

ESCOLA DE VETERINÁRIA - UFMG

Patrícia de Castro Duarte

OBSTRUÇÃO RECORRENTE DAS VIAS AÉREAS (ORVA):  
REVISÃO DE LITERATURA

BELO HORIZONTE

2014

Patrícia de Castro Duarte

OBSTRUÇÃO RECORRENTE DAS VIAS AÉREAS (ORVA):  
REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Universidade Federal de  
Minas Gerais como requisito parcial do  
Programa de Residência Integrada em  
Medicina Veterinária da Escola de  
Veterinária.

Área de Concentração: Clínica Médica de  
Equinos

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Renata de Pino  
Albuquerque Maranhão

BELO HORIZONTE  
ESCOLA DE VETERINÁRIA - UFMG

2014

D812o Duarte, Patrícia de Castro, 1990-  
Obstrução recorrente das vias aéreas (ORVA): revisão de literatura / Patrícia de Castro Duarte. – 2014.  
27 p. : il.

Orientadora: Renata de Pino Albuquerque Maranhão

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial do Programa de Residência Integrada em Medicina Veterinária da Escola de Veterinária.

Área de concentração: Clínica Médica de Equinos.

Inclui bibliografia

1. Equino – Doenças. 2. Pulmões – Doenças obstrutivas. 3. Asma. I. Maranhão, Renata de Pino Albuquerque. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária. III. Título.

CDD – 636.108 96

Monografia defendida e aprovada em 12 de dezembro de 2014, pela comissão examinadora:



Profª. Dra. Renata de Piro Albuquerque Maranhão

(Tutora)



Profª. Dra. Maristela Silveira Palhares



Dra. Priscila Fantini

## AGRADECIMENTOS

À minha família, que me proporciona sempre suporte emocional e material em todas as minhas escolhas. Sem vocês eu não conseguiria! Deus me abençoou com companheiros de jornada diferentes, mas complementares: pai, mãe, Marília e César.

À professora Renata Maranhão, minha orientadora e amiga. Em dois anos me ajudou a crescer profissionalmente mais do que eu poderia esperar! Corrigindo de forma serena, mas firme, até o momento é o melhor exemplo de professor que encontrei e que quero seguir. Muito obrigada!

À minha preceptora, professora Maristela Palhares, que, assim como a professora Renata, me acompanhou nesses dois anos, com paciência e dedicação. A sua personalidade forte e desafiante foi muito importante para meu crescimento pessoal.

À todos os meus professores! Uns marcaram mais que outros, mas todos fizeram parte da minha jornada e cumpriram seu papel de educadores. O enriquecimento técnico e crítico que me ofereceram, e ainda oferecem, me fizeram desejar o meio acadêmico.

Aos veterinários que conheci no caminho e que me incentivaram a me especializar, me deram conselhos e dividiram suas experiências comigo: Renato, André, Leonardo, Renan, Ernane, Paulo César, Lúcio, Priscila Fantini.

Aos meus amigos, que me proporcionam dias mais coloridos, risadas mais alegres e lágrimas menos amargas. Aos antigos que estão longe mas sempre presentes na minha vida, aos novos que conviveram comigo nestes últimos dois anos, aos que eu aprendi a admirar, aos que me deram a mão ainda antes da amizade surgir, aos que se tornaram amigos desde o primeiro momento, ao que foi mais que amigo e deixou muitas boas lembranças, aos que tive a honra de conhecer e logo gostar em um mês de estágio! Cris, Lili, Mari, Caio, Mayara Leal, Lorena, Ju, Iolanda, Mayara Gomes, Brunão, Matheus, Renatinha, Luan, Raphael, Álvaro, Jéssica, Ana Luisa, Jackeline, Cinthya, Karen, Paula Milani, Isabel, Tião, Paula Lopes, Natália, Jerusa, Maurício, Tony J., Douglas, Patrícia.

Aos amigos espirituais, que me guiam, me consolam e não me abandonam mesmo quando minha fé está abalada. Sinto que cada passo dado é pré planejado e por isso sinto mais segurança e conforto, mesmo nas horas difíceis.

Aos animais, que me conquistaram e me conquistam todos os dias com sua inocência, inteligência, fidelidade e felicidade. Quero melhorar a cada dia mais para ser digna da confiança desses seres tão especiais.

Obrigada!



---

## SUMÁRIO

---

LISTA DE ABREVIATURAS.....	8
RESUMO/ABSTRACT.....	9
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	10
2.1 Epidemiologia.....	10
2.2 Etiologia e Fisiopatogenia.....	11
2.3 Diagnóstico.....	13
2.3.1 Anamnese.....	13
2.3.2 Sinais clínicos.....	13
2.3.3 Exames complementares.....	14
2.4 Diagnóstico diferencial.....	16
2.5 Achados <i>post-mortem</i> .....	17
2.6 Tratamento.....	19
2.6.1 Manejo ambiental.....	19
2.6.2 Tratamento medicamentoso.....	19
2.7 Pesquisa.....	23
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	23
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24

---

## LISTA DE FIGURAS

---

Figura 1. Fluxograma diagnóstico para doenças respiratórias.....	18
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DIVA: doença inflamatória das vias aéreas

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

IFN $\gamma$ : interferon- $\gamma$

Ig: imunoglobulina

IL: interleucina

LBA: lavado broncoalveolar

LT: lavado traqueal

MIP: *macrophage inflammatory protein*

ORVA: obstrução recorrente das vias aéreas

SPAOPD: *summer pastured-associated obstructive pulmonary disease*

Th2: *T-helper 2*

## **RESUMO**

A obstrução recorrente das vias aéreas é uma enfermidade que não tem cura e causa transtornos devido às limitações atléticas, ao desconforto respiratório e lesões pulmonares que podem causar nos equinos acometidos. A fisiopatogenia da doença ainda não está completamente esclarecida e o tratamento tem como objetivo reduzir a inflamação das vias aéreas e proporcionar maior conforto respiratório. Para tal, recorre-se ao uso de medicamentos, principalmente broncodilatadores e corticóides, e à retirada do animal do ambiente que provoca as crises, reduzindo-se a exposição aos prováveis alérgenos envolvidos: mofo, poeira ou alimento particulado. Este trabalho faz uma breve revisão de literatura do que se sabe sobre a ORVA, inclusive quanto às perspectivas das pesquisas atuais.

Palavras-chave: equinos, asma, pulmonar, tosse, inflamação.

## **ABSTRACT**

The recurrent airway obstruction (RAO) is a disease that has no cure and causes many disorders due athletic limitations, respiratory distress and pulmonary lesions that may cause in affected horses. The disease's pathophysiology is not fully known and the treatment aims to reduce airway inflammation and provide greater comfort. The therapy consists in drugs, specially bronchodilators and corticoids, and removing the animal from the environment that causes crises, reducing the exposure to allergens likely involved: mold, dust, particulated food. This paper provides a brief literature review about what is known about RAO, including the current research perspectives.

Key words: equines, asthma, pulmonary, cough, inflammation.

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças respiratórias em equinos são especialmente preocupantes no meio atlético pela queda no seu desempenho. Segundo Robinson (2001), a inflamação crônica das vias aéreas compreende duas enfermidades. A primeira é denominada obstrução recorrente das vias aéreas (ORVA), acomete animais adultos e sua etiologia está relacionada ao contato com aeroalérgenos. A segunda é denominada doença inflamatória das vias aéreas (DIVA), e é caracterizada pela inflamação não séptica das vias aéreas posteriores e acomete animais jovens. Lessa (2003) descreveu o curso assintomático desta última em animais de policiamento do Rio de Janeiro. A terminologia obstrução recorrente das vias aéreas (ORVA) é usada para duas condições pulmonares: a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e a doença pulmonar obstrutiva associada ao pastejo de verão (*summer pastured-associated obstructive pulmonary disease - SPAOPD*) (Bowles *et al.*, 2002 e Cunningham e Dunkel, 2008).

