índices de resistividade (IR) e pulsatilidade (IP) foram inferiores na gestação em comparação ao anestro (Tabela 14). Não houve diferença estatística para as variáveis velocimétricas da

artéria uterina entre os grupos experimentais (Tabela 15).

Tabela 14 - Média e erro padrão das variáveis dopplervelocimétricas da artéria uterina durante os períodos de avaliação. São Paulo, 2018.

Variáveis	Gestação Inicial	Gestação Média	Gestação Final	Anestro
Velocidade Diastólica Final (cm/s)	39,72 ± 4,76[a]	48,38 ± 4,39[a]	53,72 ± 6,00[a]	8,44 ± 2,81[b]
Índice de Pulsatilidade	1,37 ± 0,12[b]	1,07 ± 0,07[b]	1,00 ± 0,05[b]	2,46 ± 0,83[a]
Velocidade de Pico Sistólico (cm/s)	114,15 ± 9,04[a]	118,23 ± 8,47[a]	125,61 ± 9,81[a]	47,85 ± 2,81[b]
Índice de Resistividade	0,66 ± 0,02[b]	0,60 ± 0,02[b]	0,58 ± 0,02[b]	0,82 ± 0,07[a]
TAMAX (cm/s)	60,80 ± 6,5[a]	68,72 ± 5,4[a]	75,50 ± 6,96[a]	17,16 ± 3,51[b]

[a,b] Diferença estatística entre os tempos de avaliação

Tabela 15 - Média e erro padrão das variáveis dopplervelocimétricas da artéria uterina nos distintos grupos experimentais. São Paulo, 2018.

Variáveis	Braquiocefálico	Não Braquiocefálico	P
Velocidade Diastólica Final (cm/s)	45,23 ± 5,02	46,34 ± 3,51	0,35
Índice de Pulsatilidade	1,16 ± 0,11	1,23 ± 0,08	0,29
Velocidade de Pico Sistólico (cm/s)	108,02 ± 8,16	125,33 ± 6,60	0,10
Índice de Resistividade	0,61 ± 0,02	0,63 ± 0,01	0,39
TAMAX (cm/s)	64,84 ± 6,13	67,90 ± 4,46	0,34

Para a relação sístole/diástole (S/D) da artéria uterina, não houve diferença estatística entre os momentos de avaliação, bem como entre os portes das cadelas (Figura 11).

Figura 11 – Média e erro padrão da relação sístole/diástole (S/D) da artéria uterina durante os períodos de avaliação de acordo com o porte da cadela. São Paulo, 2018.

Relação Sístole/Diástole	Porte Médio	Porte Pequeno
Gestação Inicial	3,11 ± 0,23	3,5 ± 0,8
Gestação Média	2,61 ± 0,17	2,58 ± 0,35
Gestação Final	2,43 ± 0,13	2,56 ± 0,13

7.5. Análise de correlação

No grupo das cadelas braquiocefálicas, o escore de gravidade da Síndrome dos Braquiocefálicos correlacionou-se negativamente com a oximetria (Saturação periférica de oxigênio- SpO_2) (r= -0,36; p= 0,02) (Figura 12). Ainda, o lactato correlacionou-se negativamente com a glicemia (r= -0,44; p= 0,008) (Figura 12).

Figura 12 - Diagrama das correlações negativas no grupo das cadelas braquiocefálicas. São Paulo, 2018.

Discussão

8. DISCUSSÃO

Atualmente, o interesse por raças de conformação braquiocefálica vem aumentando. Entretanto, a seleção artificial de características anatômicas, valorizadas por criadores e apreciadores das raças, com acentuado encurtamento de ossos nasais, favorece a ocorrência de distúrbios respiratórios e aumenta a predisposição ao desenvolvimento da Síndrome dos Braquiocefálicos. Por tal motivo, cadelas com conformação anatômica braquiocefálica mais acentuada são selecionadas como matrizes. Por outro lado, tal padrão racial é preocupante do ponto de vista clínico e reprodutivo, uma vez que, com a progressão da gestação, há maior exigência respiratória, podendo comprometer o bem-estar materno e predispor a complicações obstétricas.

Diversos estudos enfatizam o impacto da seleção de padrões de conformação braquiocefálico no bem-estar animal (ROEDLER; POHL; OECHTERING, 2013; PARCKER et al., 2015; MEOLA, 2013). No presente estudo, observamos que alguns parâmetros da função vital, tais como a frequência cardíaca e frequência respiratória são maiores em cadelas gestantes de conformação braquiocefálica, o que demonstra maior exigência do sistema cardiorrespiratório para suprir as necessidades maternas e fetais e manter a gestação. Portanto, no presente experimento, diante do aumento da frequência respiratória durante todo período gestacional, em relação aos valores de referência, e à metade da gestação comparando-se ao anestro, pode-se inferir que cadelas gestantes de característica braquiocefálica necessitam aumentar a oferta de oxigênio para o organismo materno e desenvolvimento fetal (PASCOE; MOON, 2001; HEGEWALD, 2011; OLIVIA; ALBUQUERQUE, 2009). Em estudo com cães de raças braquiocefálicas, Hoareau et al. (2012) observaram predisposição à menor PaO_2 e maior $PaCO_2$ quando comparado a raças não-braquiocefálicas, sendo considerados importantes efeitos estimuladores quimioreflexo central para o aumento da ventilação minuto. Adicionalmente, em gestantes, ocorre hiperventilação fisiológica por ação progestacional, justificando a maior frequência respiratória no grupo braquiocefálico no período gestacional. Portanto, é possível inferir que as cadelas de conformação braquiocefálica são adequadamente adaptadas a condições de baixa PaO_2 e elevada $PaCO_2$, respondendo reflexamente com aumento da frequência respiratória.

