

JOÃO MIGUEL RODRIGUES DOS SANTOS

**PROJETO DE INVESTIGAÇÃO SOBRE A UTILIDADE
DO USO DO BIOMARCADOR NT-PROBNP NO
DESPISTE DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
CONGESTIVA EM GATOS COM DISPNEIA AGUDA**

Orientador: Professor Doutor Luís Lima Lobo

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Faculdade de Medicina Veterinária**

**Lisboa
2020**

JOÃO MIGUEL RODRIGUES DOS SANTOS

**PROJETO DE INVESTIGAÇÃO SOBRE A UTILIDADE
DO USO DO BIOMARCADOR NT-PROBNP NO
DESPISTE DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
CONGESTIVA EM GATOS COM DISPNEIA AGUDA**

Dissertação apresentada para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, no dia 30 de Julho de 2020, com o despacho Reitoral nº203/2020, com a seguinte composição de júri:

Presidente: Professora Doutora Laurentina Pedroso;

Arguente: Professora Doutora Joana Oliveira;

Orientador: Professor Doutor Luís Lima Lobo.

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Faculdade de Medicina Veterinária**

**Lisboa
2020**

A nossa maior glória não reside no fato de nunca cairmos, mas sim em levantarmo-nos sempre depois de cada queda

Oliver Goldsmith

Pelo esforço que fazem diariamente e por terem acreditado em mim, dedico este trabalho aos meus pais

Agradecimentos

À Direção da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, pelo esforço diário, reconhecido pelos alunos, por fornecerem as melhores condições de aprendizagem, pelos valores que passam aos alunos e por terem fornecido uma bolsa de investigação, que permitiu a realização desta dissertação.

Ao professor doutor Luís Lima Lobo, meu orientador, pela oportunidade de estagiar no Hospital Veterinário do Porto (HVP), pelos conhecimentos transmitidos na área da cardiologia veterinária, pela orientação e pelo auxílio, na realização da dissertação.

À Dr^a Ângela Martins, por ser um grande exemplo de profissionalismo, simplicidade, companheirismo, pelos conhecimentos importantíssimos que transmitiu durante estes anos, e pelo prazer de ensinar.

À Dr. Patrícia Gayan, pela fantástica pessoa que é, pela simpatia, pela humildade e acima de tudo, pela vontade de ensinar.

A todos os membros do Hospital Veterinário do Porto e do Hospital Universitário da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, pela boa disposição e pela total disponibilidade ao longo do estágio.

À Dr. Sónia Campos, pela oportunidade de estagiar no Hospital Veterinário Da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, por toda a paciência e compreensão, pela boa disposição, e pelos conhecimentos partilhados na área de anestesiologia.

Ao Dr. Rui Máximo e Dr. Pedro Parreira, pela disponibilidade, transmissão de conhecimentos na área da cardiologia e por todos os conselhos que me transmitiram durante o estágio curricular.

Ao Dr. Pedro Almeida pelos conselhos e pela sabedoria transmitida na área da medicina interna de pequenos animais.

À Dr^a Joana Fonseca e à Dr^a Ana Lúcia Rodrigues pela boa disposição, pela motivação, pelos conselhos e pelo auxílio que prestaram na componente laboratorial desta dissertação

Aos laboratórios Inno e IDDEX, pela informação disponibilizada e artigos fornecidos, e por terem analisado todas as amostras recolhidas

Aos funcionários da biblioteca municipal de Santarém e da sala de leitura Bernardo Santareno, pela simpatia, pela força e pelo apoio que transmitiram

Aos tutores dos gatos deste estudo, por terem disponibilizarem o seu tempo e por terem permitido recolher as amostras necessárias para o estudo

Aos meus colegas de curso e amigos pelo companheirismo e pela união ao longo desta jornada

Ao Tiago Coelho, amigo para a vida, pelas conversas, pelo companheirismo, pelas partilhas, por estares sempre presente, e por teres sido um grande apoio nestes últimos anos

Aos meus pais, o meu grande exemplo, os meus ídolos, pelo esforço diário, por darem 100% em tudo, pelo apoio incondicional, pelos conselhos, por me terem dado condições para continuar a estudar, e pela pessoa que sou hoje.

À minha cadela Angie, e aos meus gatos, Caramelo e Ronho, pelo amor diário que transmitem, e por me fazerem lembrar diariamente do porquê de ter escolhido este curso..

A todos, um sincero obrigado, por terem ajudado a concretizar este sonho!

Resumo

Biomarcadores Cardíacos em Medicina Veterinária: Utilidade do NT-proBNP na distinção de pacientes cardíacos e não cardíacos, em gatos com dispneia aguda

A insuficiência cardíaca congestiva é uma causa comum de dispneia aguda em gatos. O diagnóstico pode ser um desafio, não apenas pela instabilidade do paciente dispneico, que torna a sua manipulação limitada, mas também devido aos achados inespecíficos que muitas vezes estão presentes nos exames complementares.

Em medicina veterinária, atualmente, a utilidade do uso dos péptidos natriuréticos, continua a ser alvo de investigações, apesar de estudos indicarem que, num futuro próximo, poderão ser ótimas ferramentas no auxílio ao despiste de doenças cardíacas e insuficiência cardíaca congestiva assim como na monitorização da resposta a terapêuticas para falha cardíaca e na emissão de um juízo prognóstico.

Esta dissertação visa abordar todos os aspetos relativos à abordagem à dispneia aguda em gatos, a caracterização, função, utilidade e limitações dos péptidos natriuréticos em medicina veterinária e, por fim, relatar um estudo elaborado em colaboração com o Hospital Veterinário do Porto (HVP) e o Hospital Veterinário da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias (HV-ULHT) com o objetivo principal de avaliar a utilidade do uso do biomarcador cardíaco NT-proBNP em gatos com dispneia aguda, como forma de distinção entre os pacientes cardíacos e os pacientes não cardíacos, comparando os resultados com os restantes achados do exame físico e dos exames complementares de diagnóstico.

Neste trabalho de investigação após o tratamento estatístico dos dados concluímos que a presença de hipotermia e de uma condição corporal fraca se correlacionam com o diagnóstico de ICC, assim como os achados ecocardiográficos indicativos de hipertrofia ventricular esquerda e de dilatação atrial esquerda. Para além disso concluímos que tanto o parâmetro ecocardiográfico rácio Ae/AO como o biomarcador cardíaco NT-proBNP apresentam um poder discriminativo significativo permitindo despistar com alta sensibilidade e especificidade ICC numa população de gatos com dispneia aguda. Como tal, num futuro próximo o biomarcador cardíaco NT-proBNP poderá vir a ter utilidade, principalmente em cenário de emergência, na abordagem primária e triagem de gatos em stress respiratório agudo.

Palavras-Chave: gatos, dispneia aguda, insuficiência cardíaca congestiva, biomarcador cardíaco, NT-proBNP

Abstract

Cardiac Biomarkers in Veterinary Medicine: Utility of NT-proBNP to differentiate cardiac from non-cardiac causes of acute respiratory distress in cats

Congestive heart failure is a common cause of acute dyspnea in cats. The diagnosis can be challenging, not only due to the instability of the dyspneic patient, which makes its manipulation limited, but also due to the non-specific findings that are often present in diagnostic exams.

In veterinary medicine, currently, the usefulness of natriuretic peptides continues to be the target of investigation, although studies indicate that, in the near future, they may be great tools helping to screen for heart disease and congestive heart failure as well as monitoring therapeutic responses and determining the prognosis

This dissertation aims to address all aspects related to the approach to acute dyspnea in cats, the characterization, function, usefulness and limitations of natriuretic peptides in veterinary medicine and, finally, to report a study developed in collaboration with the Hospital Veterinário do Porto (HVP) and the Hospital Veterinário da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias (HV-ULHT) with the main objective of evaluating the usefulness of using the cardiac biomarker NT-proBNP in cats with acute dyspnea, as a way of distinguishing between cardiac patients and non-cardiac patients. cardiac arrest, comparing the results with the remaining findings of the physical examination and complementary diagnostic tests.

After the statistical processing of the data, we concluded that the presence of hypothermia and a weak body condition correlate with the diagnosis of CHF, as well as echocardiographic findings indicative of left ventricular hypertrophy and left atrial dilation. In addition, we concluded that both the echocardiographic parameter Ae / AO ratio and the measurement of plasmatic concentration of cardiac biomarker NT-proBNP have a significant discriminative power, allowing screening with high sensitivity and specificity CHF in a population of cats with acute dyspnea. As such, in the near future the cardiac biomarker NT-proBNP may be useful, especially in an emergency setting, in the primary approach and screening of cats in acute respiratory stress.

Keywords: cat, acute respiratory distress, congestive heart failure, cardiac biomarker, NT-proBNP

Índice Geral

Agradecimentos.....	5
Resumo	7
Abstract.....	8
Índice de Tabelas.....	12
Índice de Figuras.....	14
Índice de Gráficos.....	17
Lista de Abreviaturas.....	19
 I – Descrição do Local de Estágio	25
 II - Descrição das atividades realizadas durante o estágio curricular.....	26
 1 - Casuística observada no estágio curricular	26
1.1 – Área da clínica médica.....	26
1.2 – Área da cirurgia.....	29
1.3 – Exames complementares de diagnóstico	31
 III – Dispneia aguda em Gatos	32
1- Introdução.....	32
2- Abordagem à dispneia aguda.....	33
2.1 - Estabilização inicial.....	33
2.2 – História Clínica / Anamnese	36
2.3 – Exame clínico.....	37
2.4 - Exames complementares de diagnóstico.....	41
2.4.1 - Radiografia torácica.....	41
2.4.2 – Ecocardiografia.....	45
2.4.3 - Ecografia Pulmonar (<i>Vet-blue e T-Fast</i>).....	46
 IV – Marcadores bioquímicos de doença cardíaca como método de diagnóstico em gatos com dispneia aguda.....	51
 1- Introdução.....	51

2- Biomarcadores cardíacos.....	52
2.1 - Definição de biomarcador.....	52
2.2 - Classificação dos biomarcadores cardíacos.....	53
2.3 – Biomarcadores de função cardíaca / indicadores de stress miocárdico	53
2.3.1 - Peptídeos Natriuréticos.....	54
2.3.1.1 - Peptídeo natriurético atrial (ANP).....	55
2.3.1.2 - Peptídeo natriurético tipo-B (BNP).....	56
2.3.1.3 - Outros Péptidos Natriuréticos (CNP, DNP e VNP).....	57
2.3.1.4 – Liberação e eliminação.....	58
2.3.1.5 - Ações fisiológicas.....	59
2.3.1.5.1 - Pressão Arterial e Volume Intravascular	60
2.3.1.5.2 - Remodelação Cardíaca e Vascular.....	61
2.3.1.5.3 – Metabolismo energético	61
2.3.1.6 - Aplicações Clínicas.....	62
2.3.1.6.1 - Detecção de doença cardíaca subjacente.....	62
2.3.1.6.2 – Despiste de ICC em pacientes com dispneia aguda.....	63
2.3.1.6.3- Estabelecimento de um prognóstico e monitorização terapêutica.....	65
2.3.1.7 - Limitações na Medição Dos Péptidos Natriuréticos.....	66
2.3.1.7.1 - Hipertensão Sistémica e Doença Renal Crónica.....	67
2.3.1.7.2 - Hipertiroidismo Felino.....	68
2.3.1.7.3 - Hipertensão Pulmonar.....	69

V - Estudo- Utilidade Do Biomarcador NT-proBNP Na Distinção Entre Pacientes Cardíacos e Não Cardíacos em Gatos com Dispneia Aguda..... 71

1-Objetivo.....	71
2- Metodologia.....	71
2.1- Exame Físico	72
2.2- Protocolo Ecocardiográfico.....	73
2.3- Protocolo Radiográfico.....	74
2.4 – Eletrocardiografia.....	75
2.5- Análises Sanguíneas e <i>Snap-test</i> para o biomarcador NT-proBNP	76
2.6 – Análise Estatística.....	77
3-Resultados.....	79

3.1- Estatística descritiva - parâmetros avaliados no exame clínico.....	80
3.2 – Estatística Inferencial – comparação dos dados obtidos a partir do exame físico.....	83
3.3 – Avaliação da correlação entre os parâmetros do exame clínico e a origem da dispneia.....	84
3.4- Estatística descritiva - parâmetros obtidos durante os exames complementares....	85
3.5 – Exame inferencial – comparação dos dados obtidos a partir dos exames complementares.....	90
3.6 - Avaliação da correlação entre os parâmetros dos exames complementares e a origem da dispneia.....	91
3.7 - Determinação do poder discriminativo do parâmetro ecocardiográfico rácio Ae/AO.....	92
3.8 – Determinação do poder discriminativo do biomarcador NT-proBNP.....	93
4- Discussão.....	94
5- Conclusão.....	105
Bibliografia.....	106

