



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS**  
**DEPARTAMENTO DE ZOOTECNIA**  
**CURSO DE ZOOTECNIA**

**WILSON FERNANDES DE OLIVEIRA JUNIOR**

**FATORES GENÉTICOS NA SÍNDROME BRAQUICEFÁLICA CANINA**

**FORTALEZA**

**2022**

WILSON FERNANDES DE OLIVEIRA JUNIOR

FATORES GENÉTICOS NA SÍNDROME BRAQUICEFÁLICA CANINA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Zootecnia do Departamento de Zootecnia da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos necessários a obtenção do título de Bacharel em Zootecnia.

Orientador: Prof. Dr.  
Luciano Pinheiro da Silva

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

O52f Oliveira Junior, Wilson Fernandes de.  
Fatores genéticos na síndrome braquicefálica canina / Wilson Fernandes de Oliveira Junior. – 2022.  
29 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências Agrárias, Curso de Zootecnia, Fortaleza, 2022.

Orientação: Prof. Dr. Luciano Pinheiro da Silva.

1. Braquicefalia. 2. Cães. 3. Genética. I. Título.

CDD 636.08

---

**WILSON FERNANDES DE OLIVEIRA JUNIOR**

**FATORES GENÉTICOS NA SÍNDROME BRAQUICEFÁLICA CANINA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Zootecnia do Departamento de Zootecnia da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos necessários a obtenção do título de Bacharel em Zootecnia.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Pinheiro da Silva

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. Dr. Luciano Pinheiro da Silva (Orientador)**  
**Universidade Federal do Ceará (UFC)**

---

**Prof. Dra. Carla Renata Figueiredo Gadelha**  
**Universidade Federal do Ceará (UFC)**

---

**Msc. Wasline Terlizzie Rocha Lopes Borges (UFC)**  
**Universidade Federal do Ceará (UFC)**

A Deus.

A Nossa Senhora.

A minha avó Herondina que  
tanto me amou e quis que eu estivesse  
em uma universidade.

## RESUMO

A síndrome braquicefálica é definida como o conjunto de más-formações congênitas associadas ao alargamento do crânio e diminuição do focinho em cães. A principal causa desta síndrome é a seleção fenotípica feita para obtenção de cães de focinho curto, inicialmente para caça e luta e mais recentemente para atender a um objetivo estético associado a padrões de raças modernas. Este trabalho teve como objetivo apresentar uma revisão sobre as principais características associadas à síndrome braquicefálica, doenças que acometem os animais sindrômicos e apresentar o estado da arte da pesquisa genética na área. Doenças como a estenose das narinas, palato mole alongado, hipoplasia traqueal, eversão dos sacos laríngeos, colapso da laringe/traqueia são comuns a cães braquicefálicos e estão associados a dificuldade respiratória e de termorregulação nesses animais. Apesar da síndrome ter origem complexa, com influência significativa do ambiente e grande número de genes envolvidos, estudos de associação genômica tem localizado genes de efeitos principais associados à morfogênese dos tecidos envolvidos e passíveis de seleção para reduzir a intensidade do fenótipo. Espera-se que em um futuro próximo sejam adotadas medidas associadas à seleção de animais que reduzam a incidência de doenças associadas à síndrome braquicefálica, melhorando a saúde e o bem-estar dos animais.

Palavras-chave: Braquicefalia. Cães. Genética.

## **ABSTRACT**

Brachycephalic syndrome is a set of congenital malformations associated with skull enlargement and shortened snouts in dogs. The main cause of this syndrome is the phenotypic selection made aiming at short-snouted dogs, initially for hunting and fighting and more recently to meet an aesthetic objective associated with modern breed standards. This study aimed to present a review of the main traits associated with brachycephalic syndrome, and diseases that affect syndromic animals and to present the state of the art of genetic research in this area. Diseases such as stenosis of the nostrils, elongated soft palate, tracheal hypoplasia, eversion of the laryngeal sacs, and collapse of the larynx/trachea are common in brachycephalic dogs and are associated with respiratory and thermoregulation difficulties in these animals. Although the syndrome has a complex origin, with significant influence from the environment and a large number of genes involved, genomic association studies have located genes with main effects associated with the morphogenesis of the tissues involved and susceptible to selection to reduce the intensity of the phenotype. It is expected that soon measures associated with the selection of animals will be adopted that reduce the incidence of diseases associated with brachycephalic syndrome, improving the health and welfare of animals.

Keywords: Brachycephaly. Dogs. Genetics.

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>8</b>
<b>2 FORMAÇÃO DAS RAÇAS BRAQUICEFÁLICAS.....</b>	<b>9</b>
<b>3 DOENÇAS QUE ACOMETEM CÃES BRAQUICEFÁLICOS.....</b>	<b>10</b>
<b>3.1 ESTENOSE DAS NARINAS.....</b>	<b>11</b>
<b>3.2 PALATO MOLE ALONGADO.....</b>	<b>12</b>
<b>3.3 HIPOPLASIA TRAQUEAL.....</b>	<b>13</b>
<b>3.4 EVERSÃO DOS SÁCULOS LARÍNGEOS.....</b>	<b>14</b>
<b>3.5 COLAPSO DE LARINGE.....</b>	<b>14</b>
<b>4 MÉTODO PARA ESTUDO GENÉTICO.....</b>	<b>15</b>
<b>4.1 MODELO DE COPO.....</b>	<b>16</b>
<b>5 GENES QUE INFLUENCIAM A BRAQUICEFALIA CANINA.....</b>	<b>17</b>
<b>5.1. GENE DE LIGAÇÃO CÁLCIO MODULAR RELACIONADO A PROTEÍNA SPARC - SMOC2.....</b>	<b>18</b>
<b>5.2 PROTEÍNA MORFOGÊNICA ÓSSEA - BPM3.....</b>	<b>19</b>
<b>5.3 FATOR DE CRESCIMENTO DE FIBROBLASTOS 4 - FGF4.....</b>	<b>21</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>23</b>



## 1 INTRODUÇÃO

Os cães de raças braquicefálicas, estão cada vez mais populares no Brasil, sendo que raças como Spitz Alemão Anão - Pomerânia, Buldogue Francês, Shih Tzu, Pug e Rottweiler tiveram grande crescimento no número de registros junto a Confederação Brasileira de Cinofilia (CBKC). Destaca-se a raça Spitz Alemão Anão - Pomerânia que, entre 2017 a 2020, teve 75.048 exemplares registrados segundo relatório geral de registros feito pela CBKC, seguido pelas raças Buldogue Francês e Shih Tzu, com 74098 e 44630, respectivamente.

A síndrome do braquicefálico tem por definição, uma má formação física congênita (LILJA-MAULA, *et al.*, 2017), através da diminuição e alargamento do crânio, (DUPRÉ & HEIDENREICH, 2016) diminuição do focinho e consequentemente dos ossos implícitos (BANNASCH *et al.*, 2010).

Acredita-se que as raças braquicefálicas foram selecionadas para a luta, devido ao pensamento de que o formato de sua cabeça influenciava em uma mandíbula mais forte e, consequentemente, uma mordida mais forte. (BANNASCH *et al.*, 2010). Sua perpetuação ocorreu pelo uso da inseminação artificial e cesariana, que facilitaram o parto desses animais, por sua vez, sua sobrevivência resultando em seleções fenotípicas cada vez mais extrema (PACKER, 2012; BANNASCH *et al.*, 2010).

