

Discinesia ciliar primária em cães – aspectos clínicos e terapêuticos: revisão

Priscila Scarlat Camargo de Sousa¹ , Patricia Franciscone Mendes^{2*} 

¹Discente do Centro Universitário das Américas (FAM), São Paulo – São Paulo, Brasil.

²Docente do Centro Universitário das Américas (FAM), São Paulo, São Paulo, Brasil.

*Autor para correspondência, e-mail: priscilascarlat56@gmail.com

Resumo. A Discinesia Ciliar Primária (DCP) é uma doença hereditária rara que acomete principalmente cães de raça pura, nos quais cruzamentos sucessivos podem favorecer a transmissão de variantes genéticas patogênicas. Essas alterações genéticas provocam defeitos na estrutura e na função dos cílios, comprometendo o sistema de depuração mucociliar, responsável pela remoção de secreções e agentes patogênicos do trato respiratório. Como consequência, os animais podem apresentar sinais clínicos recorrentes, como rinossinusite, tosse, espirros, pneumonia e broncopneumonia, geralmente com resposta limitada às terapias convencionais. A doença pode apresentar uma manifestação clínica denominada síndrome de Kartagener, caracterizada pela presença de bronquiectasia, rinossinusite e *situs inversus*, condição na qual os órgãos torácicos e abdominais estão posicionados no lado oposto ao habitual. Além das alterações respiratórias, machos e fêmeas podem apresentar infertilidade decorrente do comprometimento estrutural e funcional dos cílios. O diagnóstico é desafiador, pois não existe um único método considerado definitivo, sendo necessária a associação de diferentes abordagens diagnósticas, incluindo a avaliação da ultraestrutura ciliar por microscopia eletrônica e exames complementares. Como se trata de uma doença genética para a qual não há cura comprovada, o tratamento baseia-se principalmente em terapias de suporte e manejo sintomático, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e o bem-estar dos animais acometidos.

Palavras-chave: Cães, estrutura ciliar, síndrome de Kartagener, *situs inversus*.

Primary ciliary dyskinesia in dogs – clinical and therapeutic aspects: review

Abstract. Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare hereditary disorder that primarily affects purebred dogs, in which repeated breeding may favor the transmission of pathogenic genetic variants. These genetic alterations cause structural and functional defects in cilia, impairing the mucociliary clearance system responsible for removing secretions and pathogens from the respiratory tract. Consequently, affected animals may present recurrent clinical signs, such as rhinosinusitis, coughing, sneezing, pneumonia, and bronchopneumonia, often with a limited response to conventional therapies. The disease may present with a clinical manifestation known as Kartagener syndrome, characterized by bronchiectasis, rhinosinusitis, and *situs inversus*, a condition in which the thoracic and abdominal organs are positioned on the opposite side from their normal anatomical location. In addition to respiratory abnormalities, both males and females may exhibit infertility due to structural and functional impairment of cilia. Diagnosis is challenging because there is no single definitive diagnostic method; therefore, a combination of diagnostic approaches is required, including assessment of ciliary ultrastructure by electron microscopy and complementary examinations. As this is a genetic disorder for which no

definitive cure has been established, treatment is primarily based on supportive therapy and symptomatic management, aiming to improve the quality of life and well-being of affected animals.

Keywords: Dogs, Kartagener syndrome, ciliary structure, *situs inversus*.

Introdução

O sistema respiratório desempenha funções essenciais para a manutenção da vida, não apenas por realizar as trocas gasosas, mas também por atuar na defesa do organismo contra uma série de agentes patogênicos que podem causar prejuízos à saúde ([Kageyama et al., 2024](#)). Um dos principais mecanismos de defesa do aparelho respiratório são os cílios, estruturas celulares altamente eficazes na remoção de agentes indesejáveis e na proteção do organismo contra sua permanência nas vias respiratórias ([Kuek & Lee, 2020](#)).

Essas estruturas celulares são responsáveis não apenas por conduzir o muco até regiões onde possa ser eliminado ([Laborie et al., 2025](#)), mas também por contribuir para a homeostase dos sistemas respiratório e reprodutivo ([Kuek & Lee, 2020](#); [Wloga et al., 2024](#)), além de atuar na remoção de partículas e agentes potencialmente prejudiciais ao organismo ([Bustamante-Marin & Ostrowski, 2017](#)).

Os cílios realizam batimentos síncronos que direcionam o muco ao longo do epitélio respiratório ([Awasthi & Mishra, 2025](#); [Braiman & Priel, 2008](#); [Despotes et al., 2024](#)). Essa secreção contém substâncias que conferem viscosidade e adesividade, características que permitem a captura de partículas inaladas, microrganismos e outros agentes. Esse processo integra o sistema conhecido como depuração mucociliar ([Bustamante-Marin & Ostrowski, 2017](#); [Thornton et al., 2008](#)). Qualquer alteração estrutural e/ou funcional dos cílios pode comprometer esse processo, favorecendo o surgimento de diferentes patologias, entre as quais se destaca a Discinesia Ciliar Primária (DCP) ([Awasthi & Mishra, 2025](#); [Despotes et al., 2024](#); [Edwards et al., 1992](#); [Morrison et al., 1987](#); [Raidt et al., 2024](#); [Whitsett, 2018](#)).

A DCP é uma doença genética rara que altera a estrutura e a função dos cílios, podendo torná-los imóveis ou reduzir sua motilidade ([Aguillo et al., 2025](#); [Armengot et al., 2010](#); [Awasthi & Mishra, 2025](#); [Edwards et al., 1992](#); [Montaner & Carceller, 2013](#); [Morrison et al., 1987](#); [Portuondo et al., 2014](#); [Wee et al., 2024](#)). Esse comprometimento altera o padrão de batimento ciliar, reduzindo o transporte de secreções nas vias aéreas e facilitando a permanência de agentes patogênicos no trato respiratório dos animais ([Olm et al., 2015](#)). Além disso, alterações na estrutura e na função ciliar podem estar associadas a anomalias na disposição dos órgãos viscerais, como o *situs inversus*, a disfunções reprodutivas e a infecções recorrentes do trato respiratório ([O'Connor et al., 2023](#); [Olm et al., 2015](#); [Raidt et al., 2024](#); [Wee et al., 2024](#)).