A ORVA é caracterizada como alérgica, que causa tosse, aumento da produção de muco na árvore traqueobrônquica, sons respiratórios anormais, esforço respiratório e intolerância ao exercício (Couëtil e Hinchcliff, 2004). Segundo Robinson *et al.* (1996), trata-se de uma resposta imune tardia a antígenos inalados, especialmente actinomicetos e fungos termofílicos presentes no feno úmido, resultando na liberação de mediadores inflamatórios nos pulmões. Animais estabulados, climas frios e úmidos são fatores especialmente relacionados à enfermidade.

Apesar dos baixos índices de mortalidade, a ORVA torna-se importante por causar a aposentadoria dos animais ou reduzir seu desempenho atlético (Couëtil e Hinchcliff, 2004). Este trabalho faz revisão da ORVA, discutindo sua fisiopatogenia, diagnóstico, tratamento e pesquisas relacionadas a ela.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Epidemiologia

Robinson (2001) relatou que, em média, 20% dos dias de treinamento perdidos por cavalos no Reino Unido são causados por doenças respiratórias. Segundo Bowles *et al.* (2002), a ORVA acomete mais de 50% dos cavalos a nível mundial. Em um levantamento realizado por Dixon *et al.* (1995) no Reino Unido, foi observado que entre 300 animais internados no hospital por queixas pulmonares, 54,8% apresentavam ORVA. No Brasil, um estudo com animais da polícia do Rio de Janeiro detectou 60% dos animais da tropa acometidos por esta enfermidade (Amaral *et al.*, 1999).

Cavalos com idade acima de sete anos são os mais acometidos pela ORVA, não havendo predomínio da doença conforme raça ou sexo (Couëtil e Hinchcliff, 2004). Há registros da doença também em muares (Melo *et al.*, 2007 e Khan *et al.*, 1985) e asininos (Thiemann e Bell, 2001). Provavelmente a causa da baixa ocorrência descrita na literatura para estes animais deve-se ao regime de criação extensivo e a pouca participação das mesmas em atividades equestres (Melo *et al.*, 2007).

A ORVA apresenta características ligadas ao clima, ocorrendo mais em locais úmidos, quando comparados a locais de clima seco. Animais estabulados e ambientes propensos à deposição de mofo estão mais propensos ao aparecimento da doença (Couëtil e Hinchcliff, 2004). Porém, no trabalho de Kutasi *et al.* (2011), a maior ocorrência da ORVA coincidiu com o período de primavera e verão na Hungria. Os autores atribuíram este achado à maior presença de pólen no ambiente, sendo este alérgeno a provável causa do desenvolvimento da enfermidade naquela população. Couëtil e Hinchcliff (2004) designam esta enfermidade como *summer pastured-associated obstructive pulmonary disease* - SPAOPD (doença pulmonar obstrutiva associada ao pastejo de verão), que não pode ser diferenciada da DPOC exceto por ocorrer em animais à pasto durante o verão, diferente da última, relacionada ao estabulamento. Estes autores também relatam que o mesmo animal pode apresentar ambas as enfermidades.

## 2.2 Etiologia e Fisiopatogenia

Muitos estudos sugerem que a etiologia da ORVA está ligada a uma resposta alérgica a partículas vegetais e mofo (Schmallenbach *et al.*, 1998; Eder *et al.*, 2000, Morán *et al.*, 2010). A análise do lavado broncoalveolar e soro de animais acometidos mostra aumento de IgA e IgE em resposta à exposição a estes antígenos consistente com reação de hipersensibilidade do tipo I (Couëtil e Hinchcliff, 2004). Schmallenbach *et al.* (1998) encontraram alterações inflamatórias e imunológicas nos lavados broncoalveolares (LBA) de cavalos ORVA positivos após exposição a antígenos inalados de *Aspergillus fumigatus*, sugerindo a atuação deste agente como desencadeador da resposta alérgica. Eder *et al.* (2000) descreveram aumento significativo de IgE sérico em animais DPOC positivos comparados a animais controles ao serem expostos aos fungos *Aspergillus fumigatus* e *Alternaria alternata*. Outros agentes que crescem com facilidade em locais úmidos, como bactérias e ácaros, também podem ser responsáveis por desencadear respostas de hipersensibilidade pulmonar. A resposta de hipersensibilidade pulmonar em cavalos gerada pelas bactérias *Faenia rectivirgula* (Morán *et al.*, 2010) e *Thermoactinomyces vulgaris* (McGorum *et al.*, 1998 citado por Morán *et al.*, 2006) é descrita na literatura. Os ácaros *Tyrophagus putrescentiae*, *Cheyletus eruditus*, *Acarus farris*, *Ryzoglyphus sp.* foram descritos por Clarke (1987 citado por Morán *et al.*, 2006) como agentes duplamente alergênicos, pois além de seus corpos, suas fezes contém esporos de fungos. Os esporos de fungos são a base da alimentação destes ácaros e são igualmente alergênicos (Clarke e Madelin, 1987 citado por Morán *et al.*, 2006).

A natureza alérgica da doença, como na asma humana, sugere uma base imunológica comum entre essas enfermidades. O modelo da asma humana propõe a atuação de células *T-helper* como fonte das citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, liberadas mediante estímulo de alérgenos inalados (Bowles *et al.*, 2002). A análise do lavado broncoalveolar de equinos mostrou aumento das citocinas IL-4 e IL-5 e redução da expressão do IFN $\gamma$ , condizente com a resposta imune do tipo Th2, responsável pela asma. Em seres humanos, esta resposta estimula a produção de IgE e recruta mastócitos e eosinófilos (Couëtil e Hinchcliff, 2004). Porém, apesar da atuação importante de

eosinófilos nas reações alérgicas, à histologia não foi observado aumento no número de eosinófilos nos pulmões de animais com ORVA (Dubuc e Lavoie, 2014). Na verdade, observou-se a predominância de neutrófilos nas reações inflamatórias da ORVA equina, enquanto na asma ela é eosinofílica, podendo tornar-se neutrofílica em quadros agudos e graves (Couëtil e Hinchcliff, 2004).

A fisiopatogênese da presença intensa de neutrófilos no LBA de cavalos com ORVA ainda não é bem esclarecida. Joubert *et al.* (2011) observaram que, ao contrário do sugerido por outros autores (Laan *et al.*, 2006 e Franchinni *et al.*, 1998), a liberação das citocinas IL-8 e MIP-2 pelos macrófagos não é responsável pelo recrutamento de neutrófilos. A expressão destas citocinas se mostrou igual entre animais acometidos e controles, mas aumentou de forma diretamente proporcional ao desafio ambiental imposto às vias aéreas.

A inalação de endotoxinas tem sido implicada na ORVA equina e na asma humana. Em equinos, a inalação de endotoxinas e outras substâncias causam maior recrutamento de neutrófilos no LBA do que a inalação de poeira. Em seres humanos, a dose e o momento de inalação de endotoxinas modulam a resposta inflamatória das vias aéreas: crianças expostas a elas tem menor chance de desenvolver asma na fase adulta. Assim como na asma humana, há indícios de que haja susceptibilidade genética para o desenvolvimento da ORVA em equinos (Couëtil e Hinchcliff, 2004).

Embora seja conhecida a atuação de certos mediadores inflamatórios na patogênese da ORVA (Kleiber *et al.*, 2005; Franchinni *et al.*, 1998), pouco se sabe sobre o papel de cada um na manifestação de sinais clínicos da doença. A concentração de histamina aumenta dentro de cinco horas no LBA ao se desafiar o animal suscetível com material particulado. Porém, antihistamínicos não causam melhora do quadro clínico. Da mesma forma, produtos da degradação do ácido aracônico estão presentes no LBA e plasma de animais afetados, embora o bloqueio das cicloxigenases não resulte em melhora (Couëtil e Hinchcliff, 2004).