A influência humana, por meio da domesticação e da seleção artificial, mudou amplamente a influência da seleção natural na forma e função dos cães domésticos, resultando em mudanças genéticas. Até agora, as modificações nos genes como a Proteína Morfogênica Óssea 3 (BMP3), Fator de crescimento de fibroblastos 4 (FGF4) e gene de ligação de cálcio modular relacionado a SPARC (SMOC2) estão adjuntos à forma alterada do crânio, causando braquicefalia canina (BOYKO *et al.* 2010; SCHOENEBECK *et al.* 2012; MARCHANT *et al.* 2017).

O fenótipo da braquicefalia é caracterizado por um focinho encurtado, uma cabeça larga com olhos bem espaçados e é muitas vezes considerado como "face plana", devido ao crescimento alterado dos ossos basisfenoide e basioccipital no crânio (PACKER *et al.* 2015). No entanto, um dos problemas mais óbvios relacionados à conformação da braquicefalia é a Síndrome das Vias Aéreas Obstrutivas Braquicefálicas (BOAS), que afeta predominantemente cães braquicefálicos

Consequentemente, BOAS é uma síndrome respiratória congênita em que os tecidos moles bloqueiam as vias aéreas dos cães durante a respiração (PACKER *et al.* 2015). A BOAS é caracterizada por anormalidades anatômicas congênitas, como palato mole alongado, traqueia hipoplásica, narinas estreitas e distorção dos tecidos moles da faringe que causa resistência ao fluxo de ar e respiração restrita (FAWCETT *et al.* 2019). A respiração para cães braquicefálicos é mais difícil, pois é necessário produzir uma pressão negativa mais alta para lidar com a resistência do fluxo de ar (KOCH *et al.* 2003).

Os sinais clínicos de BOAS incluem sons respiratórios ruidosos, como estridor (respiração ofegante) e estertor inspiratório (ronco), engasgos, vômitos, regurgitação, síncope (desmaios), dispneia (falta de ar) e intolerância ao exercício (RIECKS *et al.* 2007). Além de que a respiração afetada pode levar a um aumento da sensibilidade ao calor e diminuição da capacidade de termorregulação (DAVIS *et al.* 2017), o que pode levar a um colapso quando o cachorro está excitado ou com calor (KOCH *et al.* 2003). Este trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão sobre as principais características associadas à síndrome braquicefálica, doenças que acometem os animais sindrômicos e apresentar o estado da arte da pesquisa genética na área.

## **2 FORMAÇÃO DAS RAÇAS BRAQUICEFÁLICAS**

O cão evoluiu através de um relacionamento benéfico com os seres humanos, compartilhando fontes de alimento e espaço vital. As raças de cães modernas são o resultado de pelo menos dois gargalos genéticos. Um gargalo sendo o evento de domesticação e o segundo gargalo se dá através do homem determinando a seleção intensiva para criar raças (LINDBLAD-TOH *et al.* 2005). Os cães foram criados seletivamente para atender às necessidades humanas, como caça, pastoreio, obediência, guarda, resgate e companheirismo. Esta seleção gerou um grande número de raças de cães, exibindo grande variedade de comportamento, tamanho, formato da cabeça, cor da pelagem e textura da pelagem (LINDBLAD-TOH *et al.* 2005; SCHOENEBECK & OSTRANDER, 2013).

A forma do crânio pode ser dividida em três categorias, uma cabeça curta que é tecnicamente chamada de "braquicefálica" (por exemplo, Pug e Bulldog Francês), uma cabeça longa que é tecnicamente chamada de "dolicocefálica" (por exemplo,

sighthounds e collies) e no meio como um intermediário é a forma denominada “mesocefálico” ou “mesaticefálico” (por exemplo, Beagle) (EVANS & MILLER, 2013).

Nas raças braquicefálicas as alterações anatômicas estão presentes principalmente, no crânio. Essas raças possuem um crânio curto, sendo maior na largura quando comparado ao comprimento (HOFMANN-APOLLO, 2009). As modificações do crânio não só diminuíram os calibres das cavidades nasais, como também provoca uma diminuição patológica da cavidade oral (HARVEY, 1982).

Cães braquicefálicos têm se tornado cada vez mais populares como animais de companhia (Hussein, Sullivan & Penderis 2012, Meola 2013). A seleção de cães com o formato do crânio mais achatado leva a uma aparência infantilizada do animal, garantindo, assim, maior aceitação dos proprietários. Porém, torna-se um fator de risco para a ocorrência da síndrome respiratória do cão braquicefálico (Packer et al., 2015). A seleção de cães de raça ocasionou em uma ascensão dos cães braquicefálicos, o que causou a decréscimo da estrutura óssea de um órgão para menos de um terço do seu tamanho normal, gerando implicações importantes na fisiopatologia desses animais (SUMMERS *et al.*, 2010).

As alterações anatômicas do crânio dos cães braquicefálicos se iniciam no desenvolvimento pós-natal, quando ocorre a condrodisplasia do seu eixo longitudinal (eixo occipito-frontal), sem alteração no desenvolvimento de tecidos moles. Segue-se, então, o desenvolvimento de anormalidades primárias envolvendo o sistema respiratório superior, unicamente ou combinadas, como a estenose de narinas, palato mole alongado e hipoplasia traqueal (MEOLA, 2013). Essa afecção é de origem genética e normalmente é diagnosticada em animais braquicefálicos jovens, a qual faz parte da Síndrome Respiratória do Braquicefálico (HARVEY; FINK, 1982).

### **3 DOENÇAS QUE ACOMETEM CÃES BRAQUICEFÁLICOS.**

Os cães de raça são escolhidos para atingir atributos estéticos definidos por padrões raciais, porém, os distúrbios relacionados com a sua conformação são variados (SUMMERS et al., 2010). A braquicefálica representa um fenótipo que é, com facilidade, reconhecido devido as perceptíveis variações morfológicas (VAYSSE, *et al.*, 2011). Nos cães habituais, as vias aéreas superiores correspondem por 50 a 70% da resistência aérea total, porém nos cães

braquicefálicos essa porcentagem é mais elevada por conta as alterações congênicas (TILLEY & SMITH, 2015).

O crânio de um cão braquicefálico é significativamente mais curto, mas os tecidos moles da cabeça não são proporcionalmente reduzidos como o crânio. Isso é problemático, pois o tamanho reduzido do crânio conterá muito tecido mole, o que deixa pouco espaço para a passagem do ar (HARVEY, 1989). Em uma análise de fator de risco realizada por Njikam *et al.* (2009) averiguou-se que os cães braquicefálicos tinham 38 vezes mais oportunidade de ter BOAS, em comparação com os cães que não possuem braquicefalia.

### **3.1 ESTENOSE DAS NARINAS**

É apresentada como irregularidades anatômicas de origem congênita das cartilagens que arranjam a narina, por conta de um estreitamento que limita a passagem de ar para dentro da cavidade nasal, ocasionando um maior esforço para inspirar, fazendo com que o animal a desenvolva anormalidades secundárias (FOSSUM, 2015).