As manifestações clínicas observadas em cães acometidos pela DCP são predominantemente respiratórias e persistentes, podendo apresentar-se de forma inespecífica e semelhante às observadas em outras afecções do trato respiratório ([Awasthi & Mishra, 2025](#); [De Scally et al., 2004](#); [Edwards et al., 1992](#)). Além disso, os métodos diagnósticos disponíveis para essa doença apresentam disponibilidade limitada, fator que pode contribuir para diagnósticos incorretos ou tardios ([Miranda et al., 2017](#)).

Diante da relevância da Discinesia Ciliar Primária na medicina veterinária e dos desafios relacionados ao seu diagnóstico, este trabalho teve como objetivo revisar a literatura científica acerca da enfermidade em cães, abordando seus aspectos genéticos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos, bem como os principais avanços relacionados à doença.

Metodologia

Para este estudo, realizou-se uma revisão da literatura com base em buscas nos bancos de dados SciELO, PubMed e Google Acadêmico, no período de junho de 2025 a abril de 2026. Foram utilizadas palavras-chave relacionadas à Discinesia Ciliar Primária (DCP) em cães, às suas manifestações clínicas, à genética e ao diagnóstico veterinário. Foram priorizados artigos recentes, respaldados por evidências científicas e que apresentassem dados relevantes para o tema, excluindo-se publicações que não atendessem a esses critérios. Por fim, embora o foco da revisão seja a medicina veterinária, estudos mais

antigos e provenientes da literatura médica humana também foram incluídos devido à sua relevância para a compreensão do tema.

Estrutura e função dos cílios na discinesia ciliar primária

Composto por uma camada superficial das vias aéreas, camada periciliar, camada mucosa, líquido surfactante e epitélio ciliado ([Figura 1](#)), o aparelho mucociliar atua na remoção de agentes patogênicos e na prevenção da penetração de partículas externas inaláveis ([Bustamante-Marin & Ostrowski, 2017](#)). Para que a depuração mucociliar ocorra de forma eficiente, é fundamental que os cílios apresentem batimentos coordenados e funcionais ([Bustamante-Marin & Ostrowski, 2017](#)). Esses batimentos dependem da integridade das estruturas ciliares, que são essenciais para a manutenção da motilidade ([Awasthi & Mishra, 2025](#); [Despotes et al., 2024](#); [Olm et al., 2015](#)).

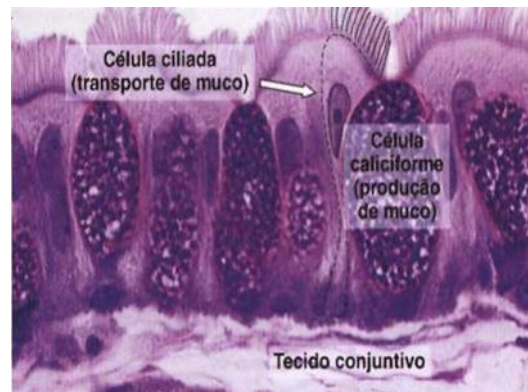


Figura 1. Epitélio respiratório pseudoestratificado ciliado normal, com presença de células ciliadas, que promovem transporte de muco e células caliciformes, responsáveis por produzir muco. Essas estruturas integram o sistema de transporte mucociliar, cujo comprometimento, decorrente de alterações ciliares, é a principal característica da Discinesia Ciliar Primária.
Fonte: Adaptado de ([Junqueira & Carneiro, 2013](#)).

Os cílios apresentam uma organização interna composta por microtúbulos dispostos, predominantemente, no arranjo 9+2, no qual o número 9 corresponde a nove dupletos de microtúbulos localizados na periferia da estrutura, enquanto o número 2 representa o par central de microtúbulos ([Fliegeauf et al., 2007](#)). Associadas a esses microtúbulos encontram-se estruturas denominadas braços de dineína, classificadas, de acordo com sua localização, em braços de dineína internos (BDIs) e braços de dineína externos (BDEs). Essas estruturas são responsáveis pela geração da força mecânica necessária ao movimento ciliar ([Satir et al., 2014](#)).

Adicionalmente, a estrutura dos cílios apresenta os raios radiais (*radial spokes*), complexos proteicos cuja principal função é mediar a comunicação entre os dupletos periféricos de microtúbulos e o par central. Essa interação é fundamental para a regulação da atividade dos braços de dineína, coordenando o batimento ciliar e garantindo sua motilidade adequada ([Pigino & Ishikawa, 2012](#)) ([Figura 2](#)).

Em contraste com esse padrão, alguns cílios apresentam a configuração 9+0, caracterizada pela ausência do par central de microtúbulos. Esses cílios desempenham funções relacionadas à orientação e à sinalização durante o desenvolvimento embrionário, sendo fundamentais para o estabelecimento da lateralidade corporal ([Olm et al., 2015](#)). Dessa forma, alterações na motilidade dos cílios nodais com arranjo 9+0 comprometem o processo de definição da lateralidade dos órgãos durante a embriogênese, resultando em uma disposição anômala e imprevisível das vísceras ([Olm et al., 2015](#)). Uma das principais manifestações dessa alteração é o *situs inversus*, condição congênita caracterizada pela disposição dos órgãos internos em posição espelhada em relação ao padrão anatômico normal ([Reichler et al., 2001](#); [Shiraiwa et al., 1995](#)).

As alterações ciliares podem ser classificadas em primárias e secundárias ([Awasthi & Mishra, 2025](#); [Gana, 2019](#)). As alterações primárias possuem origem predominantemente genética, decorrendo de mutações hereditárias que comprometem a estrutura e/ou a função dos cílios ([Aguiar et al., 2022](#);

[Armengot et al., 2010](#); [Wee et al., 2024](#)). Em contrapartida, as alterações secundárias resultam da ação de fatores externos, como processos inflamatórios, infecções ou agentes ambientais, que afetam a motilidade e a coordenação do batimento ciliar ([Gudis & Cohen, 2010](#)).

Considerando a complexa organização estrutural necessária para a motilidade ciliar, os principais defeitos ultraestruturais observados na Discinesia Ciliar Primária (DCP) incluem a ausência dos braços de dineína externos (BDEs) e/ou internos (BDIs), alterações no par central de microtúbulos, deficiência dos raios radiais (*radial spokes*) e desorganização do arranjo 9+2 ([De Scally et al., 2004](#); [Edwards et al., 1992](#); [Morrison et al., 1987](#); [Watson et al., 1999](#)). Também podem ocorrer alterações no corpo basal, estrutura responsável pela ancoragem do cílio à superfície celular durante a ciliogênese, comprometendo sua formação e estabilidade ([Ishikawa & Marshall, 2011](#); [Watson et al., 1999](#)). Além desses defeitos, outras estruturas constituintes dos cílios podem estar comprometidas, contribuindo para a ampla heterogeneidade estrutural e funcional observada na DCP ([Miranda et al., 2017](#)).