Apêndice.....	
Apêndice 1 – Características dos vários tipos de efusão pleural e os respetivos diagnósticos diferenciais.....	I
Apêndice 2 – Formulário utilizado para a recolha dos dados neste estudo.....	II
Apêndice 3 – Resultado de uma análise à tiroxina total felina (TT4) num elemento do estudo.....	VI
Apêndice 4 – Imagem ecocardiográfica de um gato do grupo I – C.....	VII
Apêndice 5 – Imagem ecocardiográfica de um gato do grupo II – NC.....	VIII
Apêndice 6 – Estatística descritiva dos parâmetros obtidos no exame físico e nos exames complementares no grupo I – C e no grupo II – NC.....	IX
Apêndice 7 - Teste de Grubbs para identificação de <i>outliers</i>	XI
Apêndice 8 – Teste de Shapiro – Wilk para avaliar a normalidade da distribuição.....	XII
Apêndice 9 – Teste Levene para avaliar a homogeneidade entre duas variâncias.....	XIII
Apêndice 10 – Estatística Inferencial – teste U de Mann-Whitney para variáveis quantitativas sem distribuição normal.....	XIV
Apêndice 11 – Estatística Inferencial – teste <i>t de student</i> para variáveis quantitativas com distribuição normal.....	XIV
Apêndice 12 – Estatística Inferencial – teste exato de Fisher para duas proporções.....	XV

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Distribuição em percentagem dos cães e gatos observados por género.....	26
Tabela 2 – Distribuição em percentagem das consultas observadas por especialidade clínica.....	28
Tabela 3 - Distribuição em percentagem das cirurgias de tecidos moles observadas.....	29
Tabela 4- Distribuição em percentagem dos exames complementares de diagnóstico usados.....	31
Tabela 5 – Comparação entre os valores plasmáticos de NT-proBNP e os resultados possíveis para o SNAP® <i>Feline proBNP Test</i>	77
Tabela 6- Estatística descritiva e inferencial dos dados obtidos a partir do exame clínico para comparação entre o grupo I – C e no grupo II – NC.....	84
Tabela 7 – Avaliação da correlação entre os parâmetros do exame físico e a dispneia de origem cardíaca.....	84
Tabela 8- Estatística descritiva e inferencial dos dados obtidos a partir dos exames complementares para comparação entre o grupo I – C e no grupo II – NC.....	91
Tabela 9– Avaliação da correlação entre os parâmetros ecocardiográficos / biomarcadores renais e a dispneia de origem cardíaca	92
Tabela 10 – Estimativa da área abaixo da curva ROC (AUC)	93
Tabela 11 – Valores de sensibilidade, especificidade, e índice de Youden (I.Y) para cada <i>cut-off</i> do rácio AE/AO.....	93

Tabela 12 - Distribuição dos resultados após testagem das amostras para o biomarcador NT-proBNP nos elementos deste estudo.....	94
---	----

Índice de Figuras

Figura 1 – Demonstração gráfica da curva de dissociação do oxigénio.....	34
Figura 2 – Gato com efusão pleural A) Radiografia torácica na projeção LL esquerda de um gato com efusão pleural e B) respetiva efusão pleural removida por toracocentese paraesternal ecoguiada	42
Figura 3 – Radiografia torácica (A) latero-lateral direita e (B) ventro-dorsal a ilustrar o cálculo do índice cardíaco vertebral (ICV).....	44
Figura 4 – Radiografia torácica na projeção latero-lateral direita de dois gatos com cardiomiopatia hipertrófica felina, um sem dilatação atrial esquerda (A) e outro com dilatação atrial esquerda moderada (B)	45
Figura 5 – Ecocardiografia de um gato com insuficiência cardíaca esquerda na (A) - vista paraesternal direita – eixo longo 5 câmaras e (B) - vista paraesternal direita – eixo curto ao nível da aorta na qual se verifica uma hipertrofia severa da parede ventricular esquerda e do septo interventricular e a presença de dilatação atrial esquerda evidente com derrame pleural.....	46
Figura 6 – Ecografia segundo o protocolo <i>T-fast</i> de um pulmão normal com a sonda ecográfica localizada no CTS. A) imagem ecográfica esquematizada e B) real de um pulmão normal nas quais estão representadas as várias estruturas observáveis	48
Figura 7 – Ilustração (A) e Imagem ecográfica real na vista CTS de uma inconsistência na linha P-P relativa à interface pleuro-pulmonar “ <i>step sign</i> ”	48
Figura 8 – Representação ilustrativa das 4 janelas ecográficas que constituem o protocolo <i>Vet-blue</i>	49
Figura 9 – Ilustração (A) e imagem ecográfica real (B) de um pulmão com líquido no parênquima	50

Figura 10 – Sequências e estrutura dos diferentes péptidos natriuréticos	55
Figura 11 – A) Imagem de microscopia óptica na ampliação 20x de uma amostra de tecido cardíaco atrial humano corada com azul de toluidina e B) imagem por microscopia eletrónica da mesma amostra onde é possível observar o corte transversal de várias células musculares cardíacas dos átrios e a presença de grânulos atriais que armazenam o ANP.....	56
Figura 12 – Fisiologia e microestrutura dos péptidos natriuréticos A) esquematização do da estrutura das pré-hormonas proANP (cima) e proBNP (baixo) e dos locais de clivagem enzimática; B) e C) Esquematização dos vários passos do processamento do péptido natriurético atrial e cerebral e da ligação do ANP e BNP aos recetores NPR-A e NPR-B que marcam o início da sinalização intracelular. Esquematização do processo de eliminação por endocitose e consequente degradação lisossomal após ligação ao recetor NPR-C	60
Figura 13 – Esquematização da interação entre os péptidos natriuréticos, o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) e o sistema Nervoso Simpático (SNS) e dos efeitos de cada um deles ao nível do eixo cardio-renal	62
Figura 14 – Ilustração de um resultado normal (A) e anormal (B) para o <i>SNAP® Feline proBNP Test</i>	77
Figura 15 – Condição corporal de um gato do grupo I -C e de um gato do grupo II - NC evidenciando a diferença significativa entre os dois grupos.....	81
Figura 16 – Radiografia torácica em projeção LL (A) e VD (B) de um gato com presença de efusão pleural localizada nos quadrantes pulmonares ventrais impossibilitando a avaliação da silhueta cardíaca e da vasculatura pulmonar. Também é possível observar um padrão pulmonar misto nos lobos pulmonares caudais.....	86
Figura 17 - Imagem ecocardiográfica em corte apical gravada em modo M, de um gato do grupo I – C (A) e de um gato do grupo II – NC (B) evidenciando a diferença significativa na espessura do septo interventricular e da parede posterior ventricular esquerda assim como na dimensão do ventrículo esquerdo, ao longo do ciclo cardíaco	88

Figura 18 – Imagens ecocardiográficas gravada em modo bidimensional de um corte paraesternal direito no eixo curto ao nível da aorta de um gato do grupo I - C (A) e de um gato do grupo II– NC (B) com e sem dilatação do átrio esquerdo respetivamente.....89

Índice dos Gráficos

Gráfico 1 – Distribuição em percentagem dos animais observados por espécie.....	26
Gráfico 2 – Distribuição em percentagem dos animais exóticos observados nas consultas....	27
Gráfico 3 - Distribuição em percentagem do tipo de consultas observadas.....	28
Gráfico 4 – Distribuição em percentagem das consultas de reavaliação, tratamentos e pequenas intervenções.....	29
Gráfico 5 – Distribuição em percentagem das cirurgias minimamente invasivas observadas.....	30
Gráfico 6- Distribuição em percentagem das cirurgias pequenas observadas.....	30
Gráfico 7 e 8 –Distribuição em percentagem por diagnóstico definitivo no grupo I – C e no grupo II - NC	79
Gráfico 9 – Distribuição absoluta das idades e representação dos valores médios no grupo I - C e no grupo II - NC	81
Gráfico 10 - Distribuição absoluta do peso e representação dos valores no grupo I - C e no grupo II – NC.....	81
Gráfico 11 - Distribuição absoluta da frequência respiratória e representação dos valores médios no grupo I - C e no grupo II - NC	82
Gráfico 12 - Distribuição absoluta da frequência cardíaca e representação dos valores médios no grupo I - C e no grupo II – NC, assim como do <i>outlier</i> detetado no grupo II.....	82
Gráfico 13 - Distribuição absoluta da temperatura e representação dos valores médios no grupo I – C e no grupo II - NC	83

Gráfico 14 – Distribuição absoluta e percentual da incidência de ritmo de galope e sopro cardíaco nos elementos do grupo I -C e no grupo II – NC.....	83
Gráficos 15 e 16 – Valores médios dos parâmetros avaliados durante o exame físico no grupo I – C e no grupo II – NC	83
Gráfico 17 - Distribuição absoluta dos valores da medição da PVEd, representação dos valores médios, no grupo I - C e no grupo II - NC e representação do <i>cut-off</i> para despistar hipertrofia ventricular esquerda	88
Gráfico 18 - Distribuição absoluta dos valores da medição da SIVd, representação dos valores médios, no grupo I - C e no grupo II – NC, e representação do <i>cut-off</i> usado para despistar hipertrofia ventricular esquerda.....	88
Gráfico 19 - Distribuição absoluta dos valores da medição da DVEd, representação dos valores médios, no grupo I - C e no grupo II – NC, e representação do <i>cut-off</i> usado para despistar hipertrofia ventricular esquerda.....	89
Gráfico 20 - Distribuição absoluta dos valores da medição do rácio Ae/Ao, representação dos valores médios, no grupo I - C e no grupo II - NC e representação do <i>cut-off</i> usado para despistar dilatação atrial esquerda.....	89
Gráfico 21 - Distribuição absoluta da Fração de Encurtamento (Fe%) e representação dos valores médios no grupo I - C e no grupo II - NC	90
Gráfico22 - Distribuição absoluta da Fração de Ejeção (FE%) e representação dos valores médios no grupo I - C e no grupo II - NC (azul).....	90
Gráfico 23 – Curva ROC para o parâmetro ecocardiográfico rácio Ae/AO com marcação do <i>cut-off</i> ideal neste estudo	92

Lista de abreviaturas e símbolos

± - mais ou menos

% - percentagem °

- graus

° C - graus

Celsius = - igual

> - maior

< - menor

β₂ - recetores beta-2

μL – microlitro

AHA – “*American Heart Association*”

AE/Ao - rácio átrio esquerdo – aorta

AKI - dano renal agudo (do inglês *acute kidney injury*)

ANP - peptídeo natriurético atrial

AT-1 - receptores tipo 1 da angiotensina (do inglês *angiotensin type 1 receptor*)

ATP - adenosina trifosfato

BDWG – “*Biomarker Definition Working Group*”

BID - duas vezes por dia (da locução latina *bis in die*)

BNP - peptídeo natriurético cerebral ou tipo-B

BP – bordas / margens pulmonares

Bpm - batimentos por minuto

C-ANP - fragmento carboxi-terminal do péptido natriurético atrial C-

BNP - fragmento carboxi-terminal do péptido natriurético cerebral

CAVD - cardiomiopatia arritmogénica do ventrículo direito

Cd - vista região lobo pulmonar caudo-dorsal

cGMP - 3',5'-Monofosfato de Guanosina

Cíclica cm – centímetros

CMC – célula muscular cardíaca CMD -

cardiomiopatia dilatada CMH -

cardiomiopatia hipertrófica CMR -

cardiomiopatia restritiva CMNC -

cardiomiopatia não-classificável CNP -

peptídeo natriurético tipo-C

cr - coração

Cr - vista região do lobo pulmonar cranial
CK-MB - creatinoquinase MB
CTS - ponto de colocação do dreno torácico
CO₂ - dióxido de carbono
DH - ponto de vista hepatodiafragmática
DNP - peptídeo natriurético *dendroapsis*
DVEd - diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole
DV – dorsoventral
EC- eixo cardíaco curto
ECG - eletrocardiograma
EDTA - ácido etilenodiaminotetracético
EL- eixo cardíaco longo
Ep - efusão pleural
ET-1 - endotelina 1
Fe % - fração de encurtamento
FeLV - Vírus da Leucemia Felina (do inglês, *Feline Leukemia Virus*)
Fil - fissura inter-lobar
FiO₂ - fração inspirada de oxigénio
FIV -Vírus da Imunodeficiência Felina (do inglês, *Feline Immunodeficiency Virus*)
FN – fibra nervosa
G/dl – gramas por decilitro
GPT - guanosina trifosfato
h - Horas
Hb - hemoglobina
Hg- Chumbo
HVP - Hospital Veterinário do Porto
HV-ULHT - Hospital Veterinário da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
ICC - insuficiência cardíaca congestiva
ICV - índice cardíaco vertebral
IECA - inibidores da enzima conversora de angiotensina
IM - via intra-muscular
IV - via intravenosa
I.Y - Índice de Youden's
Kg - quilograma
kv - kilivoltagem

LDH - lactato desidrogenase

LLd - laterolateral direita

LLe - laterolateral esquerda

ma - miliamperagem

MAVM - movimento anterior da válvula mitral

Md - vista região do lobo pulmonar médio

mg/Kg - miligrama por quilograma

mg/kg/min - miligrama por quilograma por minuto

mm - milímetros

mmHg - milímetros de mercúrio

mL- mililitros

MHz - megahertz

mRNA ANP - ácido ribonucléico mensageiro do péptido natriurético atrial

mRNA BNP - ácido ribonucléico mensageiro do péptido natriurético

cerebral mV - milivolts

NPR-A - Recetores específicos tipo-A (do inglês, *Natriuretic peptide receptor type A*)