Nas narinas dos braquicéfalos, em sua maioria, as cartilagens nasais dorsolaterais das asas laterais das narinas são muito proeminentes e se encontram adjacentes ao septo nasal (Figura 1). Por esse motivo, não existe uma abertura nasal ampla e as suas dimensões parecem limitar a mobilidade, dificultando assim a sua abdução, o que leva à obstrução tanto na entrada como na saída do ar. Já em cães saudáveis, a asa nasal é bastante móvel e permite, durante a inspiração, que esta estrutura seja retraída favorecendo o fluxo de ar pelo nariz (NICKEL *et al.*, 1995).

Figura 1 – Estenose de narina em cão braquicefálico



Fonte: Autor, 2022

A insuficiência respiratória causada pelas narinas estenóticas gera pressão negativa pelo aumento da força na inspiração, contrário à resistência (KOCH et al., 2003). Com essa pressão negativa os tecidos moles são subvertidos para dentro do lúmen e tornam-se hiperplásicos (KEATS, 2012a). Uma característica típica e prontamente observável das narinas estenóticas é o aperto do orifício nasal que fica comprimido a uma pequena fenda, visível do exterior (OECHTERING, 2010).

### **3.2 PALATO MOLE ALONGADO**

Em concordância com Leal (2016), o palato mole é o músculo cuja função é afastar a orofaringe da nasofaringe, sendo situado caudalmente ao palato duro e estendendo até a ponta da epiglote.

O palato mole é restrito por uma mucosa respiratória na superfície dorsal e na superfície ventral por uma mucosa oral. A região ventral é feita de glândulas salivares, aglomeradas. O músculo palatino está disposto no sentido longitudinal, que é responsável pelo encurtamento do palato (DYCE et al., 2004).

Em cães braquicefálicos, o palato mole pode ser prolongado, o que faz com que o tecido se estenda além da borda da epiglote e provoque a obstrução da rima glótica, prejudicando a respiração e por conta da vibração do tecido pela passagem do ar, geraria um edema na faringe (VADILLO, 2007).

Este prolongamento pode ser constatado em animais jovens, contudo, é avaliado como um problema pouco diagnosticado na prática (HENDRICKS et al.,

1987). O prolongamento do palato mole é encontrado em 62% dos cães braquicéfalos e, esta observação, contribui quer para o aumento da resistência à passagem do ar, quer para o aumento do ruído inspiratório (FASANELLA et al., 2010).

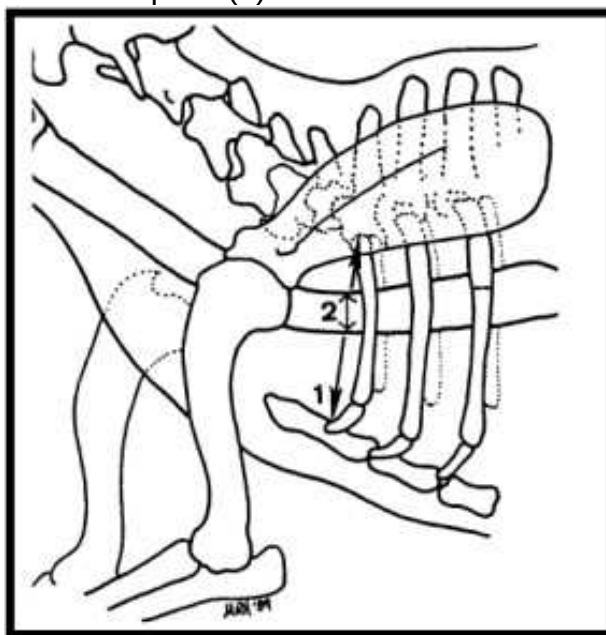
### 3.3 HIPOPLASIA TRAQUEAL

Hipoplasia de traqueia é consiste num intenso estreitamento do diâmetro da traqueia, onde os anéis cartilagosos são pequenos e austeros. Por conta disso, ocorre um esforço respiratório maior, durante a passagem de ar na respiração (COYNE; FINGLAND, 1992).

Essa modificação está de acordo com a embriogênese anormal e não à redução craniana ao longo dos anos (KOCH *et al.*, 2003). Em um estudo feito por Fasanella *et al.* (2010), a hipoplasia traqueal abrangeu 39% dos cães braquicefálicos diagnosticados a partir de radiografias torácicas. Os cães mais afetados são os das raças bulldog e boston terrier e do sexo masculino (COYNE; FINGLAND, 1992).

Essa anormalidade é definida através da dimensão entre o diâmetro da traqueia e diâmetro da entrada do tórax (Figura 2), sendo essa proporção em cães não braquicefálicos é de 0,2 e em cães braquicefálicos é 0,16 (SILVA, 2019).

Figura 2 - Localização da mensuração utilizada para realizar o cálculo da proporção do diâmetro da traqueia (2) e do diâmetro da entrada do tórax (1).



Fonte: Coyne e Fingland (1992).

A hipoplasia de traqueia é uma condição que não possui cirurgia como forma de correção, portanto o seu tratamento é o manejo da redução de peso e a modificação do estilo de vida do paciente (LODATO & HEDLUND, 2012).

### **3.4 EVERSÃO DOS SÁCULOS LARÍNGEOS**

Essa alteração está relacionada a cronicidade da síndrome por outras anomalias primárias não tratadas, sendo incomum aparecerem sozinhas, e caso não haja intervenção, os sinais continuam progredindo até iniciar o colapso de laringe, sendo este o estágio mais grave da doença (FOSSUM, 2015). De acordo com Fossum (2015) a diminuição da passagem de ar provocado pela eversão dos sacos laríngeos ocorre devido à pressão negativa suscitada ao realizar esforço inspiratório excessivo e crônico, fazendo com que os sacos laríngeos possuam edemas devido a inflamação motivada pelo turbilhonamento de ar gerado.

A eversão de sacos laríngeos é visualizada como uma estrutura localizada cranialmente às cordas vocais e ventrolateral ao lúmen da laringe, podendo ocorrer de forma uni ou bilateral. É caracterizada como estrutura brilhante, esbranquiçada, convexa capaz de reduzir a passagem de ar, e caso não tratada, progredir para colapso laríngeo (BOFAN, IONAȘCU e ȘONEA, 2015).

### **3.5 COLAPSO DE LARINGE**

O colapso laríngeo é a medida mais grave da Síndrome das vias aéreas braquicefálicas motivada pela cronicidade das modificações primárias acompanhadas ao aumento de pressão negativa intraluminal, provocando uma velocidade de ar maior, fazendo com que cresça uma inflamação crônica, originando hipertrofia dos tecidos por edema, lassidão e degeneração cartilaginosa, derivando em perda de rigidez cartilaginosa, amainando ainda mais o espaço da rima glótica. Essa avaria de rigidez da cartilagem aritenoide, consente o deslocamento das cartilagens laríngeas em direção ao lúmen (FOSSUM 2015; CARLOS, 2021).

O colapso ocorrer em três graus, sendo o grau I (leve) que é a eversão dos sacos laríngeos para o lúmen glótico, grau II (moderado) avaria de rigidez dos processos cuneiformes das cartilagens aritenoides, com deslocamento medial e grau III (grave) o colapso dos processos corniculados das cartilagens aritenoide (avaria do arco dorsal da rima glótica). Quando se desloca medialmente interrompendo o

fluxo de ar, ocasiona a obstrução e colapso da laringe. (SILVA *et al.*, 2019; CARLOS, 2021).

#### 4 MÉTODO PARA ESTUDO GENÉTICO

Características qualitativas são aquelas controladas por um ou poucos genes, afetando características de efeito conhecido, apresentando ausência de efeito ambiental. Os fenótipos, nestes casos, podem ser compreendidos em conjuntos ou grupos, apresentando classificação direta, como por exemplo: cor da pelagem, musculatura normal ou dupla, falta ou presença de chifres.