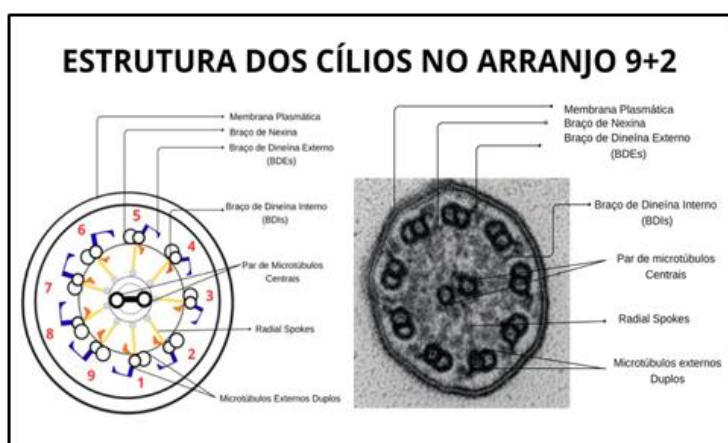


Figura 2. Ilustração meramente esquemática (à esquerda) e imagem obtida por Microscopia Eletrônica de Transmissão (à direita), demonstrando a estrutura dos cílios (axonema) no arranjo 9+2, constituído por um par central de microtúbulos e nove pares dispostos na periferia. Também estão presentes nessa estrutura os braços de dineína interno e externo, braços de nexina e raios radiais, também denominados *Radial Spokes*, componentes fundamentais para a motilidade ciliar. Alterações nessas estruturas estão relacionadas à Discinesia Ciliar Primária. **Fonte:** Ilustração elaborada pela autora (à esquerda); imagem (à direita), adaptada de [Horani et al. \(2014\)](#).

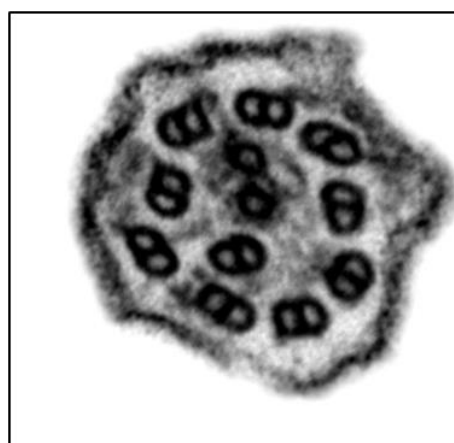


Figura 3. Imagem obtida por Microscopia Eletrônica de Transmissão evidenciando alteração no arranjo da estrutura ciliar, com presença de três microtúbulos dispostos na região central (9+3), sendo que o padrão normal apresenta apenas dois microtúbulos centrais (9+2). **Fonte:** Adaptado de [Miranda et al. \(2017\)](#).

Dessa forma, tais alterações estruturais comprometem significativamente a motilidade dos cílios, o que, conseqüentemente, danifica a depuração mucociliar ([Whitsett, 2018](#)). Esta falha favorece a retenção de secreções e bactérias nas vias respiratórias, favorecendo, assim, quadros inflamatórios persistentes e infecções intermitentes, características estas típicas da DCP ([Olm et al., 2015](#)).

Predisposição racial e caráter genético da doença

A Discinesia Ciliar Primária (DCP) na espécie canina é uma enfermidade congênita de caráter hereditário, associada, predominantemente, a um padrão de herança autossômica recessiva ([Edwards et al., 1992](#)). Para que um animal manifeste a doença, é necessário que herde duas cópias mutadas do gene responsável pela formação e pelo funcionamento adequados dos cílios, uma proveniente de cada progenitor ([Merveille et al., 2011](#)).

O primeiro gene identificado como responsável pela DCP em cães foi o *CCDC39*, cuja função é essencial para a organização estrutural e a motilidade normal dos cílios ([Merveille et al., 2011, 2014](#)). Entretanto, estudos mais recentes demonstraram que a doença apresenta elevada heterogeneidade genética, envolvendo também variantes patogênicas em outros genes, como *NME5*, *STK36* e *ZMYND10* ([Anderegg et al., 2019](#); [Awasthi & Mishra, 2025](#); [Christen et al., 2023](#); [Despotes et al., 2024](#); [Noone et al., 2004](#); [O'Connor et al., 2023](#); [Olm et al., 2015](#)). Essa diversidade genética é corroborada por [Horani et al. \(2016\)](#), que destacam que a DCP não resulta de uma única mutação gênica, mas de alterações em

diferentes genes envolvidos na formação, organização e função dos cílios, as quais comprometem sua arquitetura e motilidade.

Na medicina veterinária, determinadas raças apresentam maior predisposição ao desenvolvimento da DCP em decorrência da transmissão hereditária dessas variantes genéticas. Entre as principais raças descritas na literatura destacam-se o Cão Pastor Inglês Antigo ([Merveille et al., 2014](#)), Malamute do Alasca, Pastor Australiano, Pastor Americano Miniatura e Pastor Eurasiático ([Laboklin, 2025](#)), além de Terra-Nova ([Watson et al., 1999](#)), Cocker Spaniel Inglês ([Bell et al., 2016](#)), Staffordshire Bull Terrier ([De Scally et al., 2004](#)) e Golden Retriever ([Reichler et al., 2001](#)). Segundo [Merveille et al., \(2014\)](#), a DCP já foi descrita em mais de 19 raças caninas, reforçando sua ampla distribuição genética na espécie.

Diante da diversidade de mutações já identificadas, a [tabela 1](#) reúne os principais genes associados à DCP em cães, as respectivas raças nas quais essas variantes foram descritas, os defeitos ultraestruturais ciliares relacionados e as principais manifestações clínicas observadas nos animais acometidos.