NPR-B - Recetores específicos tipo-B (do inglês, *Natriuretic peptide receptor type B*)

NPR-C - Recetores específicos tipo-C (do inglês, *Natriuretic peptide receptor type C*)

NT-proANP - fragmento amino-terminal do peptídeo natriurético atrial NT-proBNP

fragmento amino-terminal peptídeo natriurético tipo-B O₂ - oxigénio

PaCO₂ - pressão parcial arterial de dióxido de carbono

PaO₂ - pressão parcial arterial de oxigénio

PAS - pressão arterial sistólica

PCS - ponto de vista do pericárdio

PIF - peritonite infecciosa felina

Ph - vista região peri-hilar

pm - pulmão

pmol/L - picomole por litro

PO - via oral (da locução latina *per os*) proANP - molécula

precursora do peptídeo natriurético atrial proBNP molécula

precursora do peptídeo natriurético tipo-B PVEd - espessura

da parede ventricular esquerda em diástole QID - quatro

vezes por dia (da locução latina *quater in die*) ROC - *Receiver*

Operating Characteristic

rpm - respirações por minuto

RPM - rotações por minuto

SaO₂ - saturação de hemoglobina em oxigénio

SC - via sub-cutânea

Sc - sombra costal

sc - silhueta cardíaca

SDMA - dimetilarginina simétrica (do inglês *Symetric Dimethylarginine*)

SID - uma vez por dia (da locução latina *semel in die*)

SIRS - síndrome da resposta inflamatória sistémica

SIVd - espessura do septo interventricular em diástole

SNS – sistema nervoso simpático

SRAA - sistema renina-angiotensina-aldosterona

T3 - hormona tri-iodotironina

T4 - hormona tiroxina

TL - telócito

TT4 - hormona tiroxina total

TID - três vezes por dia (da locução latina *ter in die*)

T-Fast - *thoracic focused assessment with sonography for trauma, triage, and tracking*

Tr - traqueia

Trc - tempo repleção capilar

TSA - teste sensibilidade a antibióticos

VD - ventrodorsal

Vet-blue - *Veterinary Bedside Lung- Ultrasound Evaluation*

VNP - peptídeo natriurético ventricular

WSAVA-GNL - comité global da nutrição da *The World Small Animal Veterinary Association*

,

I – Descrição do Estágio

O estágio curricular teve a duração total de 7 meses, tendo sido feito no Hospital Veterinário do Porto (HVP) e no Hospital Veterinário da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias (HV-ULHT), sob orientação do professor doutor Luís Lima Lobo e dos profissionais de cada um dos hospitais. As áreas abordadas foram a clínica e cirurgia de animais de companhia, com um foco especial na especialidade de cardiologia, área de interesse do aluno e de referência no HVP. O estágio curricular teve um horário rotativo que abrangeu períodos diurnos, períodos noturnos, fins-de-semana e feriados, de modo a conseguir acompanhar a casuística do hospital que tanto incluiu consultas gerais e de especialidade, como urgências clínicas e cirúrgicas. O estágio curricular permitiu ao estagiário adquirir competências pessoais assim como aplicar os conhecimentos obtidos durante o curso.

Durante as consultas o estagiário procedeu à recolha de dados e elaboração da anamnese do paciente, exame físico do animal e participou ativamente na realização de exames complementares de diagnóstico, com o objetivo de chegar ao diagnóstico definitivo tendo igualmente sido feita a discussão isolada de cada caso e a elaboração da lista de diagnósticos diferenciais, quando aplicável.

Na área de internamento, foi possível acompanhar e monitorizar diariamente cada animal, assistir às rondas médicas, analisar o historial clínico de cada animal, administrar a medicação diária consoante a posologia de cada paciente, proceder à recolha amostras biológicas para análise, colocação de cateter intravenoso em pacientes que tiveram indicação para fluidoterapia ou administração de fármacos intravenosos, e prestação cuidados básicos, por exemplo de alimentação e de higiene.

Na área cirúrgica foi oferecida a oportunidade de participar em consultas pré-cirúrgicas, avaliar o caso clínico e o protocolo cirúrgico usado para cada caso em específico, preparar a sala cirúrgica, aplicar um acesso intravenoso para posterior indução anestésica, preparar os pacientes para a intervenção, com tricotomia e assepsia assim como com colocação de tubo endotraqueal, participar ativamente na cirurgia em várias funções, entre as quais, monitorização da anestesia, assistente de cirurgia e circulante e ainda, acompanhar o pós-operatório dos pacientes.

Durante o período de estágio, por cada semana, foi fornecido um artigo para cada especialidade, que foi estudado, avaliado, e discutido, entre os estagiários, e que se seguiu posteriormente por uma pequena apresentação por parte da equipa médica.

II - Descrição das atividades realizadas durante o estágio curricular

1 – Casuística observada durante o estágio curricular

1.1 –Área da clínica médica

Dentro dos animais observados na área da clínica médica, (gráfico 1), a maioria pertencia à espécie canina, cerca de 49%, seguindo-se a espécie felina, cerca de 45%, e os exóticos, que representaram cerca de 6%. O género prevalente (tabela 1) nos canídeos foi o feminino, representando cerca de 56%, e nos felinos o género prevalente foi o masculino, representando cerca de 61%. Dentro dos exóticos, foi possível encontrar na sua maioria mamíferos como lagomorfos (37%) e alguns roedores (33%), embora também tenham sido observados alguns répteis (24%) e pequenas aves (6%)

Gráfico 1 – Distribuição em percentagem dos animais observados, por espécie

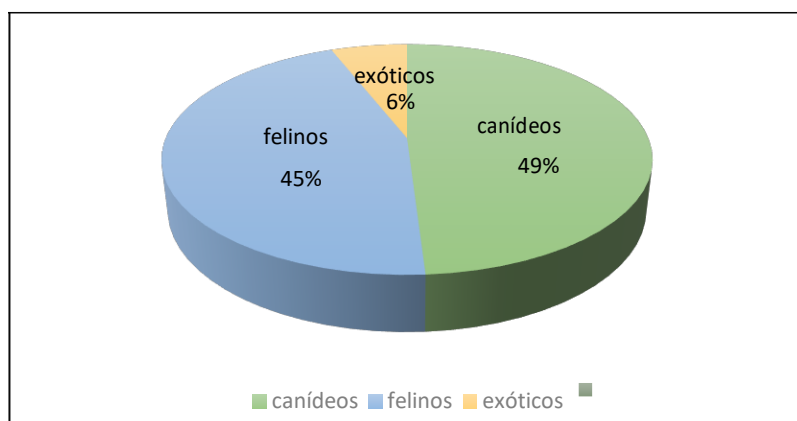
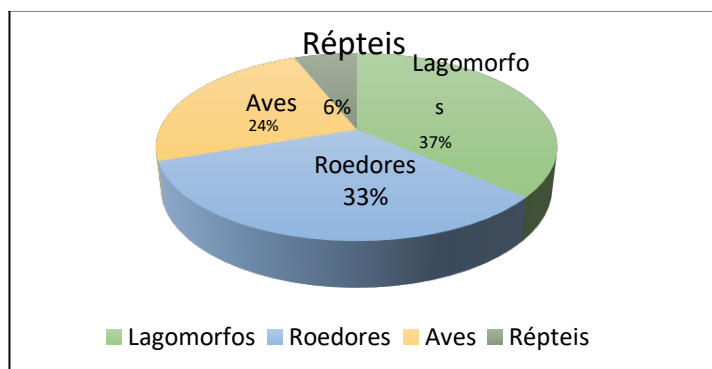


Tabela 1 – Distribuição em percentagem dos cães e gatos observados por género

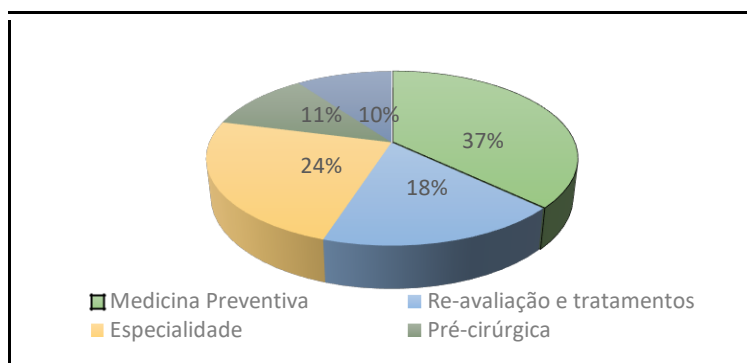
Espécie	Género	Percentagem
Cães	Masculino	43%
	Feminino	56%
Gatos	Masculino	61%
	Feminino	49%

Gráfico 2 - Distribuição em percentagem dos animais exóticos observados nas consultas



As consultas assistidas durante o estágio curricular (tabela 2) podem ser segmentadas em 5 tipos sendo elas: 1) consultas de medicina preventiva; 2) consultadas pré-cirúrgicas; 3) consultas de especialidade, 4) consultas de urgência e 5) consultas de reavaliação associado a pacientes nos quais havia indicação para visitas periódicas para reavaliar, fazer pensos e/ou administrar fármacos. As consultas de medicina preventiva, que incluíram, primo vacinações, reforços vacinais e desparasitações, colocações de chip representaram cerca de 37% das consultas assistidas. As consultas pré-cirúrgicas representaram cerca de 11% das consultas assistidas, nas quais, foi explicado pormenorizadamente a técnica cirúrgica que ia ser utilizada, os riscos cirúrgicos e anestésicos, seguindo-se por uma avaliação rápida do historial médico, de um exame físico e das provas analíticas pré-anestésicas solicitadas pelo cirurgião responsável.

Gráfico 3 - Distribuição em percentagem do tipo de consultas observadas



As consultas de especialidade (tabela 2) representaram cerca de 24% das consultas assistidas, tendo sido mais incidentes nas áreas de cardiologia (41%), odontologia (14%),

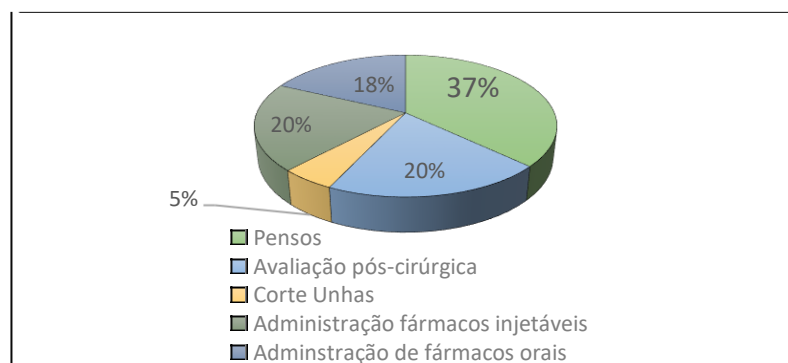
oncologia (14%), dermatologia (11%) e oftalmologia (5%), apesar de existirem animais incluídos em mais do que uma especialidade. Um dado relevante é que na área da cardiologia, mais de 65% dos animais vistos foram cães com mais de 10 anos. As consultas de urgências representaram 22% das consultas assistidas, sendo que, em relação aos gatos, em 74% estavam relacionadas com o sistema urinário e eventos traumáticos e nos cães 53% estavam associados maioritariamente a eventos traumáticos e ao sistema gastrointestinal.

Tabela 2 – Distribuição em percentagem das consultas por especialidade clínica

Especialidade	Percentagem
Cardiologia	41%
Oncologia	14%
Odontologia	14%
Dermatologia	11%
Urologia	10%
Gastroenterologia	9%
Oftalmologia	5%
Ortopedia	4%
Neurologia	1%
Endocrinologia	1%

As consultas de reavaliação e tratamentos (gráfico 3), representaram 18% das consultas assistidas, e incluíram a avaliação de animais pós-cirúrgicos (20%), com avaliação e/ou assepsia de suturas e/ou remoção de pontos, colocação de pensos (37%), administração de fármacos injetáveis (20%), administração de fármacos orais (18%) e corte de unhas (5%).

Gráfico 4 – Distribuição em percentagem das consultas de reavaliação, tratamentos e pequenas intervenções



1.2– Área cirúrgica

A área da clínica cirúrgica foi dividida em 4 áreas distintas sendo elas, cirurgia de tecidos moles (45%), cirurgia ortopédica (23%), cirurgias minimamente invasivas (6%) e pequenas intervenções (26%). A frequência relativa às cirurgias de tecidos moles encontra-se na tabela 3, sendo que as cirurgias eletivas como a orquiectomia, ovariectomias e a remoção de neoplasias representaram a maioria das cirurgias de tecidos moles observadas, seguindo-se pelas cirurgias do sistema gastrointestinal e esplênicas.

As cirurgias minimamente invasivas representaram apenas 6% das cirurgias observadas (gráfico 5), as quais puderam ser divididas em cirurgias com recurso a endoscopia e cirurgias com recurso a fluoroscopia. Dentro das cirurgias com recurso a endoscopia, foram observadas ovariectomias laparoscópicas (67%), remoções de corpos estranhos gástricos (6%) e uma pericardiectomia parcial toracoscópica (3%). Nas cirurgias com recurso a fluoroscopia foram observadas, três valvuloplastias por balão para o tratamento de estenose pulmonar (18%) e uma oclusão de um ducto arterioso persistente (3%).