Entretanto, as fêmeas do grupo braquiocefálico apresentaram menor saturação periférica de oxigênio (SpO_2) e, consequentemente, menor capacidade de ventilação

pulmonar (PASCOE; MOON, 2001). Ademais, observamos correlação negativa entre o escore de gravidade da Síndrome dos Braquiocefálicos e a oximetria (r= -0,36; p=0,02), sugerindo que o agravamento dos critérios clínicos respiratórios e circulatórios em cadelas braquiocefálicas compromete a saturação de oxigênio periférica. De fato, em decorrência de variações anatômicas das vias aéreas superiores na conformação braquiocefálica, há predisposição à obstrução parcial das vias aéreas e resistência à passagem do ar, exigindo maior esforço respiratório.

Independente da conformação racial, durante a gestação, houve redução progressiva e significativa da saturação de oxigênio no sangue arterial (SO_2), possivelmente relacionada à maior afinidade da hemoglobina materna pelo oxigênio em situação de hipocapnia (GAIDO, 1997). Por outro lado, no grupo de fêmeas braquiocefálicas, observamos aumento progressivo do escore de gravidade da Síndrome dos Braquiocefálicos ao decorrer da gestação, indicando que as adaptações fisiológicas maternas, somadas à conformação racial, agravam o quadro respiratório, considerando-se de relevância clínica, em especial, para cadelas braquiocefálicas.

À metade da gestação, observamos aumento da frequência respiratória sem alteração significativa da oximetria, sugerindo que o aumento da ventilação suportou as necessidades maternas de oxigênio.

Entretanto, os valores de oximetria, especialmente à metade e final da gestação no presente estudo, foram inferiores ao intervalo de referência, denotando que o crescimento fetal e uterino diminui a oxigenação materna, seja por influência mecânica (compressão diafragmática) ou desvio para a unidade útero-placentária.

Em nosso estudo, evidenciamos taquicardia gestacional no grupo braquiocefálico, possivelmente relacionada ao maior estresse por desconforto físico e respiratório durante as avaliações, a despeito da elevada frequência cardíaca nos distintos momentos da gestação em relação aos valores de referência, independentemente do grupo experimental, igualmente relatado em estudos anteriores (BROOKS; KEIL, 1994; LÚCIO et al., 2009; SOUZA, 2017). A elevação da progesterona estimula o sistema renina – angiotensina – aldosterona, além de aumentar a liberação de substâncias vasodilatadoras, tais como as prostaglandinas e óxido nítrico. Portanto, a responsividade vascular à angiotensina II é reduzida durante a gestação, predominando o estado de vasodilatação sistêmica, além de ativação do

sistema simpático. Assim, a modulação simpática é predominante em detrimento do controle vagal (DE PAOLA; BARBOSA; GUIMARÃES, 2012).

Estudos em mulheres demonstram que durante a gestação há maior predisposição à hipocapnia e alcalose respiratória por hiperventilação gestacional (MACRAE, 1967; LIM, 1976; MCAULIFFE 2001; LOMAURO, 2015). No presente experimento, observamos menor $PaCO_2$ ao longo de todo período gestacional e menor HCO_3 ao final da gestação, em comparação ao anestro, sugerindo que, em cadelas gestantes, há efeito compensatório renal para manutenção do equilíbrio ácido-base. Porém, as cadelas braquiocefálicas apresentaram menor concentração de bicarbonato em relação ao grupo controle, sugerindo haver maior necessidade de tamponamento e manutenção da alcalose respiratória associada à hiperventilação adaptativa da gestação. É interessante notar que apenas as fêmeas de conformação não braquiocefálica apresentaram tendência à alcalose sanguínea, especialmente considerando-se as cadelas gestantes de pequeno porte. Portanto, admite-se que cadelas braquiocefálicas de menor porte apresentam maior dificuldade para manter o equilíbrio ácido-base sanguíneo. Embora não tenha havido diferença do escore de gravidade da Síndrome dos Braquiocefálicos entre os portes das cadelas gestantes, clinicamente observamos maior dificuldade respiratória nas fêmeas de menor porte, possivelmente influenciando o pH sanguíneo (significativamente inferior às cadelas braquiocefálicas de porte médio e às não braquiocefálicas).

À comparação dos grupos experimentais, a concentração de lactato sanguíneo foi superior nas cadelas braquiocefálicas independente do momento de avaliação, demonstrando a necessidade de mobilização de vias anaeróbias para geração energética. De fato, no grupo braquiocefálico, a concentração de lactato correlacionou-se negativamente com a glicemia ($r= -0;44$; $p= 0,008$). Entretanto, é interessante notar que a glicemia das fêmeas braquiocefálicas foi superior ao início e metade da gestação, em comparação ao controle. Ainda, o perfil glicêmico no grupo braquicefálico à metade da gestação foi superior ao período de anestro, não sendo observada tal mobilização energética durante a gestação das fêmeas não braquicefálicas. Em humanos, os hormônios diabetogênicos da gestação, em especial a progesterona, exercem influência sobre a sensibilidade dos receptores de insulina, podendo levar ao quadro transitório de diabetes. Ainda, a diabetes gestacional pode estar relacionada ao excesso de peso e obesidade nas mulheres gestantes (PHILLIPS; JEFFRIES, 2006). Desta maneira, podemos inferir que as cadelas de

conformação braquiocefálica apresentam aumento da glicemia durante a gestação por haver maior tendência à deposição de gordura, em comparação às fêmeas não braquiocefálicas. Porém, futuros estudos devem ser realizados comparando-se a metabolização energética e mobilização de gordura em fêmeas de distintas conformações raciais. Ademais, é possível sugerir que as cadelas de conformação braquiocefálica, por apresentarem piora no escore de gravidade da Síndrome dos Braquiocefálicos ao longo da gestação, tornam-se mais agitadas com a dificuldade respiratória, gerando situações adicionais de estresse e, consequentemente, promovendo aumento da glicemia (JERICÓ et al., 2014).