Tabela 1. Principais genes associados a Discinesia Ciliar Primária (DCP) em cães

Gene	Raça (s)	Alteração Ultra estrutural dos cílios	Manifestação clínica	Referências
CCDC39	Pastor Inglês antigo	Desorganização da estrutura microtubular central com redução dos Braços de Dineína Interno	Tosse crônica, episódios de piroxia, corrimento nasal, broncopneumonia, capacidade reprodutiva reduzida.	Merveille et al. (2014) Laboklin (2026)
NME5	Malamute do Alasca	Excesso de microtúbulos periféricos e ausência ou redução do comprimento dos Braços de Dineína Interno e Externo	Infecções respiratórias recorrentes caracterizadas por bronco-pneumonia e rinite com aspecto purulento moderada. Capacidade reprodutiva reduzida	Anderegg et al. (2019) Laboklin (2026)
STK36	Pastor Australiano e Pastor Americano Miniatura	Defeito na conformação da parte central do axonema, com ausência dos microtúbulos centrais (alteração que vai de 9 + 2 para 9 + 0)	Espirros, exsudato nasal persistente, episódios recorrentes de rinite e presença de secreção nasal desde as primeiras semanas de vida	Laboklin (2026) Christen et al. (2023)
ZMYND10	Pastor Eurasiático	Ausência das estruturas denominadas Braços de Dineína Interno e Externo, estruturas estas essenciais para a motilidade ciliar	Dispneia, aumento da frequência respiratória, presença de secreção nasal excessiva	Laboklin. (2026) Cho et al., (2018)

Nota: A alteração ultra estrutural dos cílios associada ao gene ZMYND10 foi descrita principalmente em modelos experimentais, uma vez que a alteração da estrutura ciliar na raça Pastor Eurasiático não foi estabelecida pela literatura até o momento. **Fonte:** Elaborado pela autora, com base nos estudos apresentados pelos autores citados na tabela.

A alta prevalência dessas mutações é explicada, em grande parte, pela prática de acasalamentos entre indivíduos aparentados. Segundo [Subramanian & Kumar \(2024\)](#), esse manejo reprodutivo reduz a variabilidade genética das populações caninas, aumentando a probabilidade de os descendentes herdarem duas cópias do gene mutado, condição necessária para a manifestação da enfermidade.

Os avanços na identificação de mutações associadas à DCP têm contribuído significativamente para a compreensão da base genética da doença ([Anderegg et al., 2019](#); [Horani et al., 2016](#); [Merveille et al., 2011, 2014](#); [Shapiro et al., 2016](#); [Shapiro & Leigh, 2017](#)). Entretanto, apesar da recente descrição de novas variantes genéticas ([Christen et al., 2023](#)), ainda existem importantes lacunas relacionadas à diversidade genética da enfermidade em cães. Esse cenário evidencia a necessidade de novos estudos para ampliar o conhecimento sobre os mecanismos genéticos envolvidos na DCP e favorecer o desenvolvimento de métodos diagnósticos mais precisos e específicos para cada raça ([Awasthi & Mishra, 2025](#); [Christen et al., 2023](#); [Morrison et al., 1987](#); [O'Connor et al., 2023](#); [Raidt et al., 2024](#)).

Diante desse cenário, a utilização de testes genéticos, associada ao aconselhamento reprodutivo de criadores antes do acasalamento, torna-se fundamental para reduzir a disseminação de alelos mutados nas populações caninas. Essas medidas contribuem para diminuir a incidência de enfermidades recessivas em cães de raça, promovendo a saúde e o bem-estar das futuras gerações ([WSAVA, 2018](#)).

Manifestações clínicas associadas à discinesia ciliar primária

Os cães acometidos pela DCP geralmente apresentam manifestações clínicas desde os primeiros meses de vida ([Edwards et al., 1992](#)). Esses sinais podem ocorrer de forma intermitente e persistir ao

longo de toda a vida do animal ([Awasthi & Mishra, 2025](#); [Despotes et al., 2024](#); [O'Connor et al., 2023](#); [Wee et al., 2024](#)). Além disso, por se tratar de uma enfermidade geneticamente heterogênea, decorrente de mutações em diferentes genes, a DCP pode comprometer múltiplos órgãos, sendo a gravidade das manifestações clínicas influenciada pela variante genética envolvida ([Merveille et al., 2011, 2014](#)).

Embora [Zariwala et al. \(2007\)](#) apontem as alterações respiratórias como as manifestações mais frequentes da DCP, [Edwards et al. \(1992\)](#) relataram que, além de rinite, sinusite crônica, secreção nasal mucopurulenta, episódios de espirros, tosse, bronquite e broncopneumonia, cães acometidos pela enfermidade também podem desenvolver otites recorrentes e alterações reprodutivas, como infertilidade. Adicionalmente, [Santos et al. \(2001\)](#) destacaram a ocorrência de bronquiectasia como consequência das lesões estruturais provocadas pelos processos inflamatórios recorrentes no trato respiratório.

Além das alterações respiratórias, [Jung et al. \(2023\)](#) observaram associação entre a DCP e alterações como hidrocefalia, dispneia e *situs inversus*, corroborando os achados de ([Olm et al., 2015](#)), que demonstraram a participação dos cílios embrionários na determinação da lateralidade dos órgãos viscerais. O *situs inversus* pode ser classificado como *totalis*, quando ocorre inversão completa da posição dos órgãos torácicos e abdominais, ou como *partialis*, quando apenas alguns órgãos apresentam posicionamento invertido ([Shiraiwa et al., 1995](#)).

Vale ressaltar que alguns cães com DCP podem apresentar simultaneamente *situs inversus*, rinossinusite crônica e bronquiectasia. A associação dessas alterações caracteriza a Síndrome de Siewert-Kartagener, considerada uma das formas clínicas mais complexas da enfermidade ([Jung et al., 2023](#)).

A semelhança dos sinais clínicos da DCP com aqueles observados em outras enfermidades respiratórias contribui significativamente para a ocorrência de diagnósticos equivocados e, frequentemente, tardios ([Merveille et al., 2011, 2014](#)). Nesse contexto, os resultados de pesquisa ressaltam que o conhecimento das diferentes manifestações clínicas da DCP é fundamental para aumentar a suspeita diagnóstica e favorecer a identificação precoce da doença em cães ([O'Connor et al., 2023](#); [Olm et al., 2015](#); [Raidt et al., 2024](#); [Wee et al., 2024](#)).

Métodos diagnósticos da discinesia ciliar primária na medicina veterinária

Segundo [Miranda et al. \(2017\)](#), a avaliação ultra estrutural por microscopia eletrônica constitui uma importante ferramenta auxiliar no diagnóstico da DCP, pois permite identificar alterações específicas nas estruturas que compõem os cílios ([Morrison et al., 1987](#)). Entretanto, o diagnóstico da enfermidade não deve ser baseado em um único exame ([Clercx et al., 2000](#); [Lucas et al., 2017](#); [Olm et al., 2015](#); [Shapiro et al., 2016](#)). De acordo com esses autores, a confirmação diagnóstica requer a integração entre o histórico clínico detalhado, os sinais clínicos apresentados pelo paciente e os resultados dos exames complementares. De forma semelhante, [Jung et al. \(2023\)](#) afirmam que ainda não existe um método capaz de diagnosticar a enfermidade com precisão absoluta.