Características quantitativas ou poligênicas são aquelas governadas por múltiplos genes, sendo que cada gene apresenta segregação conforme as “Leis de Mendel”. Por isso, seus fenótipos não são facilmente distintos, geralmente atuando de forma contínua, comumente comportando-se como uma distribuição normal. Além desta propriedade, as características quantitativas também são influenciadas por fatores ambientais.

A Síndrome Braquicefálica Canina provavelmente apresenta herança quantitativa, pois não existe um determinismo genético direto e a intensidade do fenótipo é afetada por efeitos ambientais.

Diferentemente da genética qualitativa, que podem ser analisados por contagem ou proporções, na genética quantitativa, depende-se de análise de populações usando métodos estatísticos. A estimativa desses parâmetros genéticos, como variâncias genéticas e ambientais, depende da associação entre os fenótipos e as relações de parentesco (pedigree) com um número grande de animais. Mackay (2001), afirma que a maioria das características econômicas importantes em animais domésticos é quantitativa e embora influenciada por muitos genes, não são igualmente influenciados por todos eles, ou seja, alguns terão efeitos maiores e outros menores. A associação entre marcadores que estão segregando e valores fenotípicos da característica de interesse sugerem que um gene controlando algum componente desta característica está localizado próximo a estes marcadores (LIU,1998).

Estudos de associação genômica ampla (Genome-wide association study – GWAS) surgiram como uma ferramenta eficaz para identificar regiões cromossômicas associadas a variações fenotípicas (CHUNG E CHANOCK, 2011). Loci de características quantitativas (Quantitative trait loci - QTLs) já foram



detectados para diversas características herdáveis em cães, como, por exemplo, condrodisplasia (Parker *et al.*, 2009), variações de caudas e orelhas (Vaysse *et al.*, 2011), braquicefalia (Bannasch *et al.*, 2010), diferenças de pelagens (Cadieu *et al.*, 2009), características reprodutivas (Inanç *et al.*, 2018), entre diversos outros (Hayward *et al.*, 2016; Machiela e Chanock, 2014).

#### **4.1 MODELO DE COPO**

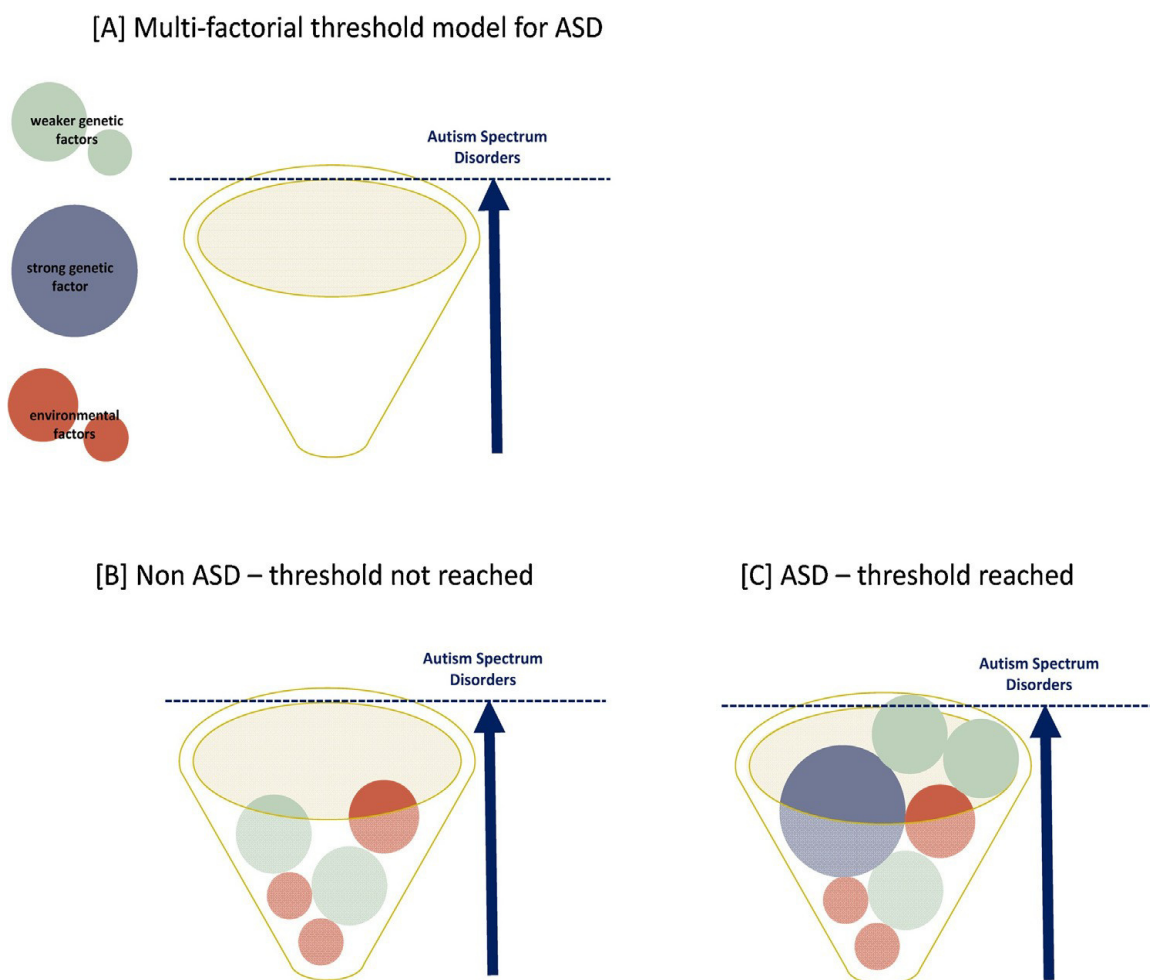
Adaptado do modelo de jarra, o modelo copo enfatiza um impacto diferente das variantes genéticas. Algumas dessas variantes genéticas são altamente penetrantes, o que significa que conferem um risco muito alto de desenvolver alguma doença, já outras variantes conferem o risco de alguma doença, contudo podem não ser suficientes para causar por conta própria. Os fatores de risco ambientais também têm vários graus de influência (possivelmente afetando as mesmas vias genéticas), porém geralmente são considerados menos significativos do que os fatores genéticos (TORDJMAN *et al.*, 2014). Similar ao modelo de jarra, um indivíduo desenvolverá alguma doença, se o copo estiver cheio de fatores de risco suficientes para atingir um limite crítico

Ao contrário do modelo de jarra, o tempo não é enfatizado no modelo de copo. Sabendo que fatores de risco genéticos e ambientais podem impactar o desenvolvimento pré-natal, perinatal e/ou pós-natal (TORDJMAN *et al.*, 2014).

Além disso, o limite crítico pode ser ocasionado por fatores ambientais, juntos com os riscos genéticos, que aumentam ou podem diminuir os fatores de riscos suficientes para atingir o limite crítico ou não, de um indivíduo. Caso o limite crítico seja atingido, possivelmente o indivíduo terá seu diagnóstico positivo.