No presente estudo, o tempo de preenchimento capilar aumentou progressivamente ao longo da gestação, sendo superior ao anestro. Acreditamos que tal resultado esteja associado à diminuição da resistência vascular e ao maior ingurgitamento capilar com o avanço da gestação. A coloração das mucosas tornou-se hipocorada com o avanço da gestação, relacionada possivelmente à anemia transitória descrita durante o período gestacional (HILL; PICKINPAUGH, 2008). Por outro lado, a despeito das adaptações hemodinâmicas maternas e aumento do volume sistólico, observamos manutenção da pressão arterial ao longo da gestação, independente da conformação racial da cadela, semelhante ao observado por outros autores (ALMEIDA et al., 2018). Embora existam controvérsias em relação aos valores pressóricos durante a gestação, podendo até haver a interpretação da existência de hipotensão nas cadelas gestantes do presente estudo (BROOKS; KEIL, 1994), é possível sugerir que as adaptações maternas da gestação foram suficientes para garantir a vascularização periférica e manter a pressão sanguínea para os tecidos fetais.

Com relação à biometria fetal, observamos menor comprimento do fêmur em fetos do grupo braquiocefálico em relação ao controle, independentemente do porte da cadela. Embora tal resultado possa estar associado à conformação anatômica dos membros pélvicos das raças braquiocefálicas, não é possível descartar a possibilidade de restrição do crescimento fetal, especialmente por menor oxigenação dos tecidos fetais por diminuição na saturação de oxigênio, apontada como prejudicial ao adequado desenvolvimento fetal (TURAN, 2017). A hipoplasia de ossos longos pode indicar precocemente o subdesenvolvimento fetal (FELICIANO et al., 2015), entretanto, a difícil padronização dos valores de normalidade para o crescimento fetal na espécie canina dificulta tal diagnóstico. Diversos autores descreveram o

crescimento ósseo durante a gestação em cadelas, porém, em momentos e raças distintas (TEIXEIRA et al., 2009; FELICIANO et al., 2015; JOBIN et al., 2017). Desta maneira, o emprego da biometria fetal em Medicina Veterinária ainda não pode ser adotado na rotina clínica para predição de anormalidades de crescimento e desenvolvimento fetal, além da grande variação de portes existente na espécie canina.

No presente experimento, a espessura da placenta foi significativamente maior em cadelas braquiocefálicas de pequeno porte comparadas às não braquicefálicas do mesmo porte, independente da idade gestacional. Em cães, a espessura da placenta correlaciona-se à idade fetal e desordens placentárias e fetais (ALMEIDA; STERMAN; MIGLINO, 2003; CAMARGO, 2012; FELICIANO, 2015; FELICIANO et al., 2015), entretanto, não observamos variação da espessura da placenta relativa ao momento da gestação. Desta forma, podemos inferir que a conformação braquiocefálica nas cadelas de menor porte exigiu hipertrofia tecidual da placenta para suprir eventuais demandas metabólicas superiores às fêmeas não braquiocefálicas. De fato, em humanos, a avaliação da espessura da placenta nas primeiras semanas de gestação auxilia na identificação de mulheres predispostas a desenvolver restrição de crescimento fetal ou pré-eclâmpsia (VACHON-MARCEAU et al., 2017). Portanto, a avaliação ecográfica da placenta em cadelas deve ser considerada em estudos futuros para o diagnóstico de alterações durante a gestação.

A técnica de ultrassonografia Doppler permite a avaliação do perfil hemodinâmico durante a gestação, frequentemente utilizada em obstetrícia humana para acompanhamento de gestações de alto risco. No presente estudo, verificou-se diminuição nos índices hemodinâmicos (índice de resistividade, pulsatilidade e relação sístole / diástole) e aumento da velocidade de fluxo sanguíneo (EDV, TAMAX e PS) da artéria uterina durante o período gestacional, em comparação ao anestro. Tal resultado está de acordo com estudos prévios (NAUTRUP, 1998; DI SALVO et al., 2006; BLANCO et al., 2009; MIRANDA E DOMINGUES, 2010; FELICIANO et al., 2013; GIANNICO et al., 2015) e pode ser explicado pela necessidade de aumentar a perfusão e promover aporte adequado de oxigênio e nutrientes para o desenvolvimento fetal (NAUTRUP, 1998). Ainda, sugere-se a influência da maior densidade de vasos sanguíneos e, portanto, aumento do leito vascular durante a gestação (BLANCO et al., 2009). Em humanos, o perfil de velocidade do fluxo sanguíneo uterino relaciona-se à erosão trofoblástica de artérias espirais maternas e

conversão em vasos de baixa resistência (CAMPBELL, 1986).

Embora estudos anteriores não tenham comprovado variações da velocidade de fluxo sanguíneo em cadelas gestantes de portes distintos (NAUTRUP, 1998; DI SALVO, 2006), o resultado do presente estudo sugere haver diferenças hemodinâmicas da artéria uterina conforme o porte da cadela. Portanto, é possível sugerir a influência de perfil distinto das concentrações de progesterona promovendo variações nos índices hemodinâmicos e de velocidade de fluxo conforme o porte da cadela.