As cirurgias ou intervenções ligeiras (gráfico 6), representaram cirurgias de curta duração, como as destartarizações e extração de dentes, remoção de cavilhas, suturas de defeitos cutâneos, abdominocentese, toracocentese e pericardiocentese em que não foi necessário ocupar o bloco cirúrgico e foram feitas com recurso uma pequena sedação ou uma anestesia ligeira.

Tabela 3- Distribuição em percentagem das cirurgias de tecidos moles observadas

Cirurgia de tecidos moles	Percentagem
Orquiectomia	41%
Ovariectomia	22%
Remoção de tumores	17%
Sistema gastrointestinal	8%
Baço	7%
Sistema urinário	3%
Aparelho ocular	1%
Vias aéreas superiores	1%

Gráfico 5 – Distribuição em percentagem das cirurgias minimamente invasivas observadas

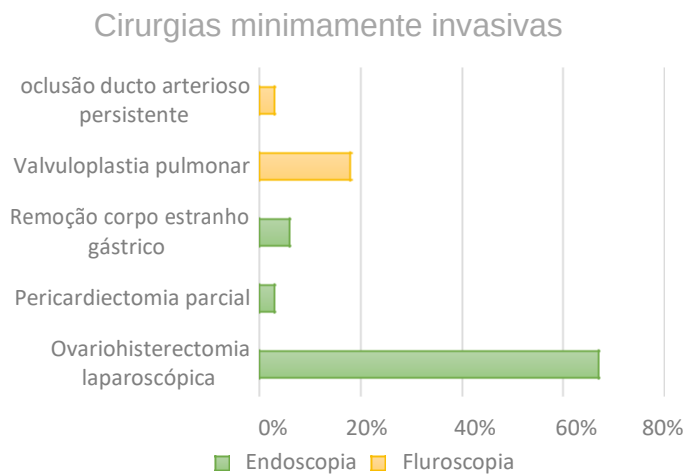
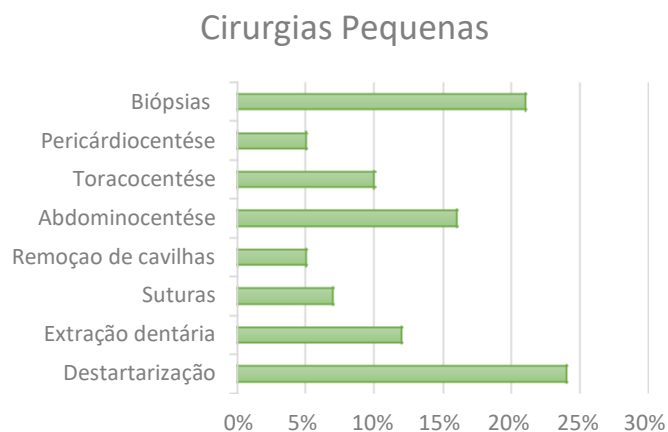


Gráfico 6- Distribuição em percentagem das cirurgias pequenas



1.3 –Exames complementares de diagnóstico

Os exames complementares de diagnóstico destinam-se a complementar o exame físico feito pelo clínico, de modo a melhor poder elaborar um diagnóstico e construir um protocolo terapêutico. Na tabela 4, encontram-se listados, resumidamente, os exames complementares utilizados durante o período de estágio curricular, sendo que, por decisão pessoal em fazer um estágio curricular baseando principalmente em cardiologia, o número de ecocardiografias observadas, foi substancialmente maior.

Tabela 4- Distribuição em percentagem dos exames complementares de diagnóstico usados

Exame complementar de diagnóstico	Percentagem
Ecocardiografia	27,5%
Ecografia abdominal	22%
Radiografia	19%
Análises sanguíneas	19%
Urianálise	7%
Eletrocardiograma	2%
Endoscopia	2%
Raspagem cutânea	1%
Ecografia pulmonar	0,6%
Avaliação microscópia de amostras biológicas	0,5%
Teste da fluoresceína	0,4%

III- Dispneia aguda em gatos

1- Introdução

A dispneia é uma condição clínica caracterizada por dificuldade respiratória associada a várias doenças potencialmente fatais. Os gatos apresentam a capacidade de disfarçar a sintomatologia, mesmo para os tutores, e, portanto, sinais subtis de uma doença progressiva podem não ser observados (Johnson & Statz, 2016). A abordagem à dispneia em gatos pode ser um desafio, muitos pacientes apresentam fragilidade, na medida em que uma simples manipulação pode levar a um agravamento com descompensação e mesmo à morte súbita (Johnson & Statz, 2016). Para além disso, a origem da dispneia nem sempre está associada ao sistema respiratório e é comum a presença de sintomatologia não específica, como letargia, inapetência e vômitos (Dickson. *et al.*, 2017, Johnson & Statz, 2016; Mandell, 2004). Num estudo feito num hospital, determinou-se que em 90 gatos avaliados com dispneia aguda, as causas cardíacas estavam prevalentes em 38% da amostragem, as causas respiratórias primárias em 32% e as causas neoplásicas em 20% (Swift *et al.*, 2009). A integração dos dados obtidos a partir da própria sintomatologia, da história clínica e do exame físico, podem providenciar a elaboração de um diagnóstico presuntivo assim como selecionar meios de diagnóstico e tratamentos mais específicos (Sharp & Rozanski, 2013).

Uma função pulmonar apropriada é dependente de uma função mecânica normal e um intercâmbio eficaz de gases. A mecânica pulmonar por sua vez é dependente de parâmetros como a frequência respiratória, as pressões nas vias aéreas, resistência ao fluxo de ar, volume pulmonar e complacência associada com a distensibilidade dos tecidos pulmonares (Rozanski & Rush, 2016). A resistência pulmonar reflete a facilidade do movimento do fluxo de ar nas vias aéreas, que será maior em doenças em que existe um estreitamento do lúmen das vias aéreas, como por exemplo nas doenças obstrutivas das vias aéreas inferiores (Sharp & Rozanski, 2013). Por outro lado, uma troca de gases pode tornar-se impossibilitada em condições em que existe uma incompatibilidade entre a ventilação e perfusão a nível alveolar ou quando existe uma incompatibilidade na difusão de gases na membrana alvéolo-capilar (Sharp & Rozanski, 2013). Os défices ventilatórios podem ocorrer associados a colapso alveolar (atelectasia) ou a preenchimento alveolar com conteúdo líquido, por exemplo edema pulmonar cardiogénico ou não-cardiogénico, ou por défices perfusionais, por exemplo associados a tromboembolismos pulmonares (Sharp & Rozanski, 2013). A incompatibilidade na difusão de gases a nível dos alvéolos pode ocorrer por exemplo em doenças pulmonares intersticiais ou alveolares em que existe um espessamento da

membrana alvéolo-capilar (Sharp & Rozanski, 2013). Por regra, esse défice pode ser quantificado por exames como a medição da concentração de gases no sangue, pulsioximetria e capnografia para medição das pressões parciais de dióxido de carbono (CO_2) no final da expiração (volume tidal final), apesar de em gatos com stress respiratório, o uso destes testes ser impreciso (Rozanski & Rush, 2016).

2- Abordagem à dispneia aguda em gatos

2.1- Estabilização inicial

A abordagem a um gato dispneico implica o conhecimento pormenorizado da curva de dissociação do oxigénio (O_2), representada na figura 1, que relaciona a quantidade de oxigénio dissolvido, a pressão parcial arterial de oxigénio (PaO_2) e a percentagem de saturação da hemoglobina (Hb) em oxigénio (SaO_2) (Mandell, 2004). A forma sigmoide da curva de dissociação do O_2 demonstra que na região onde a inclinação é elevada, pequenas variações da PaO_2 provocam grandes mudanças na saturação de hemoglobina e na região onde a curva se estabiliza, acima dos 60 mmHg de PaO_2 a SaO_2 é praticamente total (Deitschel & Plunkett, 2013; Mandell, 2004). Portanto, o primeiro passo que se deve ter perante um gato com dificuldade respiratória é a oxigenoterapia, idealmente que permita uma fração inspirada de oxigénio (FiO_2) de 40%, de forma a que a PaO_2 se mantenha sempre acima dos 60 mmHg e a SaO_2 seja completa (Mandell, 2004, Johnson & Statz, 2016, Deitschel & Plunkett, 2013). Embora a oxigenoterapia seja eficaz na maioria dos casos, é importante referir que em pacientes com hipoventilação alveolar, associado por exemplo lesões neurológicas, apesar de a oxigenoterapia aumentar a PaO_2 , as pressões parciais de dióxido de carbono (PaCO_2) irão permanecer altas, o que implica o recurso a uma ventilação assistida e ao tratamento da causa subjacente (Deitschel & Plunkett, 2013, Sharp & Rozanski, 2013). Da mesma forma em gatos com shunts anatómicos direito – esquerdo, por exemplo associado a tetralogia de Fallot, a suplementação de oxigénio não permite aumentar a PaO_2 e não há melhoria clínica (Mandell, 2004). A oxigenoterapia pode ser fornecida através de uma máscara facial, por cânulas nasais; através de uma jaula de oxigénio ou usando a técnica *Flow-by*, esta última que consiste na colocação de um tubo com saída de um fluxo de oxigénio próximo nas narinas do gato (Sumner & Rozanski, 2013). Quando os métodos referidos não são suficientes pode ser necessário proceder-se a uma ventilação assistida por pressão positiva, após sedação e colocação de um tubo endotraqueal (Sumner & Rozanski, 2013).

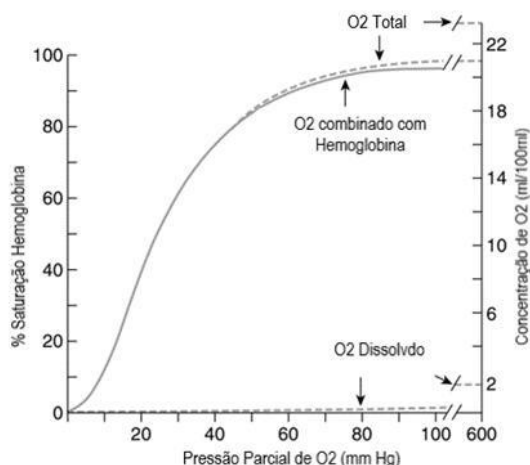


Figura 1 – Demonstração gráfica da curva de dissociação do oxigénio (Adaptado de Mandell, 2004). O₂ – oxigénio; mmHg – milímetros de mercúrio

Na abordagem primária a gatos dispneicos também é indicado a administração de sedativos de rápida ação, como o butorfanol, na dose 0,2 -0,4 mg/Kg (miligrama por quilograma) por via Subcutânea (SC) ou intramuscular (IM), com possível associação com midazolam na dose 0,2 mg/Kg SC ou IM (Deitschel & Plunkett, 2013, Mandell, 2004). Nos casos em que o protocolo descrito não é suficiente para uma sedação adequada, e a descompensação respiratória é considerada severa, pode existir indicação para a colocação de um cateter intravenoso e a administração de um anestésico de rápida ação como o propofol na dose 4 - 6 mg/Kg IV, de forma a induzir a anestesia do paciente procedendo posteriormente à entubação endotraqueal do mesmo e a uma ventilação assistida (Deitschel & Plunkett, 2013, Johnson & Statz, 2016). Embora pouco comum, nas doenças obstrutivas das vias aéreas superiores pode ser necessário proceder-se a uma traqueostomia de emergência nas situações em que não existe possibilidade de fazer entubação endotraqueal (Sumner & Rozanski, 2013).

Quando o clínico suspeita de doença do espaço pleural e o paciente encontra-se com uma descompensação respiratória severa sem sinais de melhoria clínica através da abordagem terapêutica referida anteriormente, pode ser necessário efetuar uma toracocentese paraesternal, método esse que apresenta valor diagnóstico e terapêutico (apêndice 1) (Deitschel & Plunkett, 2013, Johnson & Statz, 2016, Sumner & Rozanski, 2013). Após a colheita por toracocentese, a avaliação do líquido da efusão pleural, através de uma caracterização macroscópica, citológica e bioquímica, pode providenciar informações diagnósticas importantes e promover a implementação de terapêuticas mais específicas

(apêndice 1) (Johnson & Statz, 2016; Silverstein, 2004). Nos casos em que é necessário usar este procedimento 3 – 4 vezes por dia poderá haver indicação para a colocação de um tubo de toracostomia, unilateral ou bilateralmente (Sumner & Rozanski, 2013).