Este modelo de copo também pode ser usado para ajudar a explicar por que uma variante genética que se acredita contribuir para um diagnóstico de um indivíduo também pode ser encontrada em membros da família sem alguma doença. O modelo do copo pode ser usado para ilustrar a base genética compartilhada, onde uma variante predispõe a vários distúrbios e o fenótipo que se manifesta em um determinado indivíduo dependendo da interação com outros fatores de risco, como os fatores de risco ambiental, como o estresse por calor, por exemplo (Figura 3). Conceitualmente, cada modelo de copo é tratado de forma independente, no entanto, ainda não tem conhecimento se essas condições são realmente independentes (copos individuais) ou interação de alguma forma ainda indefinida.

Figura 3 - Modelo de copo para [A] cada indivíduo tem um copo de risco com bolas representando fatores de risco que contribuem para Transtorno do Espectro Autista - TEA com graus variáveis de impacto. Em [B] Copo de risco não atinge o limiar de alguns fatores de risco, mas não o suficiente para desenvolver TEA. Em [C] Copo de risco atingindo o limiar de TEA fatores de risco suficientes para desenvolver TEA.



Fonte: Adaptado de: Hoang et al., 2018

## 5 GENES QUE INFLUENCIAM A BRAQUICEFALIA CANINA

Cada animal pode apresentar estas patologias de forma isolada ou combinada e em diversos graus (FASANELLA et al., 2010; FONFARA et al., 2011; OECHTERING, 2010; RIECKS et al., 2007; TILLEY & SMITH, 2015). As anormalidades geralmente restringem a respiração do animal e podem resultar em asfixia e colapso durante excitação ou em situações de aquecimento devido ao clima

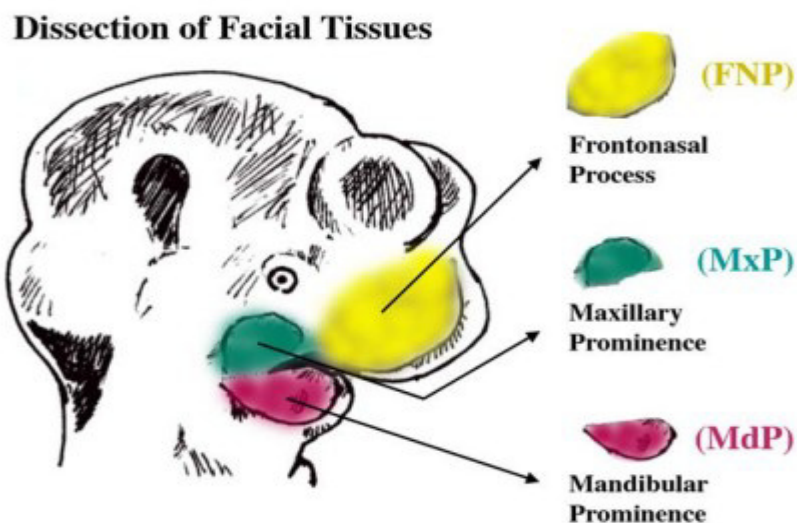
ou atividade física (CARVALHO et al., 2010; DANIEL et al., 2003; Fasanella et al., 2010; OECHTERING, 2012; TILLEY & SMITH, 2015).

Estudos revelaram loci de características quantitativas (QLT) nos cromossomos familiares caninos (CFA) 1, 5, 18, 26, 32 e no cromossomo X, afiliado ao comprimento do crânio em cães (BOYKO et al. 2010; MARCHANT et al. 2017). Atualmente, as mutações nos genes Proteína Morfogênica Óssea 3 (BMP3), Fator de crescimento de fibroblastos 4 (FGF4) e gene de ligação de cálcio modular relacionado a SPARC (SMOC2) estão ligados à forma alterada do crânio, causando braquicefalia canina e os demais problemas relacionados a ela. (BOYKO et al.2010; SCHOENEBECK et al. 2012; MARCHANT et al. 2017).

### **5.1. GENE DE LIGAÇÃO CÁLCIO MODULAR RELACIONADO A PROTEÍNA SPARC - SMOC2**

O SMOC2 é um de dois genes homólogos, onde SMOC1 e SMOC2, ambos componentes da família de proteínas ácidas e ricas em cisteínas (SPARC), também conhecida como BM-40. As proteínas SPARC são expressas em níveis elevados durante o desenvolvimento embrionário, porém, no tecido adulto ambas as proteínas SPARC estão presentes em tecidos de restauração ou remodelação devido a processos como cicatrização de feridas ou doenças. (BORNSTEIN, 2009). Feng et al. (2009) examinaram a expressão gênica durante o desenvolvimento das proeminências faciais de camundongos (Figura 4). Expressão gênica no desenvolvimento de proeminências faciais em embriões de camundongos foram investigados entre os dias embrionários 10.5 e 12.5 e verificou-se que vários genes são expressos durante o desenvolvimento, sendo um deles SMOC2, expresso em níveis variáveis em amostras da área maxilar, mandibular e frontonasal (FENG et al. 2009).

Figura 4 - Representação gráfica da cabeça de camundongo embrionário ilustrando os tecidos faciais coletados para análise.



Fonte: Feng et al. (2009)

Em cães braquicefálicos, Marchant et al. (2017), detectou um elemento nuclear longo intercalado (LINE-1), dentro do gene *SMOC2*, no qual o estudo sugere que a inserção do LINE-1 explica 36% da variação da face curta exposta nos cães braquicefálicos do estudo. Os retrotransposons elementos nuclear intercalados longo-1 (LINE-1) são elementos transponíveis (ET) repetitivos que são amplamente distribuídos no genoma (GRAHAM; BOISSINOT, 2006), sendo, responsáveis pela amplificação de elementos intercalados curtos (SINES) e pseudogenes (DEWANNIEUX; ESNAULT; HEIDMANN, 2003; ESNAULT; MAESTRE; HEIDMANN, 2000).

Ao estudar embriões de galinha, Marchant et al. (2017), verificou que o gene *SMOC2* é expresso de forma proeminente nas arcadas faríngeas. O que demonstra que os defeitos craniofaciais investigados, indicam que genes *SMOC* codificam proteínas que possuem um papel importante e funcional no desenvolvimento do esqueleto facial.

## 5.2 PROTEÍNA MORFOGÊNICA ÓSSEA - *BPM3*

*BMP* é a sigla da língua inglesa para *Bone Morphogenetic Proteins*, exibido primeiramente por Marshall Urist em 1960 (Urist 1965). As proteínas morfogênicas ósseas (*BMPs*), são fatores de crescimento multifuncionais, integrantes da superfamília do fator transformador de crescimento  $\beta$  ( $TGF\beta$ ). A via do  $TGF\beta$  desempenha um papel importante nas redes de sinalização que controlam

o desenvolvimento ósseo, restauração tecidual, crescimento celular, diferenciação celular e propagação celular em metazoários.