Em referência à artéria uterina, evidenciamos diminuição progressiva do índice de resistividade e da relação sístole/diástole (S/D) e aumento progressivo da velocidade diastólica final (EDV) ao longo da gestação, semelhante ao observado em diversos estudos anteriores (NAUTRUP, 1998; GINTHER, 2004; DI SALVO, 2006; MIRANDA E DOMINGUES, 2010; SILVA, 2011). No início da gestação, a artéria umbilical apresenta alta resistência de fluxo sanguíneo (valores elevados de IR e PI) e ausência de fluxo diastólico (SILVA, 2011) até a 4ª a 6ª semana de gestação na cadela, período no qual surge o pico diastólico e o índice de resistividade diminui até o momento do parto (NAUTRUP, 1998). A concentração de progesterona influencia a resistividade vascular (BLANCO, 2008), promovendo redução do IR e S/D ao longo da gestação. Desta forma, a detecção do aumento de tais índices hemodinâmicos na artéria umbilical pode sugerir oscilações patológicas na concentração de progesterona durante a gestação nas cadelas (BLANCO, 2009). A redução do índice de resistividade da artéria umbilical é consequência da adequada maturação da circulação placentária e fetal (NAUTRUP, 1998; DI SALVO, 2006; BLANCO, 2011; BLANCO 2014) e é responsável pelo aumento do fluxo sanguíneo materno-fetal (GINTHER, 2004). O aumento progressivo da velocidade de fluxo e volume sanguíneo é a garantia para o adequado aporte nutricional e consequentemente desenvolvimento de toda unidade feto-placentária (FELICIANO, 2014).

No presente estudo, observamos maior velocidade diastólica final (EDV) e velocidade de pico sistólico (PS) na artéria umbilical no grupo braquiocefálico, em comparação ao controle. Tais resultados podem sugerir eventual mecanismo vascular compensatório para suprir as necessidades de oxigênio e nutrientes. Por outro lado, para as fêmeas braquiocefálicas, a variável TAMAX da artéria umbilical foi significativamente superior nas cadelas de pequeno porte, em comparação às de médio porte, sugerindo maior fluxo de sangue para os fetos quando a cadela possui

conformação braquiocefálica e de pequeno porte. De acordo com Turan (2017), além de induzir a restrição de crescimento fetal, a hipóxia materna em cobaias promove aumento nos índices de resistividade e pulsatilidade das artérias uterinas, sem modificações nas artérias umbilicais. Por outro lado, não observamos diferenças hemodinâmicas da artéria uterina conforme o grupo experimental, sugerindo que o ambiente de menor oferta de oxigênio nas fêmeas braquiocefálicas tenha impacto apenas na velocidade de fluxo sanguíneo da artéria umbilical. De forma paralela, estudos em mulheres gestantes residentes em elevadas altitudes sugerem adaptação benéfica a ambientes de hipóxia, mantendo-se adequado nível de oxigenação materna (MCAULIFFE et al., 2001). Desta forma, podemos inferir que cadelas de conformação braquiocefálica apresentam processos adaptativos à baixa oxigenação ao longo prazo de forma a não comprometer negativamente a viabilidade gestacional e sobrevivência fetal.

Conclusão

9. CONCLUSÃO

1. As características conformacionais de cadelas braquiocefálicas alteraram o padrão respiratório durante a gestação, no entanto, não influenciaram negativamente o bem-estar materno e o desenvolvimento fetal. Ademais, não alteraram negativamente a hemodinâmica materno-fetal das artérias uterinas, apenas modificações adaptativas da artéria umbilical.

2. As adaptações gestacionais foram capazes de manter as necessidades maternas e permitir o adequado desenvolvimento fetal ainda que em diferentes padrões conformacionais.

Referências

10. REFERÊNCIAS

ABBOTT, J.A. The effect of pregnancy on echocardiographic variables in healthy bitches. **J Vet Cardiol**, v. 12, p. 123–128, 2010.

ALMEIDA, A.H.; STERMAN, F.A.; MIGLINO, M.A. Ultrasonographic mensuration of head dimentions in boxers normal gestations and its correlation with the gestational age. **Braz J Vet Res An Sci**, v. 40, p. 136-140, 2003.

ALMEIDA, V.T.; USCATEGUI, R.A.R.; SILVA, P.D.A.; AVANTE, M.L.; SIMÕES, A.P.R.; VICENTE, W.R.R. Hemodynamic gestational adaptation in bitches. **Cienc Rural***,* v.47, n.7, 2017.

ALMEIDA, V. T.; USCATEGUI, R.A.R.; CAMACHO, A.A.; SOUSA, M.G.; SANTOS, V. J. C., MARONEZI, M. C.; VICENTE, W.R.R.; FELICIANO, M.A.R. Influence of estrous cycle and gestation on cardiovascular system of bitches. **Anim Reprod Sci**, v. 192, p. 35-43, 2018.

BASSAN, H.; ULIEL-SIBONY, S.; KATSAV, S.; FARBER, M.; TAUMAN, R. Maternal Sleep Disordered Breathing and Neonatal Outcome*.* **Isr Med Assoc J**, 18, n. 1, p.45-48, 2016.

BATISTA, M.R.; SMITH, M.S; SNEAD, W.L.; CONNOLLY, C.C.; LACY, D.B.; MOORE M.C. Chronic estradiol and progesterone treatment in conscious dogs: effects on insulin sensitivity and response to hypoglycemia. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 289, n. 4, p.1064–1073, 2005.

BICUDO, S.D.; MASSONE, F. Modificações fisiológicas durante a gestação e suas implicações na anestesia em cadelas prenhes. **Cães & Gatos**, v.31, p.4-7, 1990.

BLANCO, P.G.; RODRIGUEZ, R.; RUBE, A.; ARIAS, D.O.; TÓRTORA, M.; DÍAZ, J.D.; GOBELLO, C. Doppler ultrasonographic assessment of maternal and fetal blood flow in abnormal canine pregnancy. **Anim Reprod Sci,** v. 126, p.130-135, 2011.

BLANCO, P. G.; ARIAS, D. O.; GOBELLO, C. Doppler ultrasound in canine pregnancy. **J Ultrasound Med**, v. 27, p. 1745-1750, 2008.

BROOKS, V.L.; KEIL, L.C. Changes in the baroreflex during pregnancy in conscious dogs: heart rate and hormonal responses. **Endocrinology**, v. 135, p. 1894–1901, 1994.