Nesse contexto, diferentes ferramentas diagnósticas podem ser utilizadas de forma complementar para aumentar a confiabilidade do diagnóstico. Entre elas, destacam-se os testes genéticos, especialmente quando mutações associadas à DCP já foram previamente identificadas na raça avaliada ([Merveille et al., 2011, 2014](#)).

Além dos testes genéticos, o espermograma pode ser empregado como exame complementar na investigação da DCP em machos. Embora não seja considerado um método diagnóstico específico, sua realização pode contribuir para a identificação de alterações na motilidade espermática ([Watson et al., 1999](#)).

Segundo [Merveille et al. \(2014\)](#), esse exame apresenta relevância porque as alterações estruturais dos cílios observadas na DCP também comprometem a função dos flagelos dos espermatozoides. Nesse sentido, [Edwards et al. \(1992\)](#) relatam que essas alterações podem resultar em espermatozoides imóveis ou com motilidade severamente reduzida. Dessa forma, diferentes métodos complementares podem ser empregados na investigação da DCP. Cada abordagem apresenta vantagens, limitações e indicações

específicas, razão pela qual a combinação de diferentes técnicas diagnósticas representa a estratégia mais adequada para aumentar a precisão do diagnóstico da enfermidade ([Tabela 2](#)).

Tabela 2. Comparação dos principais métodos diagnósticos empregados na Discinesia Ciliar Primária (DCP) em cães

Método diagnóstico	Vantagens	Limitações	Aplicação clínica
Avaliação clínica (Histórico, sinais clínicos e suspeita clínica)	Permite levantar a suspeita inicial da doença	Os sinais clínicos são inespecíficos e podem ser confundidos com outras afecções respiratórias	Suporte à investigação diagnóstica e direcionamento para exames complementares
Microscopia Eletrônica de Transmissão	Auxilia na identificação de alterações ultra estruturais específicas dos cílios	Alto custo, disponibilidade limitada, necessidade de infraestrutura especializada	Avaliação da ultraestrutura ciliar como ferramenta complementar ao diagnóstico
Testes Genéticos	Detectam variantes genéticas associadas a DCP, contribuindo na confirmação diagnóstica da doença	Limitado, pois reconhece somente as mutações genéticas já conhecidas da doença e alto custo	Confirmação do diagnóstico, identificação de animais portadores dessas mutações e prevenção da transmissão das variantes genéticas associada a DCP
Espermograma	Identifica alterações na motilidade dos espermatozoides	Restrito aos machos e não confirma a doença isoladamente	Exame complementar realizado em machos com suspeita de DCP

Fonte: Elaborado pela autora com base em [Edwards et al. \(1992\)](#), [Merveille et al. \(2014\)](#), [Miranda et al. \(2017\)](#), [Morrison et al. \(1987\)](#), [Noone et al. \(2004\)](#), [Watson et al. \(1999\)](#), considerando as principais vantagens, limitações e aplicações clínicas dos métodos diagnósticos.

Apesar da disponibilidade de diferentes recursos diagnósticos, o diagnóstico da DCP ainda representa um desafio na rotina da medicina veterinária, uma vez que seus sinais clínicos podem ser inespecíficos e confundidos com outras afecções respiratórias ([Clercx et al., 2000](#); [Gana, 2019](#); [Lucas et al., 2017](#); [Olm et al., 2015](#); [Shapiro & Leigh, 2017](#)). Além disso, a disponibilidade dos métodos diagnósticos é limitada, e sua sensibilidade pode variar de acordo com a técnica empregada, a qualidade da amostra e as características individuais do animal ([Lucas et al., 2017](#); [Miranda et al. \(2017\)](#); [Shapiro et al., 2016](#); [Shapiro & Leigh, 2017](#); [Shoemark et al., 2020](#)).

A microscopia eletrônica de transmissão constitui uma importante ferramenta para a identificação de alterações ultraestruturais dos cílios, porém apresenta limitações e não deve ser utilizada isoladamente. Alguns defeitos ciliares, especialmente aqueles predominantemente funcionais, podem não produzir alterações ultraestruturais detectáveis, de modo que um resultado não diagnóstico da microscopia eletrônica de transmissão não exclui completamente a DCP ([Miranda et al., 2017](#); [Shapiro & Leigh, 2017](#)). Além disso, sua aplicação na rotina clínica é limitada pela necessidade de equipamentos especializados, profissionais capacitados para a interpretação dos achados e obtenção de amostras de qualidade adequada ([Shoemark et al., 2020](#)). Dessa forma, a confirmação diagnóstica deve considerar a associação entre diferentes métodos, de acordo com a disponibilidade e as características de cada caso.

Dessa forma, embora os diferentes métodos diagnósticos ofereçam contribuições relevantes, a confirmação da DCP em cães deve basear-se na integração entre histórico clínico, manifestações respiratórias compatíveis, exames complementares, avaliação ultra estrutural dos cílios e testes genéticos. Essa abordagem é essencial, uma vez que nenhum método isolado apresenta sensibilidade e especificidade suficientes para confirmar ou excluir a enfermidade com precisão absoluta ([Jung et al., 2023](#); [Merveille et al., 2011, 2014](#); [Shapiro, 2008](#)). Nesse contexto, alguns autores concordam que a combinação de diferentes ferramentas diagnósticas permanece como a estratégia mais eficaz para aumentar a precisão da investigação clínica ([Clercx et al., 2000](#); [Gana, 2019](#); [Lucas et al., 2017](#); [Olm et al., 2015](#); [Shapiro et al., 2016](#); [Shapiro & Leigh, 2017](#)).

Apesar dos avanços obtidos nas últimas décadas, incluindo a identificação de novos genes associados à DCP e o aprimoramento das técnicas diagnósticas, ainda não existe um exame único capaz de confirmar a enfermidade de forma definitiva ([Shapiro et al., 2016](#); [Shapiro & Leigh, 2017](#)). Além disso, persistem limitações relacionadas à disponibilidade de exames especializados e à ausência de protocolos diagnósticos padronizados para orientar a prática clínica veterinária. Esses fatores reforçam a necessidade de novos estudos que ampliem o conhecimento sobre a doença e contribuam para o desenvolvimento de métodos diagnósticos mais acessíveis, sensíveis e específicos ([Christen et al., 2023](#); [Clercx et al., 2000](#); [Jung et al., 2023](#); [Lucas et al., 2017](#); [Miranda et al., 2017](#); [Shoemark et al., 2020](#)).