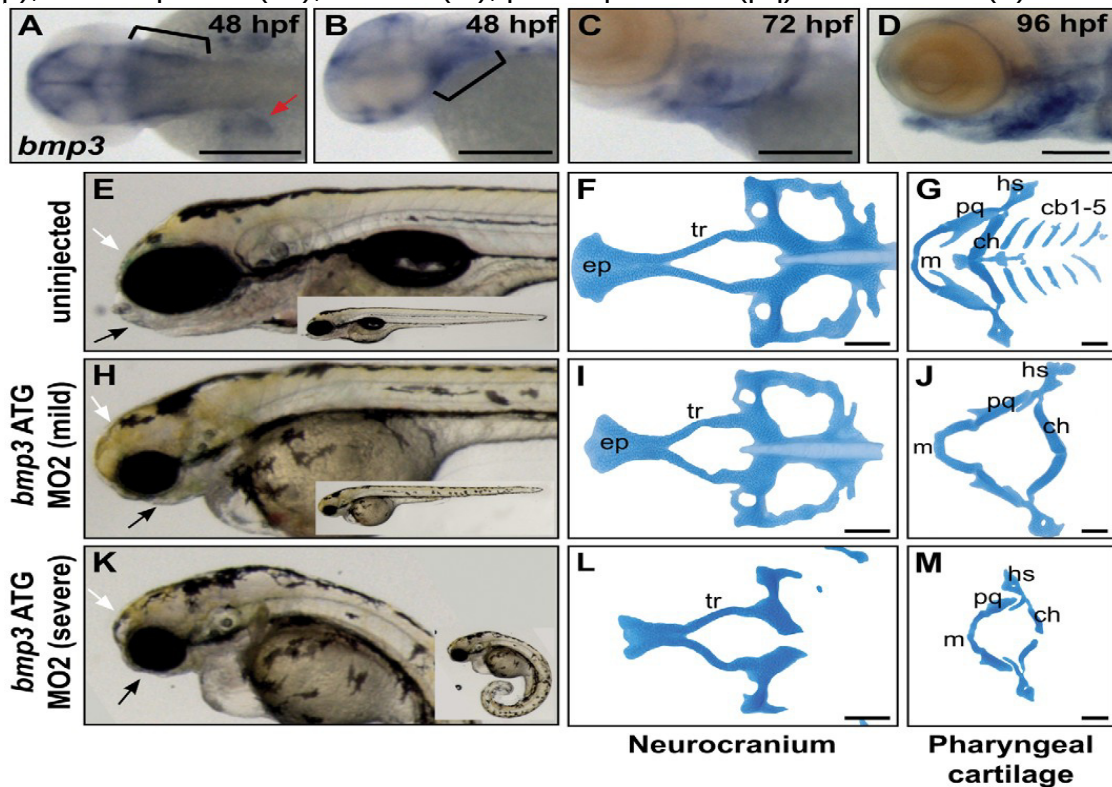
A família TGF $\beta$  pode ser dividida em várias subfamílias, incluindo famílias de proteínas, como TGF- $\beta$ , BMPs, ativina e fatores de diferenciação de crescimento (GDF). O TGF $\beta$  dá início a sinalização por meio de interações específicas com receptores na superfície das células alvo (MASSAGUÉ et al. 2000).

O estudo de Schoenebeck et al. (2012), testou a função do gene BMP3 usando peixe-zebra como modelo com base na similaridade de peptídeos e sintonia, ou seja, preservação da ordem linear de genes ao longo dos segmentos cromossômicos, com o cromossomo familiar canino CFA32, que é 96,4% idêntico dentro da proteína madura e 60,5% no total. O BMP3 foi identificado no cromossomo 5 do peixe-zebra e a expressão de mRNA do BMP3 foi considerada altamente dinâmica, aparecendo pela primeira vez na meia-somitogênese, ou seja, formação de somitos e expressa em toda a cabeça, cérebro, ventrículos e somitos posteriores. 48 horas depois da fertilização, a expressão do gene BMP3, foi encontrada nas nadadeiras peitorais, região do arco faríngeo, coração e estruturas da mandíbula, respectivamente. (Figura 5A, 5B, 5C, 5D). Portanto, a expressão inicial do gene BMP3 na estrutura cranial, indicou para o BMP3 um papel no desenvolvimento craniofacial.

Para testar formalmente a hipótese, Schoenebeck et al. (2012), realizaram *knock-out* da atividade endógena de BMP3 por meio de uma injeção de oligonucleotídeos mofolino antisense, (MO) de bloqueio de tradução. Os embriões injetados com MO, portanto, comprovaram deficiências severas no desenvolvimento da mandíbula (Figura 5E, 5H, 5K). A coloração com azul alciano mostrou que houve a perda ou hipoplasia de diversos elementos cartilagosos que formam o viscerocrânio e o neurocrânio (Figura 5F, 5G, 5I, 5J, 5L, 5M). Esses resultados indicam que o *Bmp3* é necessário para o desenvolvimento craniofacial do peixe-zebra, e indicam que o papel do *Bmp3* no desenvolvimento craniofacial é antigo.

Figura 5 - O desenvolvimento cranioesquelético do peixe-zebra requer a função *Bmp3*. (A–H) RNA de montagem completa no local hibridização de *bmp3* expressão em estágios de 48 horas pós-fertilização (A, B), 72 horas pós-fertilização (C) e 96 horas pós-fertilização (D). Anterior à esquerda. (A) Vista dorsal, (B–D) vista lateral. Arcos faríngeos indicados por colchetes, nadadeiras peitorais por pontas de seta vermelhas. Montagens inteiras (E, H, K) e corantes de cartilagem azul alciano (F, G, I, J, L, M) de 96 embriões horas pós-fertilização de

embriões não injetados (E–G) e injetados com morfolino (h–j, fenótipo leve, n = 72/177; k–m, fenótipo grave, n = 83/177). A gravidade fenotípica é distinguida pelo enrolamento da cauda (compare as inserções). A perda de estruturas da mandíbula (setas pretas) e protuberâncias frontais (pontas de seta brancas) é aparente em ambas as classes de morfantes. A cartilagem é severamente dismórfica, hipoplásica ou ausente após o knockdown de Bmp3. As abreviaturas correspondem às cartilagens ceratobranquial (cb), ceratohial (ch), placa eitimoidal (ep), hiossimplética (hs), Meckel (m), palatoquadrado (pq) e trabéculas (tr).



Fonte: Schoenebeck et al. (2012)

### 5.3 FATOR DE CRESCIMENTO DE FIBROBLASTOS 4 - FGF4

Os FGFs compõem uma grande família de fatores de crescimento (22 membros), cuja função envolve o estímulo a diversos processos celulares incluindo a quimiotaxia, a migração, a diferenciação, desenvolvimento e sobrevivência celular e a angiogênese (ITOH, 2007; ORNITZ & ITOH, 2001). A característica comum a todos os FGFs é que eles são estruturalmente relacionados e comumente induzem suas respostas biológicas se ligando e ativando receptores de alta afinidade para FGFs (FGFRs) (BOTTCHEER & NIEHRS, 2005).

Ao investigar a expressão de RNA em camundongos, Niswander e Martin (1992) descobriram que a expressão do FGF-4 é significativa durante o desenvolvimento embrionário inicial. No início da gastrulação, o FGF-4 foi manifestado na linha primitiva, onde a endoderme e mesoderme definitivos são

formados. Depois do estabelecimento das três camadas germinativas, o FGF-4 mRNA foi detectado em unidades de arco branquial, miótomo de somito e na crista ectodérmica apical onde os botões dos membros se desenvolvem. A expressão também foi achada no botão do dente, indicando que FGF-4 tem múltiplas funções durante o desenvolvimento do embrião.