CAMARGO, N.I. Estimativa da idade gestacional por biometria fetal através de exames ultrassonográficos em cadelas (*Canis familiaris*, Linnaeus, 1758) das raças Bulldog Francês, Pug e Shih Tzu. **Dissertação** (Mestrado em Ciência Veterinária), Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2012.

CAMPBELL, S. The prediction of fetal maturity by ultrasonic measurement of the biparietal diameter. **J Obstet Gynaecol Br Commonw**. v. 76, p. 603-609, 1969.

CAMPBELL, S.; PEARCE, J. M.; HACKETT, G.; COHEN-OVERBEEK, T.; HERNANDEZ, C. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high-risk pregnancies. **Obstet Gynecol**, v. 68, p. 649–653, 1986.

CARDINALI, L.T.A.; VERSTEGEN, J.P.; MENCHETTI, L.; NGONPUT, A.E.; BOITI, C.; CANELLO, S.; ZELLI, R.; POLISCA, A. Serum concentration dynamic of energy homeostasis hormones, leptina, insulin, thyroid hormones, and cortisol throughout canine pregnancy and lactation. **Theriogenology**, v. 97, p. 154-158, 2017.

CARVALHO, C.F.; CHAMMAS, M.C.; CERRI, G.G. Princípios físicos do Doppler em ultra-sonografia. **Cienc Rural**, Santa Maria, v.38, n. 3, 2008.

CHEN, Y.H.; KANG, J.H.; LIN, C.C.; WANG, I.T.; KELLER, J.J.; LIN, H.C. Obstructive sleep apnea and the risk of adverse pregnancy outcomes. **Am J Obstet Gynecol**, v.206, p.136 e1- 136 e5, 2012.

CLARK, S.L.; COTTON, D.B.; LEE, W. Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. **Am J Obstet Gynecol,** v.161, p.1439–1442, 1989.

CONNOLLY, C. C.; AGLIONE, L. N.; SMITH, M.S; LACY, D.B; MOORE, M.C. Pregnancy impairs the counterregulatory response to insulin-induced hypoglycemia in the dog. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 287, p. 480–488, 2004.

CONTRERAS, G.; GUTIÉRREZ, M.; BEROÍZA, T. Ventilatory drive and respiratory muscle function in pregnancy. **Am Rev Respir Dis**, v.144, p. 837–841, 1991.

COSTA, A.G.; MAUAD, F.; SPARA, P.; GADELHA, E.B.; SANTANA, N.P.V. Fetal hemodynamics evaluated by doppler velocimetry in the second half of pregnancy. **Ultrasound Med Biol**, v. 31, p. 1023-1030, 2005.

COULTER, D. B.; KEITH JR, J. C. Blood pressures obtained by indirect measurement in conscious dogs. **J Am Vet Med Assoc**, v. 184, n. 11, p. 1375-1378, 1984.

CROWE, D.T.; Patient triage. In: SILVERSTEIN, D.C.; HOPPER, K. **Small Animal Critical Care Medicine**. St. Louis: Saunders; 2009, p.5–9.

DEMPSEY, J.; VEASEY, S.; MORGAN, B; O'DONNELL, C. Pathophysiology of sleep apnea. **Physiol Rev**, v. 90, p.47-112, 2010.

DE PAOLA, A. A. V.; BARBOSA, M. M.; GUIMARÃES, J. I. Cardiologia: Livro-texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. SP: Manole, 2012.

DI SALVO, P.; BOCCI, F.; ZELLI, A.; POLISCA, P. Doppler evaluation of maternal and fetal vessels during normal gestation in the bitch. **Res Vet Sci**, v.81, p.382-388, 2006.

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

DUKES, H. H. Fisiologia dos animais domésticos, 12ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. p. 107, 243.

DUVEKOT, J.J.; CHERIEX, E.C.; PIETERS, F.A.A.; MENHEERE, P.P.C. A.; PEETERS, L. L. H. Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vascular tone. **Am J Obstet Gynecol**, v. 169, n. 6, p. 1382–1392, 1993.

DZIECIOLOWSKA-BARAN, E.; TEUL-SWINIARSKA, I.; GAWLIKOWSKA-SROKA, A. Rihinitis as a cause of respiratory disorders during pregnancy. **Adv Exp Med Biol**, v. 755, p. 213–220, 2013.

FALL, T.; JOHANSSON, K. S.; JEBERTGET, A.; BERGSTROM, A.; HEDHAMMAR, A.; Gestational diabetes mellitus in 13 dogs. **J Vet Intern Med,** v. 22, n. 6, p. 1296-1300, 2008.

FELICIANO, M.A.R.; MUZZI, L.A.L.; LEITE, C.A.L.; JUNQUEIRA, M.A. Two-dimensional conventional, high resolution two-dimensional and three-dimensional ultrasonography in the evaluation of pregnant bitch. **Braz J Vet Res An Sci**, v. 59, n. 5, p. 1333-1337, 2007.

FELICIANO, M.A.R.; MACIEL, G.S.; COUTINHO, L.N.; ALMEIDA, V.T.; USCATEGUI, R. R.; VICENTE, W.R.R. Gestational Echo Biometry in Brachycephalic Pregnant Bitches. **Ci Anim Bras***,* v. 16, n. 3, 419–427, 2015.

FIGUEIREDO, T.C.F.; POLETTO, D.; SOUSA, V.R.F.; MENDONÇA, A. J.; ALMEIDA A.B.P.F. Concentração sérica de glicose, colesterol, triglicerídeos e frutosamina em cadelas gestantes. **Acta Vet Bras***,* v. 10, n. 2, p. 182-185, 2016.

FRANCISCO, R.P.V; ZUGAIB, M. Doppler ultrasound velocimetry for fetal surveillance: critical analysis. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 30, p. 163-166, 2008.