Embora o tratamento farmacológico para a causa específica da dispneia leve a melhores resultados (Rozanski, 2016) em grande parte das situações não é possível até ao uso de meios de diagnóstico (Sumner & Rozanski, 2013; Mandell, 2004). Na avaliação primária o clínico pode proceder ao tratamento empírico para as duas causas mais comuns de dispneia aguda em gatos: 1) asma felina e 2) edema pulmonar cardiogénico (Mandell, 2004). Esse tratamento consiste na administração única de um corticosteroide, por norma a dexametasona, na dose 0,25 a 0,5 mg/kg IM ou IV e a administração única de um diurético, por regra a furosemida na dose 1 a 2 mg/Kg IM ou IV, até que seja possível a utilização de métodos de diagnóstico complementares e o uso de terapias mais específicas (Mandell, 2004). Embora parece contraproducente, a administração destes fármacos empiricamente, a administração única de furosemida não irá prejudicar um gato com asma felina e a administração isolada de corticosteroide não irá prejudicar um gato com doença cardíaca, devendo este tratamento ser acompanhado por uma oxigenoterapia até ser possível o uso de meios de diagnóstico (Mandell, 2004). Caso se confirme o diagnóstico de asma felina, para além do uso do glucocorticoide na dose referida anteriormente, também está indicado o uso de broncodilatadores como a terbutalina fármaco esse que é agonista seletivo dos recetores β_2 na dose 0,01 mg/Kg por via SC, IM ou IV a cada 4h ou a aminofilina na dose 4 – 8 mg/Kg por via SC ou IM ou o albuterol por via inalatória na dose 108 μ g (microgramas) a cada 30 – 60 minutos até um melhoramento no estado clínico (Johnson & Statz, 2016; Mandell, 2004).

Quando o gato apresenta história clínica de doença cardíaca e sintomatologia de insuficiência cardíaca congestiva, o clínico pode optar por um tratamento mais específico no qual o objetivo imediato passa por reduzir a acumulação anormal de líquido e melhorar a função cardíaca e o débito cardíaco (DeFrancesco, 2013; Plunkett, 2013). Nesses casos, para além da oxigenoterapia, sedação, toracocentese paraesternal está indicada a administração de diuréticos (por exemplo furosemida na dose referida anteriormente) e a utilização de um vasodilatador, como o nitropussiato de sódio na dose 0,5–5,0 mg/kg/min IV ou a nitroglicerina transdérmica na dose 0,65 – 1,3 cm a cada 6h (QID, da locução latina *quater in die*) ou a cada 8h (TID, da locução latina *ter in die*) durante 1 – 2 dias, de forma a obter uma pressão arterial média mínima de 70 mmHg (Deitschel & Plunkett, 2013). Em gatos com dilatação atrial esquerda está indicado o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) como o enalapril na dose 0,5 mg/Kg via oral (PO da locução latina *per os*) de 12 em 12 h ((BID da locução latina *bis in die*) ou benazepril na dose 0,5 mg/Kg PO SID

(Deitschel & Plunkett, 2013). Para além disso, broncodilatadores como o albuterol e a terbutalina, podem ser usados de forma a reduzir o edema peri-bronquial, para além dos seus efeitos cronotrópicos e inotrópicos, apesar de ser necessária precaução no seu uso porque a altas doses podem provocar taquiarritmias (DeFrancesco, 2013, Deitschel & Plunkett, 2013) Para além do protocolo descrito anteriormente, tem vindo a ser utilizado pimobendan, pelas suas características vasodilatadoras e inotrópicas, que melhoram a contratilidade cardíaca com necessidades residuais do miocárdio em oxigénio (DeFrancesco, 2013). Embora este princípio ativo não esteja licenciado para o uso em gatos, tem vindo a ser aplicado nesta espécie, na dose 0,25 mg/Kg por via oral a cada 12 h, na abordagem a ICC aguda, especialmente nos quais é detetada disfunção sistólica ventricular esquerda, efusão pleural exuberante, edema pulmonar cardiogénico refratário ao tratamento com diuréticos e insuficiência renal (DeFrancesco, 2013). Apesar de a evidência médica ser limitada, um estudo verificou uma melhor resposta terapêutica em gatos com ICC que foram tratados com este princípio ativo, comparando com os gatos tratados pelos protocolos tradicionais (Pierce *et al.*, 2017)

A antibioterapia para o tratamento de pitoráx e pneumonia bacteriana deve ser feita inicialmente com antibióticos de largo espectro, que posteriormente são substituídos por fármacos mais específicos consoante os resultados das culturas bacterianas e dos testes de sensibilidade a antibióticos (TSA) (Sumner & Rozanski, 2013). Nas pneumonias em gatos as nebulizações e a *coupage* também poderá fazer parte da abordagem terapêutica (Johnson & Statz, 2016).

2.2- História Clínica e Anamnese

Após a estabilização inicial o clínico pode compilar informações substanciais do paciente através da recolha da história médica e a partir de uma anamnese junto do tutor (Johnson & Statz, 2016, Sumner & Rozanski, 2013). Informações como o passado médico, a forma como a dispneia se iniciou, ou seja, se o início foi súbito ou progressivo, se o repouso precipita o seu surgimento, ou se tem maior incidência após a atividade física, se piora quando o gato fica em decúbito (ortopneia), se tem alguma associação direta com um episódio de vômito ou com um evento traumático ou se para além da dispneia existem outras alterações clínicas como a presença de estridores respiratórios; alterações vocais; perda da capacidade de ronronar; tosse, espirros, descargas nasais, perda de apetite, ou depressão poderão ser essenciais na avaliação da causa primária da dispneia e na implementação de uma terapia

inicial (Dickson et al., 2017, Mandell, 2004; Sharp & Rozanski, 2013). Por regra, uma dispneia súbita está frequentemente associada a edema pulmonar, pneumonia severa, obstrução das vias aéreas, pneumotórax e tromboembolismo pulmonar; a dispneia em repouso está associado a pneumotórax, tromboembolismo pulmonar, ICC severa direita ou esquerda e a dispneia após esforço está frequentemente associado a doentes cardíacos (Johnson & Statz., 2016, Mandell, 2004). Em contraste com os cães, a tosse em gatos não está associada a edema pulmonar cardiogénico, mas sim a doenças obstrutivas das vias aéreas inferiores, como na asma felina e na bronquite crónica, e a dirofilariose, apesar de este último ser atípico em gatos (Atkins et al., 2000; DeFrancesco, 2013, Dickson et al., 2017; Smith & Dukes-McEwan, 2012). A ortopneia é uma condição clínica que descreve quando o paciente apresenta dispneia apenas quando se encontra em decúbito estando associado principalmente a edema pulmonar severo, efusão pleural, efusão pericárdica, pneumotórax e hérnia diafragmática (Mandell, 2004).

2.3- Exame clínico

O stress respiratório agudo representa uma condição clínica que exige só por si uma intervenção rápida na abordagem ao paciente, tanto para reverter a dificuldade respiratória como para identificar a causa subjacente a essa condição clínica (Sharp & Rozanski, 2013). O exame clínico, mesmo que feito em breves momentos, pode auxiliar a reduzir a lista de diagnósticos diferenciais e como tal auxiliar na abordagem a um gato dispneico (Mandell, 2004). Contudo, na maioria das vezes o exame físico apenas possibilita ao clínico a identificação do local de onde se origina a dispneia e não a sua etiologia (Sigrist *et al.*, 2011; Sharp & Rozanski, 2013).

O clínico deve começar com um breve exame à distância, sendo de extrema importância reconhecer alguns sinais que os gatos exibem quando estão em stress respiratório, nomeadamente se existe um aumento acentuado na frequência respiratória, um esforço acentuado especificamente na inspiração ou na expiração, padrão respiratório associado, a severidade da dispneia, e se existem outras comorbidades associadas (Johnson & Statz, 2016; Mandell, 2004). Contudo, tal como referido anteriormente, os gatos apresentam a capacidade de disfarçar a sintomatologia, mesmo para os tutores e, portanto, sinais subtis de uma doença progressiva podem não ser observados (Johnson & Statz., 2016). A taquipneia é uma condição clínica associada a um aumento da frequência respiratória e que normalmente precede a dispneia. Considera-se que um gato se apresenta taquipneico quando

a frequência respiratória em repouso se encontra acima das 50 respirações por minuto (rpm) (Mandell, 2004). Idealmente, a mensuração da frequência respiratória é feita em casa pelo tutor, visto que durante a consulta, esse valor pode apresentar uma grande variação de animal para animal. Num estudo, concluiu-se que a frequência respiratória média de um grupo de gatos saudáveis em repouso em casa foi de 27 rpm, e na consulta o mesmo grupo obteve um valor médio de 64 rpm (Dijkstra et al., 2018).

Durante esta fase o clínico também deve classificar o tipo de dispneia presente de forma a restringir a lista de diagnósticos diferenciais prováveis. A respiração em pacientes saudáveis é caracterizada por ser sincrónica, na qual existe o movimento expansivo dos pulmões, do tórax e do abdómen durante a fase inspiratória, e um movimento contrário do tórax e do abdómen durante a fase expiratória (Johnson & Statz, 2016, Sigrist *et al.*, 2011). Quando a sincronidade é perdida, a respiração torna-se inversa ou assíncrona, com um movimento exterior do tórax e interior do abdómen durante a fase inspiratória, movimento esse também descrito como respiração paradoxal ou paroxística, e que quando detetada, permite suspeitar com alto grau de confiança, de doença do espaço pleural (Sigrist *et al.*, 2011). Um estudo verificou que, em gatos, a deteção deste padrão respiratório permite só por si diagnosticar doença do espaço pleural com 90% de sensibilidade e 58% de especificidade e que, aliando esse achado com um abafamento dos sons torácicos a sensibilidade aumenta para os 99% (Le Boedec *et al.*, 2011, Sigrist *et al.*, 2011). Para além disso, a dispneia também pode ser classificada em relação ao padrão respiratório presente em: 1) padrão respiratório restritivo e 2) padrão respiratório obstrutivo. O padrão restritivo está associado a patologias que impedem os pulmões de se expandirem completamente sendo caracterizado por uma respiração rápida e superficial (Sigrist *et al.*, 2011). Este padrão encontra-se associado a doenças do parênquima pulmonar (Sigrist *et al.*, 2011) e do espaço pleural (Johnson & Statz, 2016). Por contraste, o padrão respiratório obstrutivo ocorre em situações em que existe um estreitamento das vias aéreas, como nas doenças obstrutivas das vias aéreas superiores e inferiores, sendo caracterizada por uma respiração lenta e profunda (Johnson & Statz, 2016; Mandell, 2004; Sigrist *et al.*, 2011). Para além do padrão, a caracterização da dispneia pode se feita tendo em conta a fase do ciclo respiratório onde se encontra: 1) dispneia inspiratória e 2) dispneia expiratória. Por regra, as doenças das vias aéreas inferiores provocam um aumento no esforço expiratório e as doenças das vias aéreas superiores provocam um aumento do esforço inspiratório (Mandell, 2004).

Por último, a observação inicial à distância deve terminar com uma caracterização da condição corporal do gato uma vez que a caquexia cardíaca é um estado comum consequente da ICC em gatos na qual há a perda progressiva de peso e de massa muscular,

embora seja importante referir que uma condição corporal fraca não é um achado específico de ICC e pode estar associado a outras patologias não relacionadas com o sistema cardíaco (Santiago *et al.*, 2018).

O exame físico inicia-se com a avaliação das mucosas, com avaliação da sua coloração e do tempo de repleção capilar (TRC). Uma coloração pálida pode indicar hipoxemia, anemia ou vasoconstrição periférica e uma coloração cianótica pode indicar hipoxemia grave (Mandell, 2004).

O passo seguinte é a auscultação torácica de forma a detetar anomalias sonoras como a presença de sibilos, crepitações, ou abafamento de sons cardíacos e/ou respiratórios (Johnson & Statz, 2016). As crepitações pulmonares, são normalmente detetadas na fase final da inspiração podendo estar presentes em pacientes com líquido alveolar, como no edema pulmonar, nas contusões pulmonares e nas pneumonias, embora também possam estar associadas às doenças brônquicas (Johnson & Statz, 2016; Mandell, 2004). Os sibilos estão principalmente associados às doenças obstrutivas das vias aéreas inferiores nas quais ocorre passagem de fluxos de ar em regiões estenosadas (Mandell, 2004). Pacientes que ao nível da auscultação torácica apresentem abafamento dos sons respiratórios e cardíacos podem apresentar doença do espaço pleural, como a presença de efusão pleural ou pneumotórax (Johnson & Statz, 2016; Deitschel & Plunkett, 2013; Sigrist *et al.*, 2011).

Durante o exame físico, a auscultação cardíaca e a palpação do pulso periférico devem ser feitas simultaneamente, de forma a detetar ritmo de galope, sopro e arritmias cardíacas, alterações essas que, quando são detetadas, são altamente sugestivas de ICC (Ferasin & Defrancesco, 2015, Goutal *et al.*, 2010). Contudo em gatos com ICC nem sempre é possível auscultar sopro cardíaco. Estima-se que o sopro cardíaco tenha uma incidência que pode variar entre 23% e 40% em gatos com ICC embora nem sempre seja possível obter uma auscultação adequada visto que esta condição aparece frequentemente associada a efusão pleural e crepitações pulmonares que impossibilitam uma auscultação cardíaca adequada (Dickson *et al.*, 2017; Goutal *et al.*, 2010; Paige *et al.*, 2009; Smith *et al.* 2012; Ward *et al.*, 2017). Para além disso nem todos os sopros cardíacos auscultados são funcionais e a sua ausência não permite descartar doença cardíaca (Ferasin & Defrancesco, 2015, Goutal *et al.*, 2010, Johnson & Statz, 2016, Payne *et al.*, 2015, Smith & Dukes-McEwan, 2012). Num estudo, em que foram avaliados 103 gatos ecocardiograficamente, 16 apresentavam sopro cardíaco, e desses apenas 5 apresentavam cardiomiopatia. Para além disso 16 gatos com ausência de sopro cardíaco apresentavam cardiomiopatia (Paige *et al.*, 2009). Noutro estudo parecido, determinou-se que numa população de gatos aparentemente saudáveis em que foi detetada a presença de sopro cardíaco, apenas 53% apresentavam alterações estruturais no

coração detetadas por ecocardiografia (Nakamura *et al.*, 2011). Durante a auscultação torácica também pode ser feita a medição da frequência cardíaca. Num estudo, Dickson e seus colaboradores (2017) concluíram que a frequência cardíaca é dos parâmetros que permite distinguir com maior eficácia a dispneia com origem cardíaca e a dispneia de origem não cardíaca. Segundo esse estudo gatos com ICC têm tendência para apresentar-se com frequências cardíacas superiores tendo em conta que uma das comorbidades da falha cardíaca é o aumento do tónus simpático com consequente taquicardia reflexa de forma a manter o débito cardíaco. Usando um *cut-off* >192 bpm foi possível despistar ICC com uma sensibilidade de 52,7 % e uma especificidade de 78,9 % (Dickson *et al.*, 2017). Além disso verificou-se que por cada aumento de 10 bpm na frequência cardíaca a probabilidade de um gato apresentar ICC aumentava em 25% e que uma FC >200 bpm se correlacionava fortemente com falha cardíaca. Por contraste, outros estudos verificaram que embora gatos com ICC possam apresentar-se com taquicardias exuberantes, a presença de frequências cardíacas normais, ou mesmo diminuídas associadas a ritmos sinusais não são achados incomuns em gatos com ICC (Smith & Dukes – McEwan, 2011). Num estudo, Smith & Dukes – McEwan (2011) chegaram mesmo a aferir que em gatos com ICC as frequências cardíacas médias eram consideravelmente inferiores comparando com gatos com doença cardíaca assintomática e que em 18% dos gatos com falha cardíaca apresentavam FC inferiores a 160 bpm e apenas 25% apresentavam FC superior a 200 bpm. Embora ainda não exista nenhuma explicação comprovada, Ferasin & Francesco (2015), propuseram que a presença frequências cardíaca baixas em gatos com ICC devem-se à possível presença concomitante de hipotermia, assim como à alteração da sensibilidade do baroreflexo arterial e/ou a uma possível desregulação na atividade do sistema nervoso autónomo.

A presença de uma temperatura corporal baixa é um achado comum na admissão hospitalar de gatos com ICC aguda, estando associado a um mau prognóstico (Goutal *et al.*, 2010). Esta alteração é causada tanto pelo compromisso no débito cardíaco, como pela vasoconstrição periférica extrema presentes consequências inevitáveis na falha cardíaca aguda (Dickson *et al.*, 2017, Sharp & Rozanski, 2013). Segundo Dickson *et al.*, 2017 por cada diminuição de 1°C a probabilidade de a dispneia ter como causa uma ICC é 3,4 vezes maior e usando um *cut-off* < 37,4°C é possível diagnosticar esta causa para a dispneia com uma sensibilidade de 44,4% e uma especificidade de 95,7°C. Por contraste, uma temperatura corporal alta leva a que o diagnóstico de causa cardíaca pouco provável o que poderá direcionar o clínico para a procura de outras causas extracardíacas para a dispneia aguda (Dickson *et al.*, 2017).

Após a presença de sinais de melhoria e uma observação mais cuidada do padrão respiratório, assim como um exame físico pormenorizado e direcionado para o sistema cardiorrespiratório permite optar por meios de diagnóstico e terapêuticas mais específicas (Johnson & Statz, 2016).

2.4 – Exames complementares de diagnóstico

2.4.1- Radiografia torácica

A radiografia torácica permanece como um dos exames complementares de primeira linha mais utilizados na prática clínica e na abordagem a gatos com dispneia aguda devido ao fato de estar disponível na maioria dos centros veterinários e de permitir avaliar e detetar com precisão doença pulmonar, doença mediastínica, anormalidades na vasculatura pulmonar e doença cardíaca (Sleeper *et al.*, 2013). Este exame complementar, por regra, só é usado após estabilização do paciente o que pode representar uma desvantagem, visto que atrasa a implementação de terapêutica (Guglielmini & Diana., 2015, Johnson & Statz, 2016).

As projeções usualmente utilizadas na radiografia torácica em gatos são: as projeções latero-laterais direita (LLd) e esquerda (LLe), a projeção ventro-dorsal (VD) e a dorso-ventral (DV) (Guglielmini & Diana, 2015). Especificamente para casos de dispneia, o uso da projeção DV pode ser mais indicado do que a VD, por ser menos stressante para o paciente, apesar de existir uma maior dificuldade a obter uma imagem com um posicionamento correto (Guglielmini & Diana, 2015). De forma a evitar um mau posicionamento e a obter uma radiografia torácica à primeira tentativa, é aconselhado o uso de suportes que promovam o correto posicionamento do doente (Guglielmini & Diana, 2015, Lynch *et al.*, 2012).

Por regra, os parâmetros de avaliação radiográfica num gato com dispneia aguda são: a deteção/caracterização dos padrões pulmonares existentes, despiste de doença espaço pleural, deteção de sinais de traumatismo torácico, deteção de massas intratorácicas, avaliação da silhueta cardíaca e cálculo do índice cardíaco vertebral (ICV), a avaliação da vasculatura pulmonar e por último a avaliação de estruturas ectópicas na cavidade torácica (Guglielmini & Diana., 2015).

Entre as várias alterações que a radiografia permite detetar, a identificação de edema pulmonar, que pode ser representado por padrão pulmonar intersticial a alveolar, é a mais comum em gatos com dispneia aguda. Contudo, a identificação deste padrão pode não indicar concretamente a presença de doença cardíaca uma vez que também pode estar presente noutras doenças não cardíacas, o que confere uma baixa especificidade para este

achado (Guglielmini & Diana, 2015). Para além disso, em contraste com o que acontece em cães, onde a localização do edema pulmonar difere consoante a etiologia, em gatos não se verifica essa especificidade, e tanto os padrões pulmonares, como as localizações, podem variar de animal para animal (Benigni et al., 2009; DeFrancesco, 2013, Guglielmini & Diana, 2015, Johnson & Statz, 2016).

Outro achado relativamente comum em gatos com dispneia aguda é a presença de efusão pleural que acaba por ocultar a silhueta cardíaca e outras estruturas torácicas (Guglielmini & Diana, 2015). Comparando com os restantes mamíferos, os gatos possuem uma diferença na anatomia venosa da pleura e na porosidade dos capilares sub-pleurais, que viabiliza que na ICC esquerda, para além de edema pulmonar cardiogénico, também possa ser detetada a presença de efusão pleural (Johnson & Statz, 2016) Sempre que o clínico suspeitar desta alteração, deve proceder a uma toracocentese antes do uso deste exame o que para além de apresentar valor diagnóstico (apêndice 1) e de auxiliar a estabilizar o paciente pode melhorar a qualidade da imagem radiográfica permitindo uma melhor avaliação das estruturas torácicas (Guglielmini & Diana, 2015, Johnson & Statz, 2016). Os principais sinais radiográficos de efusão pleural (figura 2A) são: perda de definição da silhueta cardíaca, elevação da traqueia, arredondamento das margens pulmonares, presença de fissuras interlobares, retração do coração e das margens pulmonares da parede torácica (Guglielmini & Diana., 2015; Melo & Martins, 2009; Silverstein, 2004).

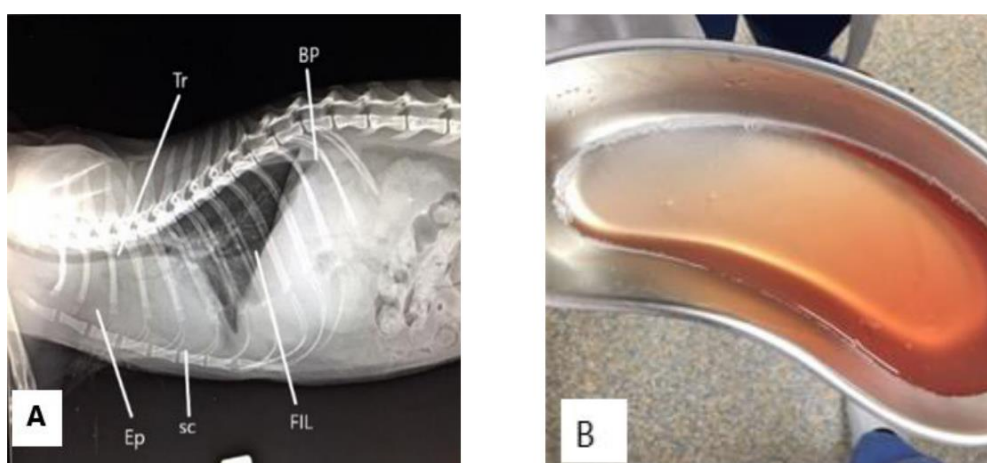


Figura 2 – Gato com efusão pleural A) Radiografia torácica na projeção LL esquerda de um gato com efusão pleural, na qual que é possível observar a perda de definição da silhueta cardíaca, o deslocamento dorsal da traqueia, a presença de uma fissura inter-lobar (FIL) e o arredondamento das margens pulmonares e B) Líquido da efusão do mesmo gato removido por toracocentese paraesternal ecoguiada Tr - traqueia, BP - bordos pulmonares, FIL - fissura interlobar, sc - silhueta cardíaca, Ep. Efusão pleural (fotografias gentilmente cedidas por HV-ULHT)

A radiografia torácica em gatos com doença das vias aéreas inferiores, como a asma felina, é muito característica. Nestes pacientes as principais características radiográficas são: 1) deslocamento caudal do diafragma; 2) padrão brônquico associado ao espessamento das paredes brônquicas, 3) diminuição marcada da radiopacidade, comparando com a radiografia de um gato saudável, associado a hiperinsuflação pulmonar e 4) aumento da radiopacidade no lobo pulmonar médio direito, indicativo de atelectasia do lobo pulmonar, consequência da obstrução local do brônquio pulmonar por deposição de muco (Johnson & Statz, 2016, Mandell, 2004, Trzil & Reiner, 2014). Além do mais, este exame tem demonstrado elevada precisão a detetar e diagnosticar doença do espaço pleural, nomeadamente, pneumotórax, hérnia diafragmática, fratura da parede costal e efusão pleural (Johnson & Gretchen, 2016).

Em pacientes com hérnia diafragmática, podem estar presentes achados radiográficos como perda de definição da silhueta diafragmática, deslocamento do coração e dos lobos pulmonares dorsalmente ou lateralmente, presença de estruturas ectópicas na caixa torácica verificada pela presença de estruturas luminais com gás e conteúdo sólido.

Nos casos em que não é detetada uma causa específica para a dispneia, é indicado calcular o ICV (Sleeper *et al.*, 2013). O ICV é calculado, medindo o eixo longo e o eixo curto do coração, na radiografia torácica na projeção latero-lateral (figura 3A) e/ou na projeção VD (figura 3B) ou DV. As medições referidas são posteriormente colocadas paralelamente à coluna vertebral, usando a mesma projeção, começando no corpo da 4ª vértebra torácica, e calculando o número de vértebras incluídas em ambas as medições e depois adicionando os dois valores (figura 2 A) (Guglielmini & Diana, 2015, Sleeper *et al.*, 2013). Um estudo concluiu que em situações em que a ecocardiografia não se encontra disponível, o uso da radiografia na abordagem a gatos com dispneia aguda permite distinguir a dispneia de origem cardíaca e a dispneia não cardíaca, através da medição do ICV com alta sensibilidade e especificidade. No entanto, segundo Guglielmini & Diana (2015), este meio de diagnóstico apresenta baixa sensibilidade e apenas especificidade razoável na deteção de cardiomegalia em gatos com remodelação cardíaca moderada, não esquecendo que o padrão de remodelação cardíaca depende da patologia cardíaca presente. Na cardiomiopatia dilatada (CMD) e na cardiomiopatia arritmogénica do ventrículo direito (CAVD) pode existir uma remodelação excêntrica exuberante das câmaras cardíacas enquanto que na cardiomiopatia hipertrófica felina (CMH) ocorre uma remodelação concêntrica (Guglielmini & Diana, 2015). Para além disso, existem vários fatores que podem alterar a aparência da silhueta cardíaca ao nível da radiografia torácica podendo levar a diagnósticos incorretos ou impossibilitando uma

avaliação apropriada da imagem radiográfica, sendo de salientar o posicionamento do paciente, a fase do ciclo respiratório em que a radiografia é tirada, a presença de excesso de gordura pericárdica, a presença de efusão e ou edema pulmonar exuberante, a idade, e a raça (Guglielmini & Diana, 2015).

A deteção de dilatação atrial esquerda (figura 4 b) é um achado comum em gatos com ICC esquerda relacionando-se intimamente com a severidade e cronicidade da pressão de enchimento, da magnitude da sobrecarga de volume e consequentemente com a disfunção ventricular esquerda (Schober *et al.*, 2014). Ao contrário do que acontece nos cães, o átrio esquerdo em gatos sobrepõe-se à restante silhueta cardíaca ao nível da imagem radiográfica o que pode tornar a deteção de dilatação atrial esquerda desafiante nesta espécie (Guglielmini & Diana, 2015).

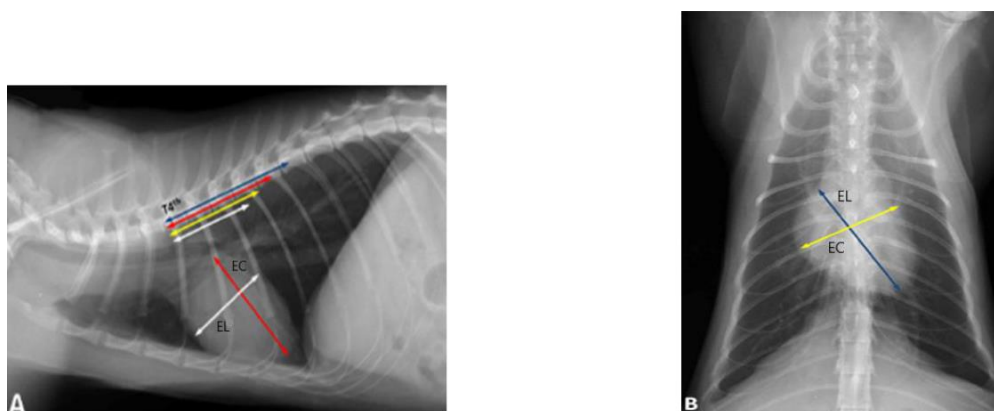


Figura 3 – Radiografia torácica (A) latero-lateral direita (LLd) e (B) ventro-dorsal.(VD) a ilustrar o cálculo do índice cardíaco vertebral (ICV): o eixo cardíaco longo encontra-se representado por EL (linha vermelha na projeção LLd e linha azul na projeção VD) e o eixo cardíaco curto encontra-se representado por EC (Linha branca na projeção LLd e linha amarela na projeção VD) (adaptado de Guglielmini & Diana, 2015)

Tendo em conta o aumento da pré-carga e a consequente congestão sanguínea a nível do pulmão, comorbidades da ICC esquerda, seria expectável que a nível da radiografia torácica fosse caracterizada por uma dilatação na rede vascular pulmonar, venosa e/ou arterial (Guglielmini & Diana, 2015). Contudo, um estudo verificou que numa população de 96 gatos com ICC esquerda apenas 49 apresentavam dilatação as veias pulmonares e dos mesmos 65 apresentavam dilatação das artérias pulmonares (Schober *et al.*, 2014). Segundo Guglielmini & Diana, (2015), a presença de veias pulmonares normodimensionadas em gatos

com ICC esquerda aguda pode ter várias explicações, entre as quais uso prévio de diuréticos e a vasoconstrição associada com o estímulo simpático, e a presença de dilatação arterial pode estar associado ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar concomitantemente à hipoxia.

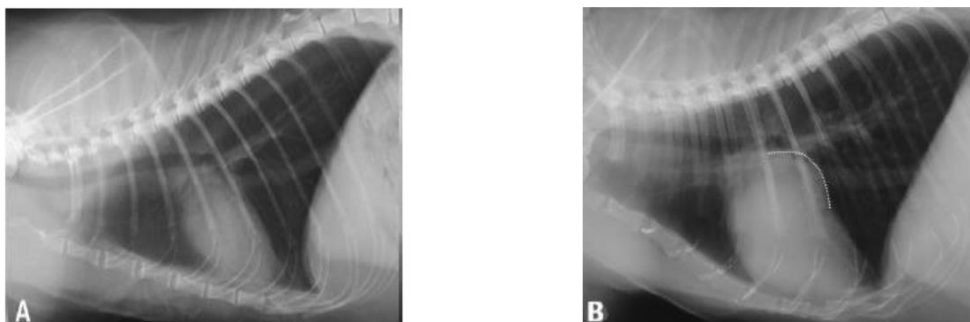


Figura 4 – Radiografia torácica na projeção latero-lateral direita de dois gatos com cardiomiopatia hipertrófica felina, um sem dilatação atrial esquerda (A) e outro com dilatação atrial esquerda moderada (B) representada pela linha branca (Adaptado de Guglielmini & Diana, 2015).

Apesar de ser o exame complementar mais usado na abordagem a gatos com dispneia aguda, estudos demonstram que a associação dos achados clínicos obtidos na história clínica, anamnese e exame físico, juntamente com as alterações detetadas ao nível da radiografia, não permitem distinguir com precisão as causas cardíacas e não cardíacas (Singletary *et al.*, 2012). A sobreposição do líquido da efusão pleural com a silhueta cardíaca, juntamente com os vários padrões pulmonares que os gatos podem apresentar e a dificuldade na deteção de dilatação atrial esquerda tornam a radiografia torácica altamente limitante no diagnóstico de ICC em gatos (Guglielmini & Diana, 2015, Singletary *et al.*, 2012)

2.4.2– Ecocardiografia

A ecocardiografia tornou-se no exame complementar *gold - standard* para o diagnóstico de doença cardíaca em gatos e para a diferenciação entre dispneia de origem cardíaca e dispneia de origem não cardíaca em gatos com dispneia aguda. A interação entre as ondas sonoras de alta frequência e as estruturas cardíacas permite a descrição da morfologia cardíaca, permite avaliar os movimentos do miocárdio e das válvulas durante o ciclo cardíaco, e permite observar com precisão o fluxo sanguíneo dentro do coração (Kienle & Thomas, 2002). Em cenário de emergência na avaliação de gatos com dispneia aguda o objetivo do uso deste exame não é particularmente o despiste de doença cardíaca, mas sim

detetar alterações típicas de ICC em gatos, como a presença de efusão pericárdica e dilatação atrial esquerda (figura 5) (Defrancesco, 2013, Dukes & McEwan, 2012, Ward *et al.*, 2018). Num estudo recente verificou-se que tendo como base o despiste de efusão pericárdica num grupo de gatos com dispneia aguda, foi possível diagnosticar ICC aguda com uma sensibilidade de 60,6% e uma especificidade de 100% (Ward *et al.*, 2018). A dilatação atrial esquerda está intimamente correlacionada com a severidade e cronicidade da disfunção ventricular esquerda, pressão de enchimento e magnitude da sobrecarga de volume do ventrículo esquerdo consequências da ICC em gatos (Defrancesco, 2015). Vários foram os estudos que comprovaram a capacidade discriminatória deste parâmetro na abordagem a gatos com dispneia aguda e no diagnóstico de falha cardíaca. Nesses estudos, verificou-se que usando um *cut-off* >1,5 para o rácio átrio esquerdo / aorta (Ae/AO) foi possível obter uma sensibilidade de 81% - 97% e uma especificidade de 72,3%-100% na distinção entre dispneia de origem cardíaca e dispneia de origem respiratória em gatos com dispneia aguda (Connolly *et al.*, 2009; Smith & Dukes- MCEwan, 2012; Ward *et al.*, 2018).



Figura 5 – Ecocardiografia de um gato com insuficiência cardíaca esquerda na (A) - vista paraesternal direita – eixo longo 5 câmaras e (B) - vista paraesternal direita – eixo curto ao nível da aorta na qual se verifica uma hipertrofia severa da parede ventricular esquerda e do septo interventricular e presença de dilatação atrial esquerda evidente com derrame pleural (Fotografias gentilmente cedidas pelo HV-ULHT).

2.4.3 – Ecografia Torácica: *T-fast* e *Vet-Blue*

O exame *T-fast*, (do inglês *thoracic focused assessment with sonography for trauma, triage, and tracking*) consiste num protocolo ecográfico focado no tórax utilizado globalmente no serviço de emergências na abordagem diagnóstica a pacientes com dispneia aguda após eventos traumáticos tendo como objetivo principal a identificação de doença do espaço pleural

(Boysen & Lisciandro, 2013). Apresenta várias vantagens, entre as quais ser um exame não invasivo, portátil, seguro, rápido, que não exige a tricotomia da região crânio-esternal do tórax podendo ser feito na posição esternal, que confere maior conforto a pacientes dispneicos. Para além disso, em contraste com a radiografia torácica, a presença de efusão pleural não perturba a capacidade diagnóstica deste exame (Boysen & Lisciandro, 2013). O protocolo é composto por um conjunto de 5 janelas ecográficas: 1 e 2) ponto de colocação do dreno torácico (CTS) no lado direito e esquerdo entre 7º e 9º espaço intercostal; 3) e 4) ponto de vista pericárdica (PCS) entre o 5º e 6º espaço intercostal, lado direito e esquerdo, sobre o coração ; 5) vista hépato-diafragmática (DH) na periferia do processo sub-xifóide, com a sonda com uma frequência adequada para a avaliação do pericárdio e do espaço pleural (Lisciandro, 2011).

Ao nível da ecografia, num pulmão saudável, o normal movimento inspiratório e expiratório é denominado de sinal de deslizamento que quando é observável indica uma aposição completa entre as duas pleuras (visceral e parietal) durante o ciclo respiratório (Lisciandro, 2011). A interface entre o pulmão e a pleura é denominado de linha P-P (figura 6 A), representada como uma linha hipoecogénica (figura 7 B), sendo que esta não deve ser confundida, a nível ecográfico, com os artefactos de reverberação da passagem dos ultrassons entre a interface tecido-ar ao nível da linha pleural, denominados de linhas-A (figura 6 B), linhas de ecogenicidade aumentada dispostas paralelamente à linha P-P e que se estendem distalmente, ao longo da superfície pulmonar (figura 5C) (Boysen & Lisciandro, 2013; Lisciandro, 2011). A identificação de locais pulmonares com ausência de sinal de deslizamento durante o ciclo respiratório permite o diagnóstico de pneumotórax em gatos (Husain et al., 2012; Lisciandro et al., 2008). Nestes casos, o sinal de deslizamento deixa de ser observado porque o ar fica retido entre a pleura parietal e a pleura visceral impedindo a aposição completa entre as duas (Volpicelli et al., 2012). Para além disso, o movimento da sonda ecográfica ao longo do campo pulmonar, a partir do ponto CTS, permite ao clínico avaliar a extensão da lesão e avaliar severidade do pneumotorax (Boyen & Lisciandro, 2013, Lisciandro, 2011, Ward et al., 2018). No entanto, nestes casos, como os ultrassons não se propagam pelo ar, a presença desta anomalia pode limitar o seu uso na avaliação de outras estruturas torácicas ou de outros artefactos ecográficos (Boysen & Lisciandro, 2013). Um estudo prospetivo concluiu que, comparando com a radiografia torácica, este protocolo ecográfico permitiu detetar pneumotórax num grupo de cães com história de trauma recente, com uma sensibilidade de 78% e uma especificidade de 93% (Lisciandro et al., 2011)

Usando as vistas PCS e DH, é possível diagnosticar a presença de efusão pleural e efusão pericárdica, sendo a primeira preferencial por providenciar uma janela acústica para o

espaço pleural e pericárdico (Boysen & Lisciandro, 2013). A partir da vista PCS também é possível avaliar o coração, em termos de volume e contratilidade, e a vista DH permite avaliar a pré-carga e o despiste de sobrecarga de volume através da medição do diâmetro da veia cava caudal e da avaliação do grau de distensão da veia hepática (Boysen & Lisciandro, 2013).

Para além das alterações referidas anteriormente, a deteção de uma inconsistência no normal aspeto contínuo da linha ecográfica referente à interface pleuro-pulmonar (Linha P-P), alteração denominada “*step sign*”, figura 7, pode estar presente em patologias associadas a eventos traumáticos, por exemplo, fraturas de costelas, ruturas dos músculos intercostais e hematomas subcostais, ou a eventos não traumáticos, como por exemplo consolidação pulmonar, massas pulmonares e em certos tipos de efusão pleural (Boysen & Lisciandro, 2013 Lisciandro, 2011)

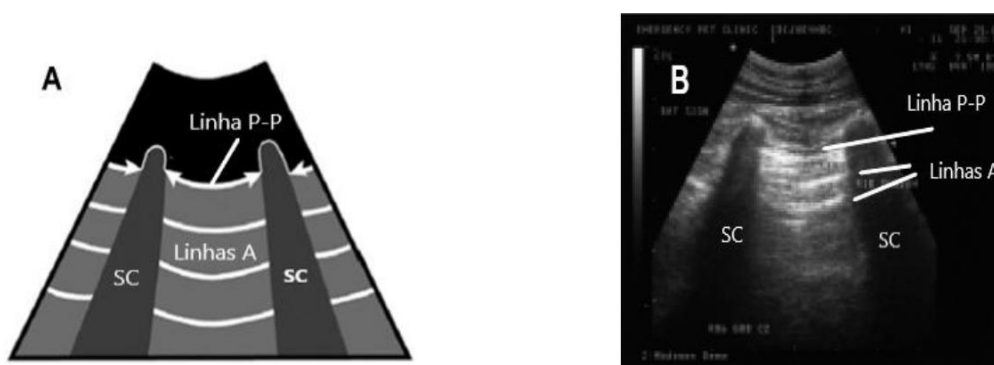


Figura 6 – Ecografia segundo o protocolo *T-fast* de um pulmão normal com a sonda ecográfica localizada no CTS. A) imagem ecográfica esquematizada e B) real de um pulmão normal nas quais estão representadas as várias estruturas observáveis, Linhas A - artefacto ecográfico de reverberação do ar; sombra acústica costal (SC), associada com ao bloqueio completo da transmissão dos feixes acústicos ao nível das costelas, Interface pleuro-pulmonar (linha P-P) e a presença de sinal de deslizamento (figura B – setas) que indicam um correta aposição da pleura e pulmão ao longo do ciclo respiratório (adaptado de Lisciandro, 2011)

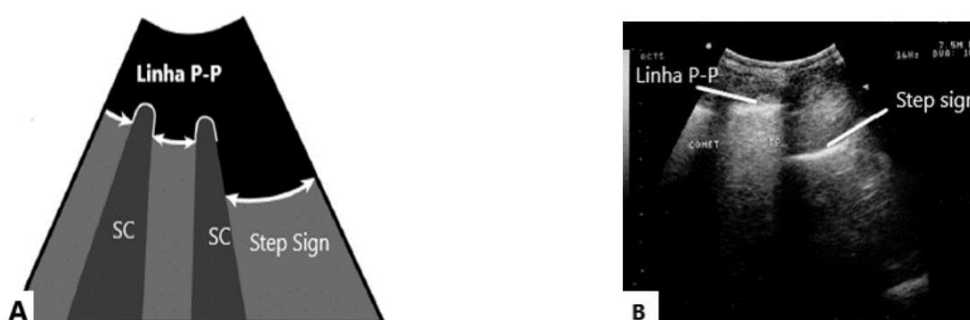


Figura 7 – Ilustração (A) e Imagem ecográfica real na vista CTS de uma inconsistência na linha P-P relativa à interface pleuro-pulmonar “*step sign*” Linha P-P – interface pleuro-pulmonar; SC- Sombra costal (adaptado de Lisciandro, 2011)

O protocolo ecográfico *Vet-Blue* (do inglês, *Veterinary Bedside Lung- Ultrasound Evaluation*) representa uma vertente à ecografia torácica, sendo um dos protocolos de primeira linha na avaliação de gatos com dispneia aguda tendo como objetivo central a deteção de líquido no parênquima pulmonar (Boysen & Lisciandro, 2013). Representa um exame de excelência com várias vantagens , entre as quais, a capacidade de avaliar pacientes com instabilidade respiratória com elevada precisão, evitando a tomada de decisões com base em informações pouco precisas obtidas a partir do historial médico e do exame físico, permite avaliar pacientes com o mínimo de manipulação, levando a uma maior precisão nos exames de diagnósticos a usar e a melhoria na tomada de decisões terapêuticas que por sua vez evita a progressão da doença (Boysen & Lisciandro, 2013, Lisciandro, 2011, Ward *et al.*, 2018).

Tal como na *T-fast*, este protocolo encontra-se padronizado, sendo constituído por um conjunto de 4 janelas ecográficas (figura 8): 1) região do lobo pulmonar caudo-dorsal (Cd); 2) região do lobo pulmonar médio (Md); 3) região peri-hilar (Ph) e 4) região do lobo pulmonar cranial (CR).

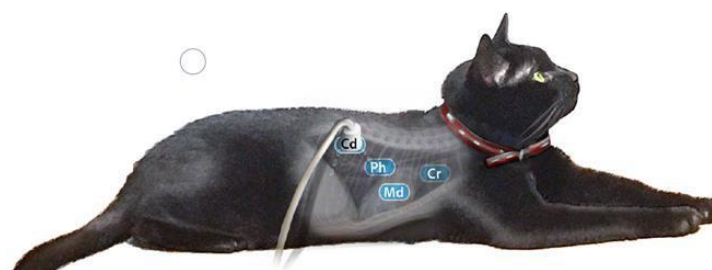


Figura 8 – Representação ilustrativa das 4 janelas ecográficas que constituem o protocolo *Vet-blue*: região lobo pulmonar caudo-dorsal (Cd); 2) região peri-hilar (Ph), 3) região do lobo pulmonar médio (Md) e 4) Região do lobo pulmonar cranial (Cr) (Ward *et al.*, 2018)

Na presença de líquido no parênquima pulmonar, como nas contusões pulmonares traumáticas, no edema pulmonar, cardiogénico ou não cardiogénico e nas pneumonias, é possível detetar a presença de várias linhas hiperecóticas, denominadas de linhas B, em forma de “cauda de meteorito”, representadas na figura 9, que se estendem ao longo do campo pulmonar perpendicularmente à linha P-P, provocando a obliteração das linhas A, apresentando um movimento em sintonia com o ciclo respiratório (Boysen & Lisciandro, 2013;

Ward *et al.*, 2018). A deteção ocasional de uma linha B pode ser considerado um achado normal; contudo a deteção recorrente de várias linhas B ao longo do campo pulmonar e /ou a presença de várias no mesmo local indicam a presença de uma alteração pulmonar a nível alveolar-intersticial (Louvet & Bourgeouis, 2008). Um estudo determinou que a presença de mais do que 1 local pulmonar, com mais de 3 linhas B, permite detetar pacientes com insuficiência cardíaca congestiva com uma sensibilidade de 78,8% e uma especificidade de 83,3% (Ward *et al.*, 2018).



Figura 9 – Ilustração (A) e imagem ecográfica real (B) de um pulmão com líquido no parênquima em que se verifica a presença de “caudas de meteorito” ou linhas-B, definidas como linhas hiperecóticas que se estendem distalmente ao longo do campo pulmonar, tendo início na interface pleuro-pulmonar ocultando as linhas – A (figura 6 B e 6C) (adaptado de Lisciandro, 2011) SC, sombra costa

IV- Marcadores bioquímicos de doença cardíaca como método de diagnóstico em gatos com dispneia aguda

1- Introdução

A ICC é uma causa comum de dispneia aguda e uma das causas mais frequentes de morte súbita em gatos. O diagnóstico pode ser um desafio, não apenas pela instabilidade do paciente dispneico, que torna a sua manipulação limitada, mas também devido aos achados inespecíficos que muitas vezes estão presentes nos exames complementares (Benigni *et al.*, 2009; Borgeat. & Connolly, 2015; DeFrancesco, 2013, Guglielmini & Diana, 2015, Johnson & Statz, 2016). Para além disso, a prevalência de cardiomiopatia subclínica, a inconsistência nas consequências de um sopro cardíaco em gatos assintomáticos de diferentes idades e a tendência para os primeiros sinais clínicos de ICC terem um aparecimento agudo e, na maioria das vezes, com grande severidade complicam ainda mais a abordagem diagnóstica em gatos com suspeita de ICC (Borgeat. & Connolly, 2015). Estima-se que cerca de 40% dos felinos com ICC não apresentem sopro cardíaco (Smith *et al.*, 2012).

Apesar de as informações recolhidas na abordagem primária ao paciente, anamnese e exame físico, poderem não trazer informações precisas ao clínico considera-se que sempre que o clínico avalie um gato que se apresente com uma dispneia aguda caracterizada por crepitações pulmonares, padrão respiratório restritivo associada a uma posição ortopneica; a um sopro cardíaco e/ou ritmo de galope e/ou arritmia cardíaca; hipotermia e condição corporal fraca ao exame físico é considerado como doente cardíaco com insuficiência cardíaca congestiva até prova em contrário (Dickson *et al.*, 2017; Goutal *et al.*, 2010, Sharp & Rozanski, 2013; Swift *et al.*, 2009). Para além disso o diagnóstico de doença cardíaca em gatos através do uso da radiografia torácica complica-se devido à eventualidade de ocorrer hipertrofia concêntrica do miocárdio, característica típica da doença cardíaca mais comum em gatos, a cardiomiopatia hipertrófica felina e à possível coexistência de efusão pleural que oculta a silhueta cardíaca, impedindo a sua avaliação pelo clínico (Connolly *et al.*, 2009). A evidência radiográfica de edema pulmonar, assim como os vários padrões pulmonares que pode ter, que podem ser confundidos com doenças infiltrativas; a deteção na ecocardiografia de aumento das dimensões do átrio esquerdo e de um gradiente de pressão compatível com hipertensão pulmonar pode ser variável nos gatos com insuficiência cardíaca congestiva (Borgeat. & Connolly, 2015; DeFrancesco, 2013; Guglielmini *et al.*, 2015; Johnson & Statz, 2016). A ecocardiografia muitas vezes não está disponível nos centros médico-veterinários,

por ser um exame dispendioso e por exigir competências específicas ao clínico. (Connolly *et al.*, 2009).

Os biomarcadores bioquímicos de doença cardíaca são cada vez mais usados na prática clínica e em cenário de emergência médica na abordagem a pacientes com dispneia aguda, apresentando várias vantagens perante os exames complementares tradicionalmente usados (Rozanski & Rush, 2016). Apesar de não ser aconselhado o seu uso isolado, mas sim como meio complementar de diagnóstico não-invasivo, o uso de biomarcadores de lesão miocárdica e de função cardíaca permitem a indivíduos com pouco treino a identificação de gatos com doença cardíaca e ICC de uma forma mais precisa e mesmo numa fase precoce, viabilizando uma intervenção terapêutica desde o início do distúrbio reduzindo dessa forma a morbilidade e mortalidade associadas, assim como o uso de tratamentos dispensáveis (Rozanski & Rush., 2016). Num futuro próximo, os biomarcadores cardíacos poderão vir a ter outras aplicabilidades nomeadamente na monitorização do uso de substâncias potencialmente cardiotoxícas e de outras doenças extracardíacas com efeito na integridade e função do miocárdio, na deteção de patologia cardíaca oculta, na monitorização da resposta ao tratamento de ICC e na emissão de um juízo prognóstico em gatos com falha cardíaca.

2- Biomarcadores cardíacos

2.1 - Definição de biomarcador

Os biomarcadores são indicadores que permitem mensurar quantitativamente processos ocorridos em órgãos ou sistemas, sendo uma ferramenta de grande importância e que permite providenciar informações em relação ao diagnóstico, extensão de lesões e prognóstico dos doentes (Lima & Ferreira, 2017). Segundo o *Biomarker Definition Working Group* (2001) (BDWG) biomarcador é “uma característica que é objetivamente medida e avaliada como um indicador de processos biológicos normais, processos patológicos, ou de resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica”. Para Smith, (2015), um biomarcador, é uma proteína ou molécula, obtida quantitativamente, e que ajuda a guiar decisões diagnósticas e terapêuticas.

Idealmente, os biomarcadores devem apresentar elevada sensibilidade, de forma a ser possível a deteção a baixas concentrações, elevada especificidade, de forma a estarem relacionados exclusivamente a um órgão ou tecido, devem apresentar baixo custo e facilidade na quantificação através dos equipamentos e métodos laboratoriais usados rotineiramente (Rozanski & Rush, 2016). Os resultados devem ser obtidos rapidamente, devem ser de fácil

interpretação e devem apresentar valores preditivos positivos e negativos altos (Drobatz, 2009). Para além disso, a quantificação do biomarcador deve ser proporcional ao grau de lesão do órgão em específico, não deve alterar a estabilidade da amostra, deve permitir ao clínico escolher um protocolo terapêutico adequado e monitorizar a resposta do paciente (Lima & Ferreira, 2017).

2.2 - Classificação dos Biomarcadores Cardíacos

Na área da cardiologia humana, os biomarcadores podem ser divididos em quatro grupos principais consoante determinadas condições clínicas: 1) biomarcadores de necrose/lesão miocárdica, 2) biomarcadores de função cardíaca, 3) biomarcadores de homeostase das lipoproteínas do soro e 4) biomarcadores de inflamação cardíaca onde se encontra a proteína C-reativa (Lima & Ferreira; 2017). Esta divisão é consensual tanto em medicina humana como em medicina veterinária. Contudo, em gatos, os biomarcadores pertencentes aos dois últimos grupos, não são específicos para doença cardíaca, e como tal os biomarcadores cardíacos mais estudados e usados na prática clínica em gatos podem ser divididos em dois grupos principais: 1) biomarcadores de lesão que indicam morte das células miocárdicas, onde estão presentes as troponinas I e as T, a mioglobina, a Isoenzima MB da Creatininaquinase (CK-MB) e o lactato desidrogenase (LDH) e 2) biomarcadores de função cardíaca, libertados na circulação sobre estímulos específicos, e que indicam insuficiência miocárdica, nomeadamente o péptido natriurético cerebral (BNP/ NT-proBNP), o péptido natriurético atrial (ANP / NT-proANP) e as endotelinas.

2.3- Biomarcadores cardíacos / indicadores de stress miocárdico

Desde a descoberta do ANP que a visão do sistema cardiovascular mudou. Nos dias de hoje vemos o coração como um órgão endócrino que produz e secreta diferentes hormonas perante estímulos específicos. Os biomarcadores de função cardíaca, como os péptidos natriuréticos e a endotelina-1 (ET-1), mostram potencialidade na deteção de doentes cardíacos, mesmo nos que apresentam patologia cardíaca oculta