Boulet et al., (2004) estudou os FGF8 e FGF4 em embriões de camundongos e descobriu que os camundongos sem FGF4 na crista ectodérmica apical tinha membros normais. No FGF8 mutantes, o desenvolvimento do membro foi gravemente afetado, faltando alguns elementos do esqueleto do membro. Ao criar mutantes sem ambos FGF4 e FGF8 na crista ectoderme apical do membro anterior, o membro anterior não se desenvolve, devido ao fato do mesênquima do membro não sobreviver na carência de ambos os FGFs. Ao inativar FGF4 e FGF8 em ambos os membros anteriores e posteriores, todos os membros não se crescem. Foi recomendado, então, que o FGF8 é necessário para manutenção ou iniciação de hedgehog Sonic (Shh), que é uma proteína da família dos sinalizadores, e essa FGF4, parcialmente pode compensar a perda de FGF8 no desenvolvimento do membro distal (Boulet et al. 2004).

Acredita-se que os FGFs também estejam envolvidos no desenvolvimento do folículo piloso. Pois, Salmon Hillbertz et al. (2007) descobriram que raças de cães com sulcos, como Rhodesian Ridgeback e Thai Ridgeback, são heterozigotos ou homozigotos para uma grande duplicação. A duplicação que se pensa ser uma mutação causadora da crista incluía genes como FGF3, FGF4, FGF19, ORAOV1 e a extremidade 3' de CCND1, que codifica para a ciclina D1.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo genético de fenótipos associados à síndrome braquicefálica tem evoluído muito nos últimos anos e a constante inovação tende a minimizar os impactos na saúde e bem-estar dos cães. A redução dos custos de genotipagem e a fenotipagem feita através de inteligência artificial trazem perspectivas de ampliação dos estudos em número de animais e diversidade de raças envolvidas para além do que se aplica hoje, uma parceria junto a criadores, pesquisadores e as sociedades de registro genealógico para evitar a acasalamentos endogâmicos, evitar seleção intensa para fenótipos braquicefálicos e tentar eliminar variantes genéticas deletérias devem ser ações feitas para atingir populações com maior equilíbrio entre padrão racial, saúde e bem-estar animal.



## REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

BANNASCH, Danika et al. Localization of canine brachycephaly using an across breed mapping approach. **PloS one**, v. 5, n. 3, p. e9632, 2010.

BEZERRA, Hugo Paes et al. Alterações anatômicas primárias das vias respiratórias em cães braquicefálicos: revisão de literatura. 2018.

BOFAN, Andreea-Bianca; IONASCU, I.; ŞONEA, Alexandru. Brachycephalic airway syndrome in dogs. **Scientific Works. Series C, Veterinary Medicine**, v. 61, n. 1, p. 103-112, 2015.

BORNSTEIN, Paul; SAGE, E. Helene. Matricellular proteins: extracellular modulators of cell function. **Current opinion in cell biology**, v. 14, n. 5, p. 608-616, 2002.

BOTTCHER, Ralph T.; NIEHRS, Christof. Fibroblast growth factor signaling during early vertebrate development. **Endocrine reviews**, v. 26, n. 1, p. 63-77, 2005.

BOULET, Anne M. et al. The roles of Fgf4 and Fgf8 in limb bud initiation and outgrowth. **Developmental biology**, v. 273, n. 2, p. 361-372, 2004.

BOYKO, Adam R. et al. A simple genetic architecture underlies morphological variation in dogs. **PLoS biology**, v. 8, n. 8, p. e1000451, 2010.

CADIEU, Edouard et al. Coat variation in the domestic dog is governed by variants in three genes. **science**, v. 326, n. 5949, p. 150-153, 2009.

CARLOS, Ana Catarina Sousa da Silva. **Prevalência de turbinados aberrantes e desvio do septo nasal em Bouledogues Franceses**. 2021. Dissertação de Mestrado. Universidade de Évora.

CBKC - Confederação Brasileira de Cinofilia. 2017. Relatório anual de atividades cinófilas. Disponível em: <<https://cbkc.org/cbkc/estatisticas/2017>. Acesso em: 25 jan. 2022.

CBKC - Confederação Brasileira de Cinofilia. 2018. Relatório anual de atividades cinófilas. Disponível em: <<https://cbkc.org/cbkc/estatisticas/2018>. Acesso em: 25 jan. 2022.

CBKC - Confederação Brasileira de Cinofilia. 2019. Relatório anual de atividades cinófilas. Disponível em: <<https://cbkc.org/cbkc/estatisticas/2019>. Acesso em: 25 jan. 2022.

CBKC - Confederação Brasileira de Cinofilia. 2020. Relatório anual de atividades cinófilas. Disponível em: <<https://cbkc.org/cbkc/estatisticas/2020>. Acesso em: 25 jan. 2022.

CHUNG, Charles C.; CHANOCK, Stephen J. Current status of genome-wide association studies in cancer. **Human genetics**, v. 130, n. 1, p. 59-78, 2011.

COYNE, Bonnie E.; FINGLAND, Roger B. Hypoplasia of the trachea in dogs: 103 cases (1974-1990). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 201, n. 5, p. 768-772, 1992.

DAVIS, Michael S.; CUMMINGS, Sabrina L.; PAYTON, Mark E. Effect of brachycephaly and body condition score on respiratory thermoregulation of healthy dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 251, n. 10, p. 1160-1165, 2017.

DE CARVALHO, Amarílis Dias et al. Síndrome braquicefálica–estenose de narinas em cão. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 38, n. 1, p. 69-72, 2010.

DEWANNIEUX, Marie; ESNAULT, Cécile; HEIDMANN, Thierry. LINE-mediated retrotransposition of marked Alu sequences. **Nature genetics**, v. 35, n. 1, p. 41-48, 2003.

DYCE, Keith M. **Tratado de anatomia veterinária**. Elsevier Brasil, 2004.

DUPRÉ, Gilles; HEIDENREICH, Dorothee. Brachycephalic syndrome. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 46, n. 4, p. 691-707, 2016.

EGUREN SILVA, Juan Martín. Síndrome del perro braquicefálico: actualización en su fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. 2019.

ESNAULT, Cécile; MAESTRE, Joël; HEIDMANN, Thierry. Human LINE retrotransposons generate processed pseudogenes. **Nature genetics**, v. 24, n. 4, p. 363-367, 2000.

EVANS, Howard E.; DE LAHUNTA, Alexander. **Miller's anatomy of the dog-E-Book**. Elsevier health sciences, 2013.

FASANELLA, Frank J. et al. Brachycephalic airway obstructive syndrome in dogs: 90 cases (1991–2008). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 237, n. 9, p. 1048-1051, 2010.

FAWCETT, Anne et al. Consequences and management of canine brachycephaly in veterinary practice: perspectives from Australian veterinarians and veterinary specialists. **Animals**, v. 9, n. 1, p. 3, 2018.

FONFARA, Sonja et al. Underlying diseases in dogs referred to a veterinary teaching hospital because of dyspnea: 229 cases (2003–2007). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 239, n. 9, p. 1219-1224, 2011.

FENG, Weiguo et al. Spatial and temporal analysis of gene expression during growth and fusion of the mouse facial prominences. **PloS one**, v. 4, n. 12, p. e8066, 2009.

FOSSUM, Theresa Welch. **Cirurgia de pequenos animais**. Elsevier Brasil, 2015.

GRAHAM, Todd; BOISSINOT, Stephane. The genomic distribution of L1 elements: the role of insertion bias and natural selection. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, v. 2006, 2006.

HARVEY, C. E. Upper airway obstruction surgery. 1. Stenotic nares surgery in brachycephalic dogs. **Journal-American Animal Hospital Association (USA)**, 1982.

HARVEY, Colin E.; FINK, Eugene A. Tracheal diameter: analysis of radiographic measurements in brachycephalic and nonbrachycephalic dogs. **Journal American Animal Hospital Association**, 1982.

HARVEY, Colin E. Inherited and congenital airway conditions. **Journal of small animal practice**, v. 30, n. 3, p. 184-187, 1989.

HAYWARD, Jessica J. et al. Complex disease and phenotype mapping in the domestic dog. **Nature communications**, v. 7, n. 1, p. 1-11, 2016.

HENDRICKS, J. C. et al. The English bulldog: a natural model of sleep-disordered breathing. **Journal of Applied physiology**, v. 63, n. 4, p. 1344-1350, 1987.

HOANG, Ny; CYTRYNBAUM, Cheryl; SCHERER, Stephen W. Communicating complex genomic information: A counselling approach derived from research experience with Autism Spectrum Disorder. **Patient education and counseling**, v. 101, n. 2, p. 352-361, 2018.

HOFMANN-APPOLLO, F. et al. Comparison of skull shape in brachycephalic and mesaticephalic dogs using three-dimensional morphometric techniques. **Comparison of skull shape in brachycephalic and mesaticephalic dogs using three-dimensional morphometric techniques.**, 2009.

HUSSEIN, Aseel K.; SULLIVAN, Martin; PENDERIS, Jacques. Effect of brachycephalic, mesaticephalic, and dolichocephalic head conformations on olfactory bulb angle and orientation in dogs as determined by use of in vivo magnetic resonance imaging. **American journal of veterinary research**, v. 73, n. 7, p. 946-951, 2012.

İNANÇ, Muhammed Enes et al. Genomewide association of male reproductive traits in Aksaray Malakli dogs. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 53, n. 6, p. 1555-1562, 2018.

ITOH, Nobuyuki. The Fgf families in humans, mice, and zebrafish: their evolutionary processes and roles in development, metabolism, and disease. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 30, n. 10, p. 1819-1825, 2007.

KOCH, Daniel A. et al. Brachycephalic syndrome in dogs. **COMPENDIUM ON CONTINUING EDUCATION FOR THE PRACTISING VETERINARIAN-NORTH AMERICAN EDITION-**, v. 25, n. 1, p. 48-55, 2003.

LEAL, Leonardo Martins et al. Prolongamento de palato mole em cães.

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

LINDBLAD-TOH, Kerstin et al. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. **Nature**, v. 438, n. 7069, p. 803-819, 2005.

LIU, Ben Hui. **Statistical genomics: linkage, mapping, and QTL analysis**. CRC press, 2017.

LODATO, Dena L. et al. Brachycephalic airway syndrome: management. **Compend Contin Educ Vet**, v. 34, n. 8, p. E4, 2012.

MARCHANT, Thomas W. et al. Canine brachycephaly is associated with a retrotransposon-mediated missplicing of SMOC2. **Current Biology**, v. 27, n. 11, p. 1573-1584. e6, 2017.

MACHIELA, Mitchell J.; CHANOCK, Stephen J. GWAS is going to the dogs. **Genome biology**, v. 15, n. 3, p. 1-4, 2014.

MACKAY, Trudy FC. Quantitative trait loci in Drosophila. **Nature reviews genetics**, v. 2, n. 1, p. 11-20, 2001.

MASSAGUÉ, Joan; BLAIN, Stacy W.; LO, Roger S. TGF $\beta$  signaling in growth control, cancer, and heritable disorders. **Cell**, v. 103, n. 2, p. 295-309, 2000.

NICKEL, R. et al. Knochen der Beck-englidmaBe. **Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. 5th ed. Berlin und Hamburg: Verlag Paul Parey**, p. 83-89, 1984.

NJIKAM NSANGOU, Ibrahim et al. The influence of phylogenic origin on the occurrence of brachycephalic airway obstruction syndrome in a large retrospective study. **International journal of applied research in veterinary medicine**, v. 7, n. 3, 2009.

OECHTERING, Gerhard et al. Brachycephalic syndrome-new information on an old congenital disease. **Veterinary focus**, v. 20, n. 2, p. 2-9, 2010.

ORNITZ, David M.; ITOH, Nobuyuki. Fibroblast growth factors. **Genome biology**, v. 2, n. 3, p. 1-12, 2001.

PARKER, Heidi G. et al. An expressed fgf4 retrogene is associated with breed-defining chondrodysplasia in domestic dogs. **Science**, v. 325, n. 5943, p. 995-998, 2009.

PACKER, Rowena MA; TIVERS, Michael S. Strategies for the management and prevention of conformation-related respiratory disorders in brachycephalic dogs. **Veterinary Medicine: Research and Reports**, v. 6, p. 219, 2015.

PACKER, Rowena MA et al. Impact of facial conformation on canine health: brachycephalic obstructive airway syndrome. **PloS one**, v. 10, n. 10, p. e0137496, 2015.

RIECKS, Todd W.; BIRCHARD, Stephen J.; STEPHENS, Julie A. Surgical correction of brachycephalic syndrome in dogs: 62 cases (1991–2004). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 230, n. 9, p. 1324-1328, 2007.

ROSA, A. do N. et al. Melhoramento genético aplicado em gado de corte: Programa Geneplus-Embrapa. 2013.

SALMON HILLBERTZ, Nicolette HC et al. Duplication of FGF3, FGF4, FGF19 and ORAOV1 causes hair ridge and predisposition to dermoid sinus in Ridgeback dogs. **Nature genetics**, v. 39, n. 11, p. 1318-1320, 2007.

SCHOENEBECK, Jeffrey J. et al. Variation of BMP3 contributes to dog breed skull diversity. **PLoS genetics**, v. 8, n. 8, p. e1002849, 2012.

SCHOENEBECK, Jeffrey J.; OSTRANDER, Elaine A. The genetics of canine skull shape variation. **Genetics**, v. 193, n. 2, p. 317-325, 2013.

SILVA, Paloma Helena et al. ANORMALIDADES ANATÔMICAS DAS VIAS RESPIRATÓRIAS DO BRAQUICÉFALO E SUAS PRINCIPAIS TÉCNICAS DE CORREÇÃO CIRÚRGICA. **ENCICLOPÉDIA BIOSFERA**, v. 16, n. 29, 2019.

SUMMERS, Jennifer F. et al. Inherited defects in pedigree dogs. Part 2: Disorders that are not related to breed standards. **The Veterinary Journal**, v. 183, n. 1, p. 39-45, 2010.

TILLEY, Larry P.; SMITH JR, Francis WK (Ed.). **Blackwell's five-minute Veterinary consult: canine and feline**. John Wiley & Sons, 2015.

TORDJMAN, Sylvie et al. Gene× Environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. **Frontiers in psychiatry**, v. 5, p. 53, 2014.

URIST, Marshall R. Bone: formation by autoinduction. **Science**, v. 150, n. 3698, p. 893-899, 1965.

VADILLO, A. C. Síndrome braquicefálica e paralisia laríngea em cães.

**Enfermidades Respiratórias em Pequenos Animais. Interbook, São Caetano do Sul, SP**, p. 93-98, 2007.

VAYSSE, Amaury et al. Identification of genomic regions associated with phenotypic variation between dog breeds using selection mapping. **PLoS genetics**, v. 7, n. 10, p. e1002316, 2011.