FREITAS, L.A.; MOTA, G.L.; SILVA, H.V.R.; CARVALHO, C.F.; SILVA, L.D.M. Can maternal-fetal hemodynamics influence prenatal development in dogs? **Anim Reprod Sci**, v. 172, p. 83-93, 2016.

FUTEMA, F. Avaliação pré anestésica. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, p. 59-63, 2002.

GAIDO, S.R. A gestação e a anestesia. In: ENCONTRO DE ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA, 3, Araçatuba. Anais. Araçatuba: **Colégio Brasileiro de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária**, p.10-16, 1997.

GINTHER, O.J.; UTT, M.D. Doppler ultrasound in equine reproduction: principles, techniques and potential. **J Equine Vet Sci**, v. 24, n. 12, p. 516–526, 2004.

GINTHER, O. J. In: Ultrasonic imaging and animal reproduction: Color-Doppler ultrasonography, book 4. **Equiservices Publishing**, 2007, p. 70-73.

GREENE, S. A. Anesthetic considerations for surgery of the reproductive system. **Semin Vet Med Surg (Small Animal)**, v. 10, p. 2-7, 1995.

HAMEED, A.B.; SKLANSKY, M.S. Pregnancy: Maternal and Fetal Heart Disease. **Curr Probl Cardiol**, v. 32, n. 8, p. 419 – 494, 2007.

HENDRICKS, J.C.; PETROF, B.J.; PANCKERI, K.; PACK, A.I. Upper airway dilating muscle hyperactivity during non-rapid eye movement sleep in English bulldogs. **Am Rev Resp Dis**, v. 148, p. 185–194, 1993.

HILL, C.C.; PICKINPAUGH, J. Physiologic Changes in Pregnancy. **Surg Clin North Ame**, v. 88, n. 2, p. 391–401, 2008.

HOAREAU, G.L.; JOURDAN, G.; MELLEMA, M.; VERWAERDE, P. Evaluation of arterial blood gases and arterial blood pressures in brachycephalic dogs**. J Vet Intern Med**, v. 26, n. 4, p.897-904, 2012.

IQBAL, W.; CIRIELLO, J. Effect of maternal chronic intermittent hypoxia during gestation on offspring growth in the rat. **Am J Obstet Gynecol**, v. 209, n. 6, p. 564.e1-564.e9, 2013.

IZCI-BALSERAK, B. Sleep disordered breathing in pregnancy. **Breathe**, v. 11, n. 4, p. 268-277, 2015.

JERICÓ, M.M.; NETO, J.P.A.; KOGIKA, M.M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, p. 1747-1752, 2014.

JOBIN, V.C.P.; FINARDI, J.C.; MENDES, F.C.C.; WEISS, R.R.; KOZICKI, L.E.; MORAES, R. Uso de exames ultra-sonográficos para determinar a data de parturição em cadelas da raça yorkshire. **Arch Vet Sci,** v. 12, n. 1, p. 63-70, 2007.

JOHNSON, C.A. Glucose homeostasis during canine pregnancy: Insulin resistance, ketosis, and hypoglycemia. **Theriogenology**, v. 70, p. 1418-1423, 2008.

LEE, W. Cardiorespiratory alterations during normal pregnancy. **Crit Care Clin**, v. 7, n. 4, p. 763–75, 1991.

LIM, V.S.; KATZ, A.I.; LINDHEIMER, M.D. Acid-vase regulation in pregnancy. **American J Physiol**, v. 231, p. 1764-1769, 1976.

LOMAURO, A.; ALIVERTI, A. Respiratory physiology of pregnancy. **Breathe**, v. 11, p. 297-301, 2015.

LOUIS, J.M.; AUCKLEY, D.; SOKOL, R.J.; MERCER, B.M. Maternal and neonatal morbidities associated with obstructive sleep apnea complicating pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, v. 202, p. 261 e1- 261 e5, 2010.

LÚCIO, C.F. Influência das condições obstétricas ao nascimento sobre padrões de vitalidade e bioquímica neonatal na espécie canina. **Tese de Mestrado**. Universidade de São Paulo, 2008.

LUVONI, G.C; GRIONI, A. Determination of gestacional age in medium and small size bitches using ultrasonographic fetal measurements. **J Small Anim Pract**. n.41, v.7, p. 292-294, 2000.

MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnica**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

MCAULIFFE, F.; KAMETAS, N.; KRAMPL, E.; ERNSTING, J.; NICOLAIDES, K. Blood gases in pregnancy at sea level and at high altitude. **BJOG**, v. 108, p. 980-985, 2001.

MEOLA, S. D. Brachycephalic airway syndrome. **Topics in Companion Anim Med,** v. 3, p. 91-96, 2013.

MIRANDA, S.A.; DOMINGUES, S.F.S. Conceptus ecobiometry and triplex Doppler ultrasonography of uterine and umbilical arteries for assessment of fetal viability in dogs. **Theriogenology**, v. 74, n.1, p. 608-617, 2010.

NAUTRUP, C.P. Doppler ultrasonography of canine maternal and fetal arteries during normal gestation**. J Reprod Fertil**. v. 112, p. 310-14, 1998.

NORMAN, E.J.; WOLSKY, K. J.; MACKAY, G. A. Pregnancy-related diabetes mellitus in two dogs. **N Z Vet J,** v. 54, p. 360–364, 2006.

OLIVIA, V.N.L.S.; ALBUQUERQUE, V.B. Anestesia na cadela gestante. **Rev Cient Med Vet – Pequenos anim anim estim,** v. 7, n. 20, p. 52-58, 2009.

PAMIDI, S.; PINTO, L. M.; MARC, I.; BENEDETTI, A.; SCHWARTZMAN, K.; KIMOFF, R. J. Maternal sleep-disordered breathing and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and metaanalysis. **AJOG**, v. 210, n.1,p. 52 e1- 52 e14, 2014.