Métodos terapêuticos e prognóstico dos cães acometidos pela discinesia ciliar primária

As abordagens terapêuticas descritas para a DCP incluem antibioticoterapia direcionada ao tratamento das infecções bacterianas recorrentes, nebulização e fisioterapia respiratória para favorecer a remoção das secreções acumuladas nas vias aéreas. Essas medidas contribuem para o controle dos sinais clínicos e para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes ([Ferrari et al., 2024](#); [Pouzot-Nevoret et al., 2021](#); [Prata et al., 2024](#); [Sermeño et al., 2024](#)). Em contrapartida, a administração de medicamentos antitussígenos é contraindicada, uma vez que a tosse constitui um importante mecanismo fisiológico de eliminação das secreções respiratórias ([Aguiar et al., 2022](#); [Armengot et al., 2010](#); [Montaner & Carceller, 2013](#); [Portuondo et al., 2014](#); [Romero et al., 2017](#); [Santos et al., 2001](#)). Entretanto, essas terapias atuam apenas no controle das manifestações clínicas, sem interferir na causa primária da enfermidade. Por esse motivo, [Shapiro et al. \(2016\)](#) ressaltam que o acompanhamento clínico contínuo é indispensável para monitorar a progressão da doença e prevenir o desenvolvimento de complicações.

Em relação ao prognóstico, [Edwards et al. \(1992\)](#) destacam que sua evolução é variável e depende principalmente da gravidade das manifestações clínicas, da precocidade do diagnóstico e da eficácia das medidas terapêuticas instituídas.

Considerações finais

A Discinesia Ciliar Primária é uma enfermidade genética ainda pouco estudada na medicina veterinária, condição que contribui para o seu subdiagnóstico e para o reconhecimento tardio na rotina clínica. Embora suas manifestações clínicas estejam bem descritas na literatura, elas apresentam grande similaridade com as de outras afecções respiratórias, dificultando a suspeita clínica e a confirmação diagnóstica. Além disso, os métodos diagnósticos atualmente disponíveis apresentam limitações importantes, tornando indispensável a associação de diferentes exames para aumentar a precisão do diagnóstico. Da mesma forma, ainda não existe um tratamento específico capaz de corrigir a alteração genética responsável pela doença. Assim, o manejo clínico permanece baseado em medidas de suporte voltadas ao controle das manifestações respiratórias e à prevenção de complicações secundárias. Consequentemente, o prognóstico está diretamente relacionado ao diagnóstico precoce, ao acompanhamento contínuo e ao manejo adequado dos pacientes. Diante desse cenário, torna-se evidente a necessidade de ampliar as pesquisas sobre a DCP em cães, especialmente aquelas voltadas à identificação de novas variantes genéticas, ao aperfeiçoamento dos métodos diagnósticos e ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes. Esses avanços poderão favorecer o diagnóstico precoce, melhorar a qualidade de vida dos animais acometidos e fornecer subsídios para programas de seleção genética que contribuam para a redução da ocorrência da enfermidade nas populações caninas.

Referências

- Aguiar, B. C. M., Nogueira, G. F., Matoso, I. S. V., Teodoro, I. M. P., & Maschtakow, T. I. M. (2022). Discinesia ciliar primária. *Studies in Health Sciences*, 3(2). <https://doi.org/10.54022/shsv3n2-032>.
- Aguillo, L. C., Ortega, C. S., & González, N. M. (2025). Discinesia ciliar primeri y brocoquiectasias: Evolución clínica y manejo multidisciplinar. *Revista Sanitaria de Investigación*, VI(11). <https://doi.org/10.34896/rsi.2025.73.70.001>.
- Anderegg, L., Gut, M. I. H., Hetzel, U., Howerth, E. W., Leuthard, F., Kyöstilä, K., Lohi, H., Pettitt, L., Mellersh, C., Minor, K. M., Mickelson, J. R., Batcher, K., Bannasch, D., Jagannathan, V., & Leeb, T. (2019). NME5 frameshift variant in Alaskan Malamutes with primary ciliary dyskinesia. *PLoS Genetics*, 15(9), e1008378. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008378>.
- Armengot, M. C., Roig, M. M., Payá, X. M., & Gimeno, J. (2010). Discinesia ciliar primaria. Ciliopatías. *Acta Otorrinolaringológica Española*, 61(2). <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2009.01.013>.
- Awasthi, S., & Mishra, S. (2025). Primary ciliary dyskinesia: A review. *Rare*, 3. <https://doi.org/10.1016/j.rare.2025.100098>.
- Bell, E. T., Griffin, P., Martinello, P., & Robinson, P. (2016). Primary ciliary dyskinesia in two English Cocker Spaniels. *Australian Veterinary Journal*, 94(5), 149–153. <https://doi.org/10.1111/avj.12418>.