O sistema nervoso autônomo está intimamente envolvido na patogênese da ORVA. Ao se administrar atropina em indivíduos acometidos, observa-se redução da broncoconstrição. Receptores do tipo  $\alpha$ -adrenérgicos apresentam maior sensibilidade e também contribuem para a broncoconstrição. Além disso, a inervação inibitória não-adrenérgica e não-colinérgica (NANC) parece estar ausente nesses animais, resultando em falha no relaxamento da musculatura lisa das vias aéreas. Sugere-se que a falha desta inervação ocorra pela resposta inflamatória local ou que exista uma disfunção autonômica das vias aéreas em animais com ORVA (Rush, 2004).

A inflamação e exsudação bronquiolares, além da própria broncoconstrição durante a expiração, resultam no diâmetro reduzido dos bronquíolos dos animais com ORVA. Isto leva ao colapso precoce da via aérea devido ao aprisionamento de ar nas vias aéreas inferiores. Estes acontecimentos podem culminar em enfisema pulmonar. O fluxo limitado de ar também faz com que o equino tente utilizar sua capacidade pulmonar residual, contraindo a musculatura abdominal para reduzir o volume pulmonar ao fim da expiração (Rush, 2004).

A patogenia da intolerância ao exercício decorrente de ORVA é pouco estudada. Cavalos com sinais clínicos apresentam hipoxemia e hipercapnia em repouso e durante esforço submáximo. Atribui-se estes achados ao esforço respiratório aumentado e redução da expiração por minuto. Paradoxalmente, observa-se consumo de oxigênio e ventilação alveolar estáveis nestes animais por mecanismos compensatórios como redução do espaço morto ventilatório, aumento do débito cardíaco e da concentração de hemoglobina. Estes mecanismos compensatórios não resolvem a intolerância ao exercício devido ao desvio do consumo de oxigênio da musculatura esquelética para os músculos respiratórios e cardíacos. Os músculos respiratórios são responsáveis por consumirem 10-15% do consumo de oxigênio máximo em atletas humanos treinados, enquanto em pacientes humanos com ORVA estes números subiram para mais de 50% (Couëtil e Hinchcliff, 2004).

## **2.3 Diagnóstico**

### **2.3.1 Anamnese**

As queixas são variáveis, incluindo tosse, secreção nasal e intolerância ao exercício. Esta última varia com a severidade do quadro e tipo de esforço ao qual o animal é submetido. Os sinais clínicos aparecem entre poucas horas a alguns dias após estabulamento e reduzem ou desaparecem após alguns dias da mudança ambiental, soltando-se à pasto ou reduzindo-se a umidade, mofo e poeira das cocheiras. No caso da doença pulmonar obstrutiva associada ao pastejo de verão, observa-se a presença dos sinais clínicos durante a primavera e verão, com total remissão após o estabulamento (geralmente no período do inverno), sendo este histórico a única forma de diferenciá-la da DPOC. Os animais acometidos na maioria dos casos têm idade superior a sete anos e podem apresentar períodos alternados de crise e remissão dos sinais clínicos (Couëtil e Hinchcliff, 2004).

### **2.3.2 Sinais Clínicos**

O reconhecimento da ORVA pode ser difícil, uma vez que alguns sinais clínicos podem ser comuns a várias doenças pulmonares. São sinais possíveis: aumento de secreção traqueal e nasal, tosse frequente, intolerância ao exercício, aumento do esforço respiratório e sons respiratórios anormais. Sendo assim, um histórico relatando a piora do quadro após períodos de estabulamento ou pastejo durante o verão é crucial para identificar a doença (Couëtil e Hinchcliff, 2004).

Os sinais clínicos típicos da ORVA incluem aumento do esforço respiratório, caracterizado por dilatação das narinas, extensão do pescoço e cabeça, contração exagerada da musculatura abdominal durante a expiração e excursão torácica exagerada durante a inspiração. Com o passar do tempo, a hipertrofia da musculatura abdominal oblíqua confere o desenho abdominal conhecido como "*heave line*" ou linha da asma. Outros sinais incluem secreção nasal mucopurulenta bilateral, tosse, que pode ocorrer de forma intermitente ou em crises paroxísticas. A auscultação pulmonar alterada

(crepitação e sibilos) pode estar presente ou não ser notada em mais de 50% dos animais ORVA positivos (Couëttil e Hinchcliff, 2004 e Tilley et al., 2012).

Tilley *et al.* (2012) encontraram coeficientes de correlação da doença com tosse, dilatação das narinas e esforço respiratório abdominal, mas não com frequência respiratória, secreção nasal, intolerância ao exercício e auscultação pulmonar.

### 2.3.2 Exames complementares

Os parâmetros laboratoriais séricos e hematológicos de animais com ORVA estão geralmente normais. Em quadros agudos e graves, os animais podem apresentar hiperfibrinogenemia (Couëttil e Hinchcliff, 2004).

Comparando animais doentes e saudáveis, Tilley *et al.* (2012) estudaram a relação entre sinais clínicos, avaliação endoscópica, análise do lavado broncoalveolar (LBA) e radiografias torácicas a fim de sugerir uma forma de avaliação da severidade da doença. Quanto aos exames de imagem, encontraram correlação positiva da doença com a presença de padrão intersticial, radiopacidade bronquial e espessamento da parede traqueal e bronquial. Por outro lado, Couëttil e Hinchcliff (2004) consideraram as radiografias torácicas pouco eficazes na avaliação da doença, devido à baixa relação das alterações radiográficas com os achados histopatológicos e diferença de interpretação das mesmas entre examinadores.

A citologia do LBA é primordial para o diagnóstico final da doença e é preferido ao lavado traqueal (LT) por ser mais representativo da histopatologia pulmonar. Geralmente, é encontrado aumento significativo na proporção de neutrófilos não degenerados, que representam menos de 10% das células encontradas em animais normais e mais de 20% nos acometidos. Bactérias podem ser isoladas, mas não participam da patogênese da doença (Couëttil e Hinchcliff, 2004). No trabalho de Tilley *et al.* (2012) houve correlação positiva entre a presença de muco na análise endoscópica e neutrófilos no LBA. Foi encontrado aumento significativo de eosinófilos nos lavados dos animais com a doença, porém não houve correlação deste achado com qualquer outro parâmetro avaliado, corroborando o observado por outros autores, que não encontraram relação da doença com aumento de eosinófilos no parênquima pulmonar (Dubuc e Lavoie, 2014).

A endoscopia das vias aéreas da maioria dos animais com ORVA mostra aumento da quantidade de muco, eritema e edema traqueobrônquico (Couëttil e Hinchcliff, 2004). O exame pode ser dificultado pela broncoconstrição e inflamação das vias aéreas, além da possibilidade de se estimular o início de uma crise respiratória. Nestes casos, a administração de atropina é recomendada e, caso não haja reversão da broncoconstrição, deve-se considerar como resultado da fibrose causada pelo avanço da doença (Rush, 2004).

A biópsia pulmonar percutânea poderia ser realizada, observando-se lesões histopatológicas características de bronquiolite tal como descrito na seção *Achados post*

*mortem* desta revisão. Mas a característica multifocal pouco homogênea das lesões pulmonares pode tornar o diagnóstico *in vivo* não confiável (Couëtil e Hinchcliff, 2004).

Exames que testam a função pulmonar são bastante utilizados na avaliação de animais atletas e para diagnóstico de afecções que causam redução de desempenho. Os testes comumente utilizados em equinos aferem parâmetros como volume maré (*tidal*) respirado, frequência respiratória, volume respirado por minuto, complacência pulmonar dinâmica e resistência pulmonar. Estas mensurações são realizadas por meio de medidores de vazão e cateteres-balão esofágicos ou técnica de oscilação forçada. Outros volumes pulmonares, como o volume pulmonar expirado final (equivalente à capacidade residual funcional em seres humanos) podem ser mensurados por meio de técnicas de diluição de gases. Os principais complicadores destas técnicas são a necessidade do uso de máscaras, anestesia geral ou forte sedação nos animais avaliados (Ainsworth, 2004). Dias *et al.* (2013) descreveram um método de aferição da pressão arterial pulmonar de animais colocados sob esforço controlado em esteira por meio da implantação cirúrgica de cateter de *Swan Ganz* na veia jugular e canulação da artéria pulmonar de cavalos saudáveis. O método foi eficaz e possibilita o estudo deste parâmetro, importante em animais acometidos por hemorragia pulmonar induzida pelo esforço, que como a ORVA provoca queda no desempenho atlético (Couëtil e Hinchcliff, 2004).

Quanto à aplicabilidade destes testes em animais com ORVA, a mensuração da mudança máxima na pressão transpulmonar pode ser utilizada para avaliar a reversão da obstrução das vias aéreas após a administração de medicamentos ou tratamentos. O teste de expiração forçada tem sensibilidade o bastante para detectar a doença na ausência de sinais clínicos, indicando menor volume expirado nos animais ORVA positivos. Porém, devido às limitações de equipamento, este teste é aplicado apenas em nível laboratorial. A mecânica de oscilação forçada, também aferida por meio de máscara, avalia a função pulmonar mas não detecta alterações em animais que não apresentam sinais clínicos (Couëtil e Hinchcliff, 2004).

A pletismografia de indutância respiratória combinada com a pneumotacografia durante a respiração no repouso é uma técnica que pode ser utilizada no campo. Esta técnica afere o fluxo de ar que passa pelas narinas por meio do pneumotacógrafo e compara com o volume de ar que chega aos pulmões. É eficaz na quantificação da obstrução das vias aéreas e na avaliação da resposta ao uso de medicamentos nos animais acometidos por ORVA (Couëtil e Hinchcliff, 2004).

A mensuração de volumes pulmonares, especialmente do volume pulmonar expirado final, apresenta aumento em animais com ORVA ao se comparar com controles saudáveis. Porém conforme a doença avança, o ar preso nas vias aéreas inferiores pode tornar os valores diminuídos se o teste for realizado por meio de técnicas de diluição de gases, como o nitrogênio e o hélio (Couëtil e Hinchcliff, 2004).

Associado a estes testes pode-se utilizar o desafio com irritantes, como histamina e metacolina, para desencadear a resposta inflamatória ou broncoconstritora em animais que apresentam ORVA ou DIVA de forma leve a moderada. A partir deste resultado, a análise do LBA pode diferenciar as enfermidades (Couëtil e Hinchcliff, 2004).

## 2.4 Diagnóstico diferencial

A característica de sinais clínicos amplos e variáveis da ORVA torna a diferenciação das outras doenças respiratórias essencial. A Figura 1 ilustra um fluxograma de diagnóstico de doenças que causam dificuldade respiratória e será usada como guia nesta seção.

Animais com angústia respiratória e sem sons pulmonares anormais precisam ser avaliados quanto a diversas doenças. A ausência de febre e a sincronidade entre os batimentos cardíacos e contrações abdominais espasmódicas, que podem ser confundidas com taquipnéia, caracteriza o *flutter* diafragmático sincrônico. Esta enfermidade ocorre pela perda de eletrólitos no suor em excesso sem a devida reposição. Laboratorialmente observa-se hipocalcemia, discreta hiponatremia, hipocalemia, hipocloremia, hipomagnesemia e hiperfosfatemia. Estas alterações causam a estimulação do nervo frênico pela despolarização atrial, levando à contração sincrônica do diafragma com o coração (Hyyppä e Pösö, 2004).

A alteração de parâmetros hematológicos pode ser observada em animais cuja dificuldade respiratória é causada pela deficiente capacidade sanguínea de carrear de oxigênio, como anemia, metemoglobinemia e carboxihemoglobinemia. Apenas anemia severa, abaixo de 8%, causa angústia respiratória em repouso em cavalos. Caso o animal apresente parâmetros hematológicos normais, a gasometria é indicada. A hipercapnia está associada a limitações musculares ou torácicas da respiração, gerando limitação mecânica da ventilação. Exemplos de tais condições são o botulismo, doença do músculo branco, distensão abdominal, paralisia diafragmática e trauma torácico. A hipocapnia é relacionada à hiperventilação por condições estressantes ou dor (Couëtil e Hinchcliff, 2004).

Passando-se a observar agora a avaliação de animais que apresentam dificuldade respiratória com alteração de sons pulmonares, muitas enfermidades devem ser diferenciadas da ORVA. A redução de sons dorsais ou ventrais, por exemplo, pode ser indicativa de enfermidades que levam ao abafamento dos sons, como pneumotórax, efusão pleural e hérnia diafragmática. Para o diagnóstico realiza-se a percussão pulmonar e a ultrassonografia, confirmando a alteração do som e a presença de líquido, ar ou alças no tórax (Couëtil e Hinchcliff, 2004). Caso seja observado acúmulo de líquido no tórax, a toracocentese é indicada para se observar a característica e a contagem celular deste líquido. A presença de exsudato é observada em processos infecciosos e enfermidades intra-abdominais, enquanto a presença de transudato é indicativa de processos neoplásicos (Ainsworth e Biller, 2000).

A presença de estertores e crepitação, associados à febre e à angústia respiratória é indicativa de enfermidades infecciosas, como pleuropneumonia, broncopneumonia e pneumonia intersticial (Couëtil e Hinchcliff, 2004). O exame hematológico destes animais mostra leucocitose com neutrofilia e a análise e cultura do lavado traqueal (LT) ou LBA podem elucidar a origem bacteriana ou fúngica da enfermidade. A toracocentese e cultura do líquido pleural pode ser realizada em animais que apresentem

acúmulo de líquido no tórax para a exclusão ou confirmação de pleuropneumonia infecciosa. A realização de radiografias torácicas pode revelar enfermidades pulmonares intersticiais e broncointersticiais, tendo como alterações padrão intersticial e formação de abscessos pulmonares, por exemplo (Ainsworth e Biller, 2000).

Cavalos com sinais de inflamação crônica das vias aéreas, sem elevação de temperatura retal, associada à dificuldade respiratória podem ser divididos em dois grupos. O primeiro grupo é formado por animais que apresentam sinais de inflamação por causas não infecciosas ao serem expostos a poeira, feno ou outros alérgenos e têm idade acima de sete anos de idade: acometidos por ORVA. O segundo grupo é formado por animais jovens, que apresentam queda no desempenho atlético e tosse, com sinais de inflamação das vias aéreas. Na avaliação endoscópica estes animais apresentam sinais de inflamação das vias aéreas superiores ao serem submetidos ao esforço, e 30% dos animais examinados podem apresentar secreção traqueal mucopurulenta. Esta última síndrome caracteriza a DIVA, e não apresenta etiologia bem definida (Robinson, 2001). O teste com broncodilatadores, como a atropina, pode confirmar se a broncoconstrição, por DPOC ou doença pulmonar obstrutiva associada ao pastejo de verão, é a causa do quadro. Em caso negativo, deve-se pensar em doenças pulmonares restritivas, como efusão pleural, edema pulmonar ou pneumonia intersticial, ou causas não respiratórias, como insuficiência cardíaca. Radiografias torácicas e ultrassonografia cardíaca são indicadas para se avaliar o tipo e a severidade das lesões (Couëtil e Hinchcliff, 2004).