PASCOE, P.J.; MOON, P.F. Periparturient and neonatal anesthesia. **Vet Clin N Am: Small Anim Pract**, v.31, p.315-340, 2001.

PEREIRA, B.S.; PINTO, J.N.; FREIRE, L. M. P.; CAMPELLO, C.C.; DOMINGUES, S.F. S.; SILVA, L.D.M. Study of the development of uteroplacental and fetal feline circulation by triplex Doppler. **Theriogenology**, v. 77, n. 5, p. 989-997, 2011.

PEEBLES, D. Fetal consequences of chronic substrate deprivation. **Semin Fetal Neonatal Med**, v. 9, p. 379-86, 2004.

PHILLIPS, P.J.; JEFFRIES, B. Gestational diabetes. Worth finding and actively treating. **Aust Fam Physician**, v. 35, p.701-703, 2006.

PIEN, G. W.; PACK, A. I.; JACKSON, N. Risk factors for sleep-disordered breathing in pregnancy. **Thorax,** v.69, p. 371–377, 2014.

PLANELLAS, M.; CUENCA, R.; TABAR, M. D. Clinical assessment and C-reactive protein (CRP), haptoglobin (Hp), and cardiac troponin I (cTnI) values of brachycephalic

dogs with upper airway obstruction before and after surgery. **Can J Vet Res**, v. 79, n. 1, p. 58-63, 2015.

PROBST, C.W.; WEBB, A.I. Postural influence on systemic blood pressure, gas exchange, and acid/base status in the term-pregnant bitch during general anesthesia. **Am J Vet Res**, v. 44, p. 1963-1965, 1983.

ROBERTSON, S.A.; MOON, P.F. Anesthetic management for cesarean section in bitches. **Vet Med**, v. 9, p. 675-696, 2003.

ROEDLER, F.S.; POHL, S.; OECHTERING, G.U. How does severe brachycephaly affect dog's lives? Results of a structured preoperative owner questionnaire. **Vet J**, v. 198, p. 606-610, 2013.

SILVA, L.D.M.; BARBOSA, C.C.; PEREIRA, B.S. O uso da ultrassonografi a Doppler na reprodução de cadelas e gatas. **Rev Bras Reprod Anim**, v. 35, p. 198-201, 2011.

SJOSTEDT, M. D. S. Acid-base balance of arterial blood during pregnancy, at delivery, and in the puerperium. **Am J Obst Gynec**, v. 84, n. 6, 1962.

SKERMAN, J.H.; BIRNBACH, D.J.; SWAYSE, C.R. Effects of anesthesia on maternal/fetal circulation. **Semin Anesth**, v.10, p. 235-246, 1991.

TEIXEIRA, M.J.; SOUZA, D.M.B.; MELO, K.C.M.; WISCHRAL, A. Estimativa da data do parto em cadelas rottweiler através da biometria fetal realizada por ultrassonografia. **Cienc Anim Bras**, v. 10, n. 3, p.853-861, 2009.

THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. Anaesthesia for special patients: cesarean section patients. In: **Lumb & Jones' Veterinary Anaesthesia**. 3.ed. Philadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, p.818- 828, 1996.

TURAN, S.; ABERDEEN, G. W.; THONPSON, L. P. Chronic hypoxia alters maternal uterine e getal hemodynamics in the term pregnant guinea pig. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 313, p. 330-339, 2017.

VACHON-MARCEAU, C.; DEMERS, D.; MARKEY, S.; OKUN, N.; GIRARD, M.; KINGDOM, J.; BUJOLD, E. First-trimester placental thickness and the risck of preeclampsia or SGA. **Placenta**, v. 57, p. 123-128, 2017.

WHITE, D.P. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 172, p. 1363–1370, 2005.

WYKES, P.M. Brachycephalic airway obstructive syndrome. **Probl Vet Med**, v. 3, p. 188-197, 1991.

Anexos

11. ANEXOS

Anexo A.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Projeto de Pesquisa - Avaliação de parâmetros respiratórios e hemodinâmicos durante a gestação em cadelas de conformação braquiocefálica

Questionário - Triagem Cadelas

Canil/Tutor:_____
Nome do animal:_____
Raça:_____Idade: _____
Peso:_____ Escore Corporal:_____

Frequência de passeios/ Atividades: ( ) 1 vez ao dia ( ) 1 vez por semana ( )1 vez a cada 15 dias ( ) Criados soltos ( ) Outros_____

Cansaço fácil: ( ) Sim ( ) Não

Dificuldade respiratória/ Respiração Ofegante: ( ) Sim ( ) Não

Desmaios: ( )Sim ( ) Não
_____
_____
_____

Presença de ronco: ( ) Sim ( ) Não

Persistência do ruído: ( ) Apenas durante o sono ( ) Durante o dia ( ) Dia inteiro ( )Outros_____

Tosse: ( ) Sim ( ) Não
Frequência: ( ) Durante o dia ( ) Durante a noite ( ) Diversas vezes em um dia

Respiração de boca aberta: ( ) Sempre ( ) Apenas em dias muito quentes ou atividade intensa. ( ) Outros_____

Anexo B.

Variáveis	0	1	2
Coloração de Mucosa	Rósea	Pálida	Cianótica
Presença de Ronco	Ausente	1-2	3-4
Esforço Respiratório	Ausente	Regular	Regular+Ruído
Tosse	Ausente	1-2	3-4
Cansaço + Respiração Boca Aberta	Ausente	Apenas em dias quentes ou atividade intensa	Sempre

Anexo C.

Valores de probabilidade para o efeito dos Tempos (Gestação inicial, Gestação Médio, Gestação Final, Anestro), Porte (Pequeno vs. Médio), Grupo (Braquiocefálico vs. Não Braquiocefálico) e sua interação para as variáveis experimentais maternas e fetais. São Paulo, 2018.