- Braiman, A., & Priel, Z. (2008). Efficient mucociliary transport relies on efficient regulation of ciliary beating. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 163(1–3), 202–207. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2008.05.010>.
- Bustamante-Marin, X. M., & Ostrowski, L. E. (2017). Cilia and mucociliary clearance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 9(4), a028241. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028241>.
- Cho, K. J., Noh, S. H., Han, S. M., Choi, W. Il, Kim, H. Y., Yu, S., Lee, J. S., Rim, J. H., Lee, M. G., Hildebrandt, F., & Gee, H. Y. (2018). ZMYND10 stabilizes intermediate chain proteins in the cytoplasmic pre-assembly of dynein arms. *PLoS Genetics*, 14(3), 1007316. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007316>.
- Christen, M., Ludwig-Peisker, O., Jagannathan, V., Hetzel, U., Schönball, U., & Leeb, T. (2023). STK36 splice site variant in an Australian Shepherd dog with primary ciliary dyskinesia. *Animal Genetics*, 54(3). <https://doi.org/10.1111/age.13306>.
- Clercx, C., Peeters, D., Beths, T., McEntee, K., Votion, D., Snaps, F., Henroteaux, M., & Jorissen, M. (2000). Use of ciliogenesis in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(11). <https://doi.org/10.2460/javma.2000.217.1681>.
- De Scally, M., Lobetti, R. G., & Van Wilpe, E. (2004). Primary ciliary dyskinesia in a Staffordshire bull terrier. *Journal of the South African Veterinary Association*, 75(3).
- Despotes, K. A., Zariwala, M. A., Davis, S. D., & Ferkol, T. W. (2024). Primary Ciliary Dyskinesia: A Clinical Review. *Cells*, 13(11). <https://doi.org/10.3390/cells13110974>.
- Edwards, D. F., Patton, C. S., & Kennedy, J. R. (1992). Primary ciliary dyskinesia in the dog. *Problems in Veterinary Medicine*, 4(2).
- Ferrari, S. S., Rodríguez, L., Mejía, G., & Sánchez, J. (2024). Síndrome de Kartagener, reporte de caso. *Revista Médica Hondureña*, 92(2). <https://doi.org/10.5377/rmh.v92i2.18813>.
- Fliegauf, M., Benzing, T., & Omran, H. (2007). When cilia go bad: Cilia defects and ciliopathies. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8(11), 880–893. <https://doi.org/10.1038/nrm2278>.
- Gana, A. M. H. (2019). Diagnóstico de la discinesia ciliar primaria. *Neumología Pediátrica*, 14(2). <https://doi.org/10.51451/np.v14i2.94>.
- Gudis, D. A., & Cohen, N. A. (2010). Cilia dysfunction. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 43(3), 461–472.
- Horani, A., Brody, S. L., & Ferkol, T. W. (2014). Picking up speed: Advances in the genetics of primary ciliary dyskinesia. *Pediatric Research*, 75(1–2), 158–164. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.200>.
- Horani, A., Ferkol, T. W., Dutcher, S. K., & Brody, S. L. (2016). Genetics and biology of primary ciliary dyskinesia. In *Paediatric Respiratory Reviews* (Vol. 18, p. 18). <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2015.09.001>.
- Ishikawa, H., & Marshall, W. F. (2011). Ciliogenesis: Building the cell's antenna. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 12(4), 222–234. <https://doi.org/10.1038/nrm3085>.
- Jung, R., Choi, J., Bae, H., Jung, D. I., Cho, K. O., & Yu, D. H. (2023). Siewert–Kartagener's syndrome in a dog. *Journal of Veterinary Science*, 24(4). <https://doi.org/10.4142/jvs.23029>.
- Junqueira, L. C., & Carneiro, J. C. (2013). *Histologia Básica* (12 ed.). Guanabara Koogan.
- Kageyama, T., Ito, T., Tanaka, S., & Nakajima, H. (2024). Physiological and immunological barriers in the lung. *Seminars in Immunopathology*, 45(4–6). <https://doi.org/10.1007/s00281-024-01003-y>.
- Kuek, L. E., & Lee, R. J. (2020). First contact: The role of respiratory cilia in host-pathogen interactions in the airways. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 319(4). <https://doi.org/10.1152/AJPLUNG.00283.2020>.
- Laboklin. (2026). Primary ciliary dyskinesia (PCD) in dogs. In *Alaskan Malamute, Australian Shepherd, Eurasian, Miniature American Shepherd, Nova Scotia Duck Tolling Retriever, Old English Sheepdog* (Vol. 1, Number 1).
- Laborie, É., Melchionna, S., & Sterpone, F. (2025). Cilia beating misalignment, immotility or death pathologically affect the efficiency of mucus-clearance. *Communications Physics*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s42005-025-02030-3>.

- Lucas, J. S., Barbato, A., Collins, S. A., Goutaki, M., Behan, L., Caudri, D., Dell, S., Eber, E., Escudier, E., Hirst, R. A., Hogg, C., Jorissen, M., Latzin, P., Legendre, M., Leigh, M. W., Midulla, F., Nielsen, K. G., Omran, H., Papon, J. F., ... Kuehni, C. E. (2017). European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *European Respiratory Journal*, 49(1). <https://doi.org/10.1183/13993003.01090-2016>.
- Merveille, A. C., Battaille, G., Billen, F., Deleuze, S., Fredholm, M., Thomas, A., Clercx, C., & Lequarré, A. S. (2014). Clinical findings and prevalence of the mutation associated with primary ciliary dyskinesia in old english sheepdogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(3), 771–778. <https://doi.org/10.1111/jvim.12336>.
- Merveille, A. C., Davis, E. E., Becker-Heck, A., Legendre, M., Amirav, I., Bataille, G., Belmont, J., Beydon, N., Billen, F., Clément, A., Clercx, C., Coste, A., Crosbie, R., Blic, J., Deleuze, S., Duquesnoy, P., Escalier, D., Escudier, E., Fliegauf, M., ... Amselem, S. (2011). CCDC39 is required for assembly of inner dynein arms and the dynein regulatory complex and for normal ciliary motility in humans and dogs. *Nature Genetics*, 43(1), 72–78. <https://doi.org/10.1038/ng.726>.
- Miranda, I. C., Granick, J. L., & Armien, A. G. (2017). Histologic and Ultrastructural Findings in Dogs with Chronic Respiratory Disease Suspected of Ciliary Dyskinesia. *Veterinary Pathology*, 54(5), 802–812. <https://doi.org/10.1177/0300985817705170>.
- Montaner, A. E., & Carceller, M. A. (2013). Discinesia ciliar primaria. *Anales de Pediatría Continuada*, 11(1). [https://doi.org/10.1016/S1696-2818\(13\)70116-1](https://doi.org/10.1016/S1696-2818(13)70116-1).
- Morrison, W. B., Wilsman, N. J., Fox, L. E., & Farnum, C. E. (1987). Primary Ciliary Dyskinesia in the Dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1(2). <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1987.tb01989.x>.
- Noone, P. G., Leigh, M. W., Sannuti, A., Minnix, S. L., Carson, J. L., Hazucha, M., Zariwala, M. A., & Knowles, M. R. (2004). Primary ciliary dyskinesia: Diagnostic and phenotypic features. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 169(4), 459–467. <https://doi.org/10.1164/rccm.200303-365OC>.
- O'Connor, M. G., Mosquera, R., Metjian, H., Marmor, M., Olivier, K. N., & Shapiro, A. J. (2023). Primary Ciliary Dyskinesia. *Chest Pulmonary*, 1(1). <https://doi.org/10.1016/j.chpulm.2023.100004>.
- Olm, M. A. k, Caldini, E. G., & Manuad, T. (2015). Diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 41(3), 251–263. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004447>.
- Pigino, G., & Ishikawa, T. (2012). Axonemal radial spokes. *BioArchitecture*, 2(2), 50–58. <https://doi.org/10.4161/bioa.20394>.
- Portuondo, L. R., Portuondo, C. A. B., & Suárez, G. A. (2014). Discinesia ciliar primaria. *Revista Cubana de Pediatría*, 86(4).
- Pouzot-Nevoret, C., Magnin, M., Barthélemy, A., Goy-Thollot, I., Cambournac, M., Nectoux, A., & Allaouchiche, B. (2021). Effectiveness of chest physiotherapy using passive slow expiratory techniques in dogs with airway fluid accumulation: A randomized controlled trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(3), 1525–1535. <https://doi.org/10.1111/jvim.16088>.
- Prata, C. R. S., Ferreira, D. A., Goulart, C. H. R., & Viana, P. R. F. (2024). Relato de caso: Síndrome de Kartagener. *Brazilian Journal of Health Review*, 7(2). <https://doi.org/10.34119/bjhrv7n2-271>.
- Raidt, J., Staar, B. O., Omran, H., & Ringshausen, F. C. (2024). Primary ciliary dyskinesia. *Innere Medizin*, 65(6). <https://doi.org/10.1007/s00108-024-01726-y>.
- Reichler, I. M., Hoerauf, A., Guscetti, F., Gardelle, O., Stoffel, M. H., Jentsch, B., Walt, H., & Arnold, S. (2001). Primary ciliary dyskinesia with situs inversus totalis, hydrocephalus internus and cardiac malformations in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, 42(7), 345–348. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2001.tb02471.x>.
- Romero, M. T., Rovira, S. A., & Rabasco, M. A. C. (2017). Manejo del paciente afecto de discinesia ciliar primaria. *Protocolo Diagnosis Pediatric*, 1(1).
- Santos, J. W. A., Waldow, A., Figueiredo, C. W. C., Kleinubing, D. R., & Barros, S. S. (2001). Discinesia ciliar primária. *Jornal de Pneumologia*, 27(5). <https://doi.org/10.1590/s0102-35862001000500006>.