Como observado na extremidade direita do fluxograma da Figura 1, o aumento do esforço respiratório associado ao estridor respiratório, está associado a enfermidades obstrutivas das vias aéreas. Em geral, esforços inspiratórios decorrem de obstruções nas vias aéreas superiores e vêm associados a sons respiratórios marcantes. Já esforços expiratórios, podem decorrer de obstruções fixas ou dinâmicas das vias aéreas intratorácicas. As obstruções fixas provocam sons respiratórios e tempos de inspiração e expiração constantes, enquanto que nas dinâmicas estes parâmetros apresentam alterações irregulares. A endoscopia e a radiografia são as ferramentas de escolha para localizar e caracterizar as lesões destes casos (Couëtil e Hinchcliff, 2004).

## **2.5 Achados *post-mortem***

As lesões histopatológicas encontradas na ORVA são bronquiolite caracterizada por infiltrado peribronquiolar linfoplasmocítico, neutrofílico, e às vezes eosinofílico, metaplasia de células de goblet, hiperplasia e acúmulo de exsudato mucopurulento no lúmen bronquiolar. Achados semelhantes podem ser encontrados nas vias aéreas superiores. Em casos graves, observa-se fibrose peribronquiolar e metaplasia epitelial. Enfisema é raramente encontrado, mas pode ser confundido com o encarceramento de ar nas vias aéreas inferiores secundário à obstrução. Em geral, há correlação entre a severidade das lesões histopatológicas e a gravidade do quadro clínico apresentado (Couëtil e Hinchcliff, 2004). Examinando pulmões de 51 equinos, Marinković *et al.* (2007) encontraram lesões de bronquite/bronquiolite crônica e enfisema secundário à obstrução, causadas pela distensão, e não por destruição do parênquima.

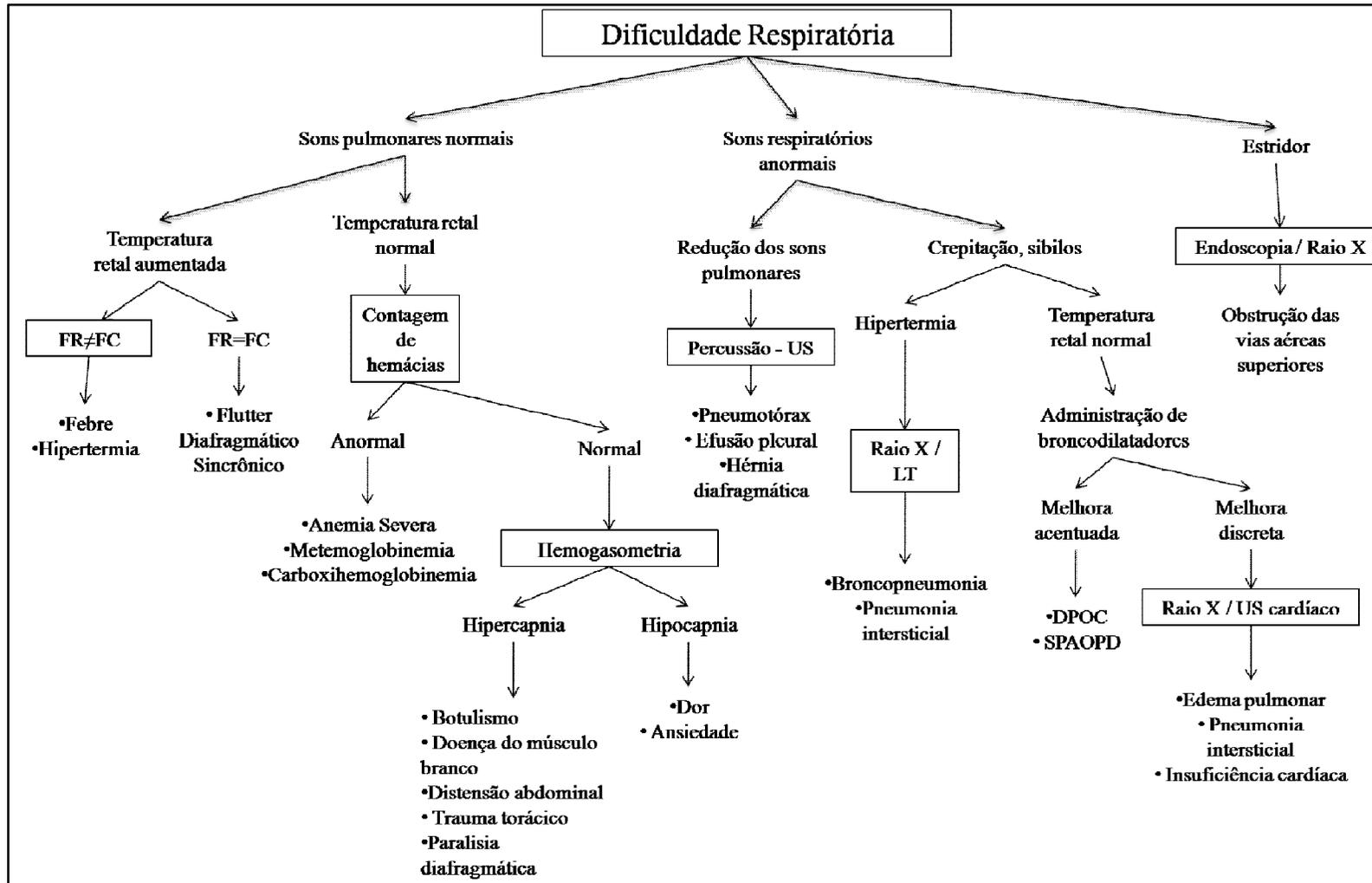


Figura 1. Fluxograma diagnóstico para doenças respiratórias. FR: frequência respiratória; FC: frequência cardíaca; US: ultrassom; SPAOPD: *Summer pasture-associated obstructive pulmonary disease*; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; LT: lavado traqueal (Adaptado de Couëttil e Hinchcliff, 2004).

## **2.6 Tratamento**

### **2.6.1 Manejo ambiental**

A ORVA pode ser considerada uma doença de causas ambientais. Logo, medidas terapêuticas importantes devem ser tomadas, tais como a mudança do animal para um ambiente com menos aerossóis e alérgenos, como o pasto, e substituição da sua alimentação por forragens com menos partículas em suspensão e ração peletizada. (Couëtil e Hinchcliff, 2004; Williamson e Davis, 2007). A melhora dos sinais clínicos ocorre poucos dias após o animal ser solto a pasto ou ser colocado em ambiente mais ventilado, com menos material particulado. Ao se fazer o contrário, expondo o animal suscetível ao ambiente fechado, com poeira, mofo e com pouca ventilação, há aparecimento dos sinais clínicos dentro de poucas horas a poucos dias (Couëtil e Hinchcliff, 2004).

No caso da SPAOPD, os alérgenos responsáveis pela afecção estão no campo, por isso os animais acometidos apresentam redução dos sinais clínicos ao serem estabilados. Alguns animais podem ter SPAOPD associada à DPOC, dificultando o manejo ambiental e retirada da causa primária (Couëtil e Hinchcliff, 2004).

Há estudos que descrevem o manejo a pasto para reduzir os sinais de DPOC em animais experimentais (Williamson e Davis, 2007). Tilley *et al.* (2012), realizaram testes alérgicos cutâneos com 16 alérgenos em 40 animais positivos para ORVA. Ao se retirar os alérgenos que causavam reação cutânea positiva do ambiente, houve redução significativa dos sinais respiratórios em todos os animais estudados.

### **2.6.2 Tratamento medicamentoso**

A principal consequência da doença pulmonar obstrutiva crônica é a inflamação das vias aéreas e broncoconstrição. O tratamento medicamentoso tem como pilar o uso de broncodilatadores orais, sistêmicos e aerossolizados (Williamson e Davis, 2007) e corticóides, a fim de aliviar a inflamação das vias aéreas. Pode-se também utilizar medicações que favoreçam a depuração mucociliar na intenção de reduzir a obstrução favorecendo a expulsão do excesso de secreção das vias aéreas. Para tal, utiliza-se fármacos que favoreçam o transporte mucociliar, como o clenbuterol, e fluidificadores de secreção, como os mucolíticos, cujos representantes são a acetilcisteína e dembrexina (Couëtil e Hinchcliff, 2004). Porém, segundo Williamson e Davis (2007) até o momento não há evidência científica de que os tratamentos que favorecem a depuração mucociliar tenham ação positiva em animais com ORVA.

A obstrução das vias aéreas na ORVA ocorre por broncoespasmo e acúmulo de muco exsudação nas vias aéreas. O papel de cada mecanismo na apresentação dos sinais clínicos é inconstante em um determinado período de tempo e, por isso, terapias medicamentosas, especialmente com broncodilatadores, podem ter variação na sua eficácia ao longo do tratamento (Robinson e Wilson, 1989).

Os corticóides são potentes antiinflamatórios e são a classe farmacológica de escolha para reduzir a inflamação das vias aéreas. Seu mecanismo de ação antiinflamatória é atribuído à redução da produção de eicosanóides, fator ativador de plaquetas e fator de necrose tumoral, resultando na estabilização de membranas celulares, diminuição da permeabilidade vascular, inibição da aderência e da migração leucocitária. Além disso têm ação imunossupressora, alterando a cinética leucocitária, a atividade fagocítica dos macrófagos e a imunidade mediada por células, sendo então atuantes na inibição da reação de hipersensibilidade da ORVA (Beard, 2000).

A triamcinolona pode ser administrada em única dose (0,09 mg/kg, via intramuscular) e tem ação durante duas a quatro semanas. Observa-se a redução do número de neutrófilos no LBA após a segunda semana da aplicação. Durante o período de ação desta medicação, a produção de corticosteróides endógenos pode ser suprimida dependendo da dosagem utilizada, mas não há alteração da resposta da glândula adrenal ao ACTH (Couëtil e Hinchcliff, 2004).

A dexametasona pode ser usada na dose de 0,1 mg/kg, IV, SID, aliviando os sinais clínicos. Ocorre melhora da função pulmonar, redução do número de neutrófilos do LBA após o terceiro dia de uso e supressão da proliferação de linfócitos proinflamatórios no LBA após uma semana. Estes efeitos benéficos persistem por até uma semana após o término do tratamento. Há supressão da produção endógena de corticosteróides após duas horas da aplicação persistindo após três dias do término do tratamento. Porém, assim como a triamcinolona, não causa arresponsividade da adrenal ao ACTH. A administração oral de dexametasona é bastante utilizada a campo, porém não há dados que confirmem sua eficácia. A dexametasona-21-isonicotinada também é descrita no tratamento da ORVA na dose de 0,04 mg/kg, IM, q72h. Esta droga reduz a obstrução das vias aéreas após três dias, alcançando efeito máximo após sete dias (Couëtil e Hinchcliff, 2004).

O uso de prednisona por via oral é descrito em animais com ORVA, porém a literatura mais recente relata que a mesma é pouco absorvida e apresenta poucos efeitos terapêuticos. Já a prednisolona na sua forma oral apresenta boa biodisponibilidade, mas maior efeito de supressão da adrenal que a prednisona (Couëtil e Hinchcliff, 2004).

Os efeitos adversos do uso de corticóides dependem da potência do princípio ativo, dose e duração do tratamento. A triamcinolona e a dexametasona, que são drogas de longa duração, são mais propensas a causar efeitos adversos como supressão imune, síndrome de Cushing iatrogênica, supressão adrenal e laminite. Entre os sinais clínicos associados à supressão da adrenal estão anorexia, fraqueza muscular, hipoglicemia e pelagem áspera e dura (Beard, 2000). Por isso, a administração de triamcinolona não pode ser repetida em intervalos menores que três meses. A dexametasona já mostrou ser segura para utilização de tratamentos com até 31 dias de duração. É importante não suspender sua administração abruptamente, sob o risco de desenvolvimento de insuficiência adrenal aguda. A dose deve ser reduzida a cada três dias até que se alcance a dose mínima de 0,01 mg/kg em, no mínimo, duas semanas. Após o término deste período, o teste de estimulação da adrenal com ACTH deve ser realizado (Couëtil e Hinchcliff, 2004).

O uso de broncodilatadores causa o relaxamento da musculatura lisa das vias aéreas, reduzindo a broncoconstrição e aliviando os sinais clínicos relacionados a ela. Como não possuem efeito antiinflamatório e não reduzem a hiperresponsividade aos alérgenos, nunca devem ser usados sozinhos. Além disso, o uso prolongado e único de alguns broncodilatadores, como os  $\beta_2$ -adrenérgicos, insensibiliza os receptores e torna a medicação menos eficaz. Este efeito é evitado ao se associar corticóides ao tratamento (Couëtil e Hinchcliff, 2004).

As classes de broncodilatadores utilizados no tratamento de ORVA são anticolinérgicos,  $\beta_2$ -adrenérgicos e metilxantinas (Couëtil e Hinchcliff, 2004). Os primeiros impedem a ligação da acetilcolina aos receptores muscarínicos da musculatura lisa bronquial, inibindo a broncoconstrição causada pelo sistema nervoso autônomo parassimpático. A broncoconstrição da ORVA é mediada por esta inervação, por isso os anticolinérgicos, como a atropina, são eficazes nestes casos (Beard, 2000). A atropina leva à broncodilatação dentro de 10 minutos da administração e durando até duas horas após. Não se deve repetir a aplicação em curto intervalo de tempo ou usar dosagens altas, devido ao risco de desenvolvimento de íleo e dor abdominal (Couëtil e Hinchcliff, 2004). Por isso, é indicada no tratamento emergencial de casos agudos, onde a broncoconstrição causa angústia respiratória com ameaça à vida do animal (Davis e Rush, 2002). Como já citado, pode-se administrar esta medicação como teste nos animais que apresentam dificuldade respiratória, obtendo-se diagnóstico e prognóstico de acordo com a resposta observada. O efeito terapêutico é alcançado na dosagem de 0,01 a 0,02 mg/kg, IV (Couëtil e Hinchcliff, 2004; Williamson e Davis, 2007).

O clenbuterol pertence à classe dos  $\beta_2$ -adrenérgicos e tem efeito broncodilatador além de aumentar a frequência do batimento mucociliar das vias aéreas, ajudando na depuração e conseqüentemente na eliminação de antígenos das vias aéreas. Há formulações orais e injetáveis do medicamento, que é amplamente utilizado no tratamento de ORVA. Observou-se melhora dos sinais clínicos diretamente proporcional à dosagem usada, na dosagem de 0,8-3,2  $\mu$ g/kg, VO, BID, por 10-30 dias. Ao mesmo tempo, foram identificados efeitos deletérios à função cardíaca ao se administrar 2,4  $\mu$ g/kg, VO, BID durante oito semanas em equinos (Couëtil e Hinchcliff, 2004). Segundo o levantamento realizado por Williamson e Davis (2007), há poucos estudos confiáveis e atuais que comprovem a eficácia do uso oral do clenbuterol, apesar do seu uso ser bastante difundido e praticado.

O isoproterenol, também  $\beta_2$ -adrenérgico, tem efeito terapêutico após 15 minutos da administração, porém pode ocorrer um aumento maior que o dobro da frequência cardíaca por meio do estímulo dos receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos cardíacos. A terbutalina, da mesma classe, poderia ser usada por via oral, intravenosa ou por nebulização em cavalos. Porém, já foram descritos efeitos adversos ao se usar essa droga pela via intravenosa, tais como estímulo do sistema nervoso central, sudorese e tremores (Couëtil e Hinchcliff, 2004).

As metilxantinas têm indicação para animais com ORVA, porém o intervalo entre a concentração plasmática terapêutica e a tóxica é pequena. A aminofilina (5-12 mg/kg, IV) e a teofilina (5-10 mg/kg, VO) têm efeitos adversos que incluem hiperestesia,

hiperexcitabilidade e tremores musculares. Já a pentoxifilina (36 mg/kg, VO, BID, por 14 dias) leva à melhora da função pulmonar sem efeitos adversos (Couëtil e Hinchcliff, 2004).

Outros fármacos, princípios ativos e técnicas terapêuticas descritas na literatura incluem o uso de mucolíticos, furosemida e superhidratação (30-40L de cristalóides, IV, administrados em quatro horas). Não foi comprovada a eficiência destes procedimentos no tratamento de ORVA (Couëtil e Hinchcliff, 2004). O uso de fitoterápicos e acupuntura também já foram descritos, porém sem resultados concisos quanto à sua eficácia (Williamson e Davis, 2007).

Medicamentos em forma de aerossol possuem a vantagem de atuarem localmente, minimizando efeitos sistêmicos deletérios. A ação dessas medicações depende do tamanho da partícula inalada, o padrão respiratório do animal e a doença respiratória que ele apresenta. A velocidade de inalação é um dos fatores mais importantes na deposição das partículas nas vias aéreas, porém a possibilidade de manipulação desta característica é limitada no cavalo. Os princípios ativos podem ser administrados por meio de nebulização (0,3 a 7,4% da droga alcança o pulmão), dosadores de aerossol (fração que chega ao pulmão entre 6,1 a 23,3%) e inaladores de partículas secas. Vários dispositivos, como máscaras e tubos extensores, foram desenvolvidos a fim de facilitar a deposição das drogas nos pulmões dos equinos (Couëtil e Hinchcliff, 2004).

Entre os corticóides disponíveis nos Estados Unidos para serem usados por via inalatória, estão dipropionato de beclometasona, budesonida, flunisolida, propionato de fluticasona e acetonida de triamcinolona (Couëtil e Hinchcliff, 2004). Não foram encontradas, na literatura nacional, opções de medicações para administração via aerossol ou inalatória, ou equipamentos (como máscaras) que possibilitem a administração destes princípios ativos para equinos.

Davis e Rush (2002) sugerem associações de medicações conforme a gravidade da doença e com a resposta do indivíduo, porém sempre ressaltando a importância da mudança ambiental. De acordo com estes autores, muitas vezes os corticóides têm pobre absorção ao serem administrados por via aerossolizada em animais que estão com as vias respiratórias gravemente inflamadas, sendo a via sistêmica recomendada nestes casos. Já os broncodilatadores não possuem essa limitação, aliviando a broncoconstrição de forma rápida e eficaz mesmo na presença de inflamação.

Dauvillier *et al.* (2011) mostraram em seu experimento que o uso prolongado, por 11 meses, do corticóide fluticasona por via inalatória em cavalos não compromete a resposta imune a patógenos ou a vacinação.

Broncodilatadores não devem ser usados como único tratamento de ORVA por não reduzirem a inflamação e não combaterem a hiperresponsividade das vias aéreas. Porém, são eficazes em quadros agudos e podem ser usados como adjuvantes aumentando a deposição dos corticóides aerossolizados. Duas classes de broncodilatadores são descritas para serem usadas por via inalatória:  $\beta_2$ -agonistas, que tem como representantes descritos o albuterol, o pirbuterol, o fenoterol, o salmeterol e o

formoterol; e anticolinérgicos, cujo representante descrito é a bromida de ipratropio (Couëttil e Hinchcliff, 2004).

## 2.7 Pesquisa

O cavalo com ORVA é atualmente um dos melhores modelos para o estudo da asma em seres humanos, visto que a base imunológica dessas doenças é muito semelhante, com envolvimento de resposta imune inata e adaptativa, antígenos ambientais e inflamação das vias aéreas. Por meio deste modelo animal, pode-se alcançar homogeneidade de grupos, controle ambiental, protocolos medicamentosos e estudos histopatológicos muitas vezes impossíveis de serem realizados em seres humanos (Leclere *et al.*, 2011). Visando o aumento das pesquisas tanto na área humana como na veterinária, pesquisadores se uniram e construíram o *Equine Respiratory Tissue Bank* (ERTB), para aumentar a colaboração entre pesquisadores da área, coletando amostras de tecidos e informações de todo o mundo (<http://www.btre.ca>, acessado em 25 de Outubro de 2014).

Vários modelos para o estudo da ORVA já foram propostos para que a doença fosse reproduzida de forma controlada, permitindo o estudo de seus estágios iniciais. Bowles *et al.* (2002) realizaram a sensibilização de pôneis de forma intramuscular com ovalbumina e inalatória com esferas de polistireno revestidas com ovalbumina. Neste estudo, foi possível observar redução da complacência pulmonar em comparação com as mensurações anteriores ao procedimento. Ocorreu aumento do número de linfócitos e neutrófilos no lavado broncoalveolar e aumento dos níveis de IL-4, IL-5 e IL-13 equivalentes aos valores dos animais já afetados com ORVA.

Tilley *et al.* (2012) utilizaram testes alérgicos cutâneos para identificar possíveis aeroalérgenos causadores da ORVA. Houve remissão dos sinais nos animais positivos após a remoção ambiental dos fatores causadores. Este achado pode ser precursor de uma futura técnica para se reproduzir a doença experimentalmente por meio da exposição a aerossóis que sabidamente causam resposta alérgica no indivíduo.

## 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ORVA é uma doença importante no meio veterinário por causar perda de desempenho e de qualidade de vida nos cavalos. Ao se tratar destes animais deve-se pensar inicialmente na mudança do manejo para retirada da causa primária, e então na terapia medicamentosa, que deve corresponder ao mínimo necessário para a melhora dos sinais clínicos. No âmbito nacional o uso de medicamentos e equipamentos para a utilização da via aerossol em equinos é limitada, dependendo ainda de adaptações da Medicina, por isso o uso de drogas sistêmicas é a mais praticada.

Os estudos na área de doenças respiratórias em equinos avançam cada dia mais e, no caso da ORVA, sua similaridade com a asma impulsiona a pesquisa de forma conjunta com a Medicina. Assim, é possível que tratamentos mais eficazes e descobertas quanto à fisiopatogenia da doença surjam dentro de pouco tempo.

#### 4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AINSWORTH, D. M. Lower airway function: responses to exercise and training. In: HINCHCLIFF, K. W.; KANEPS, A. J.; GEOR, R. J. *Equine Sports Medicine and Surgery*. Saunders Elsevier, 2004, p. 599-612.

AINSWORTH, D. M. e BILLER, D. S. Sistema respiratório. In: REED, S. M. e BAYLY, W. M. *Medicina Interna Equina*, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2000, p. 217-249.

AMARAL, P. C.; GRACA, F. A. S.; VIANNA, L. F. C. G. *et al.* Doença pulmonar obstrutiva crônica em equinos da Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro. *Rev Bras Ciênc Vet*, v. 6, p. 77-83, 1999.

BEARD, L. A. Princípios farmacológicos. In: REED, S. M. e BAYLY, W. M. *Medicina Interna Equina*, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2000, p. 135-185.

BOWLES, K. S.; BEADLE, R. E.; MOUCH, S. *et al.* A novel model for equine airway obstruction. *Vet Immunol Immunopathol*, v. 87, p. 385-389, 2002.

CLARKE, A. G. Stable environment in relation to the control of respiratory diseases. *Horses Management*. Ed. J Hickman, 1987, p. 125-174.

CLARKE A. G.; MADELIN, T. Technique for assessing respiratory health hazards from hay and other source materials. *Equine Vet J*, v. 19, p. 442-447, 1987.

COUËTILL, L. L.; HINCHCLIFF, K. W. No infectious diseases of the lower respiratory tract. In: HINCHCLIFF, K. W.; KANEPS, A. J.; GEOR, R. J. *Equine Sports Medicine and Surgery*. Saunders Elsevier, 2004, p. 613-656.

CUNNINGHAM, F. M.; DUNKEL, B. Equine recurrent airway obstruction and insect bite hypersensitivity: Understanding the diseases and uncovering possible new therapeutic approaches. *Vet J*, n 177, p.334–344, 2008.

DAUVILLIER, J.; FELIPPE, M. J. B. *et al.* Effect of Long-Term Fluticasone Treatment on Immune Function in Horses with Heaves. *J Vet Intern Med*, n 25, p. 549–557, 2011.

DAVIS, E.; RUSH, B. R. Equine recurrent airway obstruction: pathogenesis, diagnosis, and patient management. *Vet Clin Equine*, n.18, p. 453–467, 2002.

DIAS, D. P.; TEIXEIRA, L. G.; BERNARDI, N. S., *et al.* Técnica para avaliação da pressão arterial pulmonar de equinos durante o exercício progressivo em esteira rolante1. *Pesq Vet Bras*, v. 33, p. 254-260, 2013.

DIXON, P.M., RAILTON, D.I., MCGORUM, B.C. Equine pulmonary disease: a case control study of 300 referred cases. Part 1: Examination techniques, diagnostic criteria and diagnosis. *Equine Vet J*, v. 6, p. 416–421, 1995.

DUBUC, J.; LAVOIE, J-P. Airway wall eosinophilia is not a feature of equine heaves. *Vet J*, doi: 10.1016/j.tvjl.2014.08.020, 2014.

EDER, C.; CRAMERI, R.; MAYER, C. *et al.* Allergen-specific IgE levels against crude mould and storage mite extracts and recombinant mould allergens in sera from horses affected with chronic bronchitis. *Vet Immunol Immunopathol*, v. 73, p. 241-253, 2000.

*Equine Respiratory Tissue Bank* (ERTB). Disponível in: <<http://www.btre.ca>>, acessado em 25/10/2014.

FRANCHINI, M.; GILLI, U.; AKENS, M. K. *et al.* The role of neutrophil chemotactic cytokines in the pathogenesis of equine chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Vet Immunol Immunopathol*, v. 66, p. 53–65, 1998.

HYYPPÄ, S. e PÖSÖ, A. R. Metabolic diseases of athletic horses. In: HINCHCLIFF, K. W.; KANEPS, A. J.; GEOR, R. J. *Equine Sports Medicine and Surgery*. Saunders Elsevier, 2004, p. 836-850.

LAAN, T. T.; BULL, S.; PIRIE, R.; *et al.* The role of alveolar macrophages in the pathogenesis of recurrent airway obstruction in horses. *J Vet Intern Med*, v. 20, p. 167–174, 2006.

JOUBERT, P.; CORDEAU, M-E. LAVOIE, J-P. Cytokine mRNA expression of pulmonary macrophages varies with challenge but not with disease state in horses. *Vet Immunol Immunopathol*, v. 142, p. 236-242, 2011.

KHAN, Z. U.; MISRA, V. C.; RANDHAWA, H. S. Precipitating antibodies against *Micropolyspora faeni* in equines in north-western India. *Antonie van Leeuwenhoek*, v. 51, p. 313-319, 1985.

KLEIBER, C.; MCGORUM, B. C.; HOROHOV, D. W. *et al.* Cytokine profiles of peripheral blood and airway CD4 and CD8 T lymphocytes in horses with recurrent airway obstruction. *Vet Immunol Immunopathol*, v. 104, p. 91-97, 2005.

KUTASI, O.; BALOGH, N.; LAJOS, Z. *et al.* Diagnostic approaches for the assessment of equine chronic pulmonary disorders. *J Equine Vet Sci*, v. 31, p. 400-410, 2011.

LESSA, D. A. B. *Doença inflamatória das vias aéreas (DIVA) em equinos de policiamento na cidade do Rio de Janeiro, RJ: estudo clínico e da atividade macrofágica alveolar.* 2003. 102 f. 2003. Tese de Doutorado. Tese (Doutorado em Clínica Veterinária)–Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

LECLERE, M.; LAVOIE-LAMOUREUX, A.; LAVOIE, J-P. Heaves, an asthma-like disease of horses. *Respirology*, v. 16, p. 1027–1046, 2011.

MARINKOVIĆ, D.; ALEKSIĆKOVAČEVIĆ SANJA; PLAMENAC, P. Morphological findings in lungs of the horses with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Acta Vet (Beogr)*, v. 57, p. 157-167, 2007.

MCGORUM, B.; ELLISON, J.; CULLEN, R. Total and respirable dust endotoxin concentrations in three equine management systems. *Equine Vet J*, v. 30, p. 430-434, 1998.

MELO, U. P.; FERREIRA, C.; PALHARES, M.S. Obstrução recorrente das vias aéreas em muare: relato de três casos. *Extenso Arq Bras Med Vet Zootec*, v. 59, p. 627-633, 2007.

MORÁN, G.; ARAYA, O.; FOLCH, H. Obstrucción recurrente de las vías aéreas en el caballo. *Arch Med Vet*, v. 38, p. 207-217, 2006.

MORÁN, G.; FOLCH, H.; ARAYA, O. *et al.* Detection of reaginic antibodies against *Faenia rectivirgula* from the serum of horses affected with Recurrent Airway Obstruction by an in vitro bioassay. *Vet Res Commun*, v. 34, p. 719-726, 2010.

ROBINSON, N. E. International Workshop on Equine Chronic Airway Disease Michigan State University 16–18 June 2000. *Equine Vet J*, v. 33, p. 5-19, 2001.

ROBINSON, N. E.; DERKSEN, F. J.; OLSZEWSKI, M. A. *et al.* The patogenesis of chronic obstructive pulmonary disease of horses. *Br vet J*, v.152, p. 152, 283, 1996.

ROBINSON, N. E.; WILSON, R. Airway obstruction in the horse. *J Equine Vet Sci*, v. 9, p. 155-160, 1989.

RUSH, B. Respiratory distress. In: REED, S. M.; BAYLY, W. M; SELTON, D. C. *Equine Internal Medicine*, W. B. Saunders Company, St. Louis, 2004, p. 136-142.

SCHMALLENBACH, K. H.; RAHMAN, I.; SASSE, H. H. L. *et al.* Studies on pulmonary and systemic *Aspergillus fumigatus* specific IgE and IgG antibodies in horses affected with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Vet Immunol Immunop*, v. 66, p. 245-256, 1998.

THIEMANN, A.K.; BELL, N.J. The peculiarities of donkey respiratory disease. In: LEKEUX, P. *Equine respiratory disease*. International Veterinary Information Service, 2001. Disponível in: < [http://www.ivis.org/special\\_books/Lekeux/bell](http://www.ivis.org/special_books/Lekeux/bell)> acessado em 25/10/2014.

TILLEY, P.SALLES LUIS, J. P., BRANCO FERREIRA, M. Correlation and discriminant analysis between clinical, endoscopic, thoracic X-ray and bronchoalveolar

lavage fluid cytology scores, for staging horses with recurrent airway obstruction (RAO). *Res Vet Sci*, v. 93, p.1006–1014, 2012.

WILLIAMSON, K. K.; DAVIS, M. S. Evidence-based respiratory medicine in horses. *Vet. Clin. Equine*, v. 23, p. 215-227, 2007.