	Tempo	Porte	Grupo	Tempo X Porte	Tempo X Grupo	Grupo X Porte	Tempo X Grupo X Porte
AUMEDT	**<,0001**	0,39	**0,001**	0,87	0,70	0,09	0,79
AUMPI	0,57	0,82	0,92	0,79	0,99	0,18	0,77
AUMPS	0,24	0,29	**0,001**	0,95	0,08	0,07	0,52
AUMRI	**<,0001**	0,84	0,69	0,76	0,72	0,74	0,65
AUMSD	**<,0001**	0,94	0,71	0,54	0,67	0,88	0,81
AUMTAMAX	0,62	0,32	**0,001**	0,84	0,93	**0,02**	0,59
AUTED	**0,0002**	0,15	0,53	0,43	0,41	0,29	0,49
AUTPI	**<,0001**	**0,04**	**0,01**	0,12	0,20	0,14	0,24
AUTPS	0,16	0,56	0,59	0,49	0,72	0,72	0,92
AUTRI	**0,0002**	0,09	**0,03**	0,35	0,34	0,31	0,44
AUTSD	**<,0001**	**0,01**	**0,02**	**0,03**	0,16	0,08	0,17
AUTTAMAX	**0,0008**	0,30	0,61	0,54	0,40	0,29	0,52
BE	0,17	0,85	**0,001**	0,87	0.25	0,30	0,67
HCO_3	0,11	0,98	**0,003**	0,96	0,20	0,48	0,66
CF	**<,0001**	0,60	**0,02**	0,45	0,83	0,37	0,93

	Tempo	Porte	Grupo	Tempo X Porte	Tempo X Grupo	Grupo X Porte	Tempo X Grupo X Porte
FC	0,71	0,45	**0,0006**	0,12	0,22	0,70	0,06
FR	0,12	0,11	**0,04**	0,80	0,34	0,57	0,98
GLIC	0,21	0,21	**0,01**	0,25	**0,05**	0,24	0,77
HIDRATACAO	0,07	0,12	0,12	0,07	0,07	0,12	0,07
MUCOSA	**0,03**	0,91	**0,02**	0,64	0,95	0,91	0,78
OXIM	0,33	0,50	**0,02**	0,82	0,34	0,36	0,50
TEMP	0,43	0,38	0,75	0,86	0,34	0,87	0,77
TPC	**0,04**	0,91	0,16	0,72	0,09	0,12	0,64
DA	**<,0001**	0,42	0,22	0,51	0,89	0,49	0,52
DBP	**<,0001**	0,87	0,83	0,57	0,28	0,88	0,62
DT	**<,0001**	0,58	0,64	0,80	0,60	0,66	0,73
EP	**<,0001**	0,19	0,02	0,91	0,10	**0,005**	0,23
LACTT	0,88	0,94	0,10	0,86	0,73	0,07	0,85
PAD	0,89	0,43	0,55	0,67	0,91	0,80	0,61
PAM	0,76	0,28	0,21	0,50	0,89	0,81	0,24
PAS	0,56	0,31	0,28	0,76	0,55	0,29	0,73
$PaCO_2$	**0,01**	0,42	0,20	0,76	0,14	0,91	0,27
PH	0,79	0,58	0,70	0,74	0,51	0,76	0,27
PaO_2	0,51	0,86	0,06	0,21	0,77	0,37	0,58
ESCORE	**0,0002**	0,51	.	0,94	.	.	.
SO_2	0,24	0,69	**0,02**	0,39	0,68	0,66	0,84

	Tempo	Porte	Grupo	Tempo X Porte	Tempo X Grupo	Grupo X Porte	Tempo X Grupo X Porte
TCO_2	0,12	0,88	**0,003**	0,94	0,08	0,37	0,51
UC	**<,0001**	0,39	**0,05**	0,67	0,74	0,55	0,70
VELL	.	0,63	0,90	.	.	0,91	.
VEVD	.	0,59	0,51	.	.	0.75	.
VP	**<,0001**	1.00	0,005	0,42	0,64	0,14	0,07

AUMPI – Índice de pulsatilidade da artéria umbilical; AUMPS – Pico de velocidade sistólica da artéria umbilical; AUMRI – índice de resistividade da artéria umbilical; AUMSD – Relação sístole/diástole da artéria umbilical; AUMTAMAX- Média das velocidades máximas em um ciclo cardíaco na artéria umbilical; ; AUTED – Velocidade diastólica final da artéria uterina; AUTPI – Índice de pulsatilidade da artéria uterina; AUTPS – Velocidade do pico sistólico da artéria uterina; AUTRI – índice de resistividade da artéria uterina; AUTSD – Relação sístole/diástole da artéria uterina; AUTTAMAX – TAMAX da artéria uterina; BE- Base excess; HCO_3 – Bicarbonato; CF – Comprimento do fêmur; FC – Frequência cardíaca; FR – Frequência respiratória; GLIC – Glicemia; OXIM – Oximetria; Temp – Temperatura; TPC– Tempo de preenchimento capilar ; DA – diâmetro abdominal; DBP- diâmetro biparietal; DT- Diâmetro do torax ; EP – Espessura de placenta; LACTT – Lactato; PAD- Pressão arterial diastólica; PAM – Pressão artéria média; PAS – Pressão arterial sistólica; PaCO2 – Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial; PaO_2 – Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; Escore – escore de gravidade em cães braquiocefalicos; SO_2 – Saturação de oxigênio arterial; TCO_2 – Concentração total de CO_2; UC – Comprimento do úmero; VELL – medida latero-lateral da vesícula embrionária; VEVD – Medida ventro-dorsal da vesícula embrionária; VP – vascularização da placenta.