- Satir, P., Heuser, T., & Sale, W. S. (2014). A structural basis for how motile cilia beat. *BioScience*, 64(12), 1073–1083. <https://doi.org/10.1093/biosci/biu180>.
- Sermeno, S. A., Benítez, K. V. C., & Pérez, C. J. (2024). Síndrome de Kartagener y artritis reumatoide. Reporte de caso. *Alerta, Revista Científica del Instituto Nacional de Salud*, 7(1). <https://doi.org/10.5377/alerta.v7i1.16815>.
- Shapiro, A. J., & Leigh, M. W. (2017). Value of transmission electron microscopy for primary ciliary dyskinesia diagnosis in the era of molecular medicine: Genetic defects with normal and non-diagnostic ciliary ultrastructure. *Ultrastructural Pathology*, 41(6), 373–385. <https://doi.org/10.1080/01913123.2017.1362088>.
- Shapiro, A. J., Zariwala, M. A., Ferkol, T., Davis, S. D., Sagel, S. D., Dell, S. D., Rosenfeld, M., Olivier, K. N., Milla, C., Daniel, S. J., Kimple, A. J., Manion, M., Knowles, M. R., & Leigh, M. W. (2016). Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state-of-the-art review. *Pediatric Pulmonology*, 51(2), 115–132. <https://doi.org/10.1002/ppul.23304>.
- Shapiro, H. M. (2008). Flow cytometry of bacterial membrane potential and permeability. In *New Antibiotic Targets*. Springer.
- Shiraiwa, K., Watanabe, A., Sato, N., Nito, M., & Kobayashi, Y. (1995). Case Report on Situs Inversus Totalis in Two Sprague-Dawley Rats. *Experimental Animals*, 44(4), 341–345. <https://doi.org/10.1538/expanim.44.341>.
- Shoemark, A., Boon, M., Brochhausen, C., Bukowy-Bieryllo, Z., de Santi, M. M., Goggin, P., Griffin, P., Hegele, R. G., Hirst, R. A., Leigh, M. W., Lupton, A., MacKenney, K., Omran, H., Pache, J. C., Pinto, A., Reinholt, F. P., Schroeder, J., Yiallourous, P., & Escudier, E. (2020). International consensus guideline for reporting transmission electron microscopy results in the diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia (BEAT PCD TEM Criteria). *European Respiratory Journal*, 55(4), 1900725. <https://doi.org/10.1183/13993003.00725-2019>.
- Subramanian, S., & Kumar, M. (2024). The Association between the Abundance of Homozygous Deleterious Variants and the Morbidity of Dog Breeds. *Biology*, 13(8), 574. <https://doi.org/10.3390/biology13080574>.
- Thornton, D. J., Rousseau, K., & McGuckin, M. A. (2008). Structure and function of the polymeric mucins in airways mucus. *Annual Review of Physiology*, 70, 459–486. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.70.113006.100702>.
- Watson, P. J., Herrtage, M. E., Peacock, M. A., & Sargan, D. R. (1999). Primary ciliary dyskinesia in Newfoundland dogs. *Veterinary Record*, 144(26), 718–725. <https://doi.org/10.1136/vr.144.26.718>.
- Wee, W. B., Kinghorn, B. A., Davis, S. D., Ferkol, T. W., & Shapiro, A. J. (2024). Primary Ciliary Dyskinesia. *Pediatrics*, 153(6). <https://doi.org/10.1542/peds.2023-063064>.
- Whitsett, J. A. (2018). Airway epithelial differentiation and mucociliary clearance. *Annals of the American Thoracic Society*, 15, S143–S148. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201802-128AW>.
- Wloga, D., Joachimiak, E., Osinka, A., Ahmadi, S., & Majhi, S. (2024). Motile Cilia in Female and Male Reproductive Tracts and Fertility. *Cells*, 13(23). <https://doi.org/10.3390/cells13231974>.
- WSAVA. (2018). *The role of health-conscious breeding and genetic testing in reducing the impact of hereditary disease: Hereditary Disease Committee position paper* (Vol. 1).
- Zariwala, M. A., Knowles, M. R., & Omran, H. (2007). Genetic defects in ciliary structure and function. *Annual Review of Physiology*, 69, 423–450. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.69.040705.141301>.

Histórico do artigo:**Recebido:** 17 de junho de 2026**Aprovado:** 18 de julho de 2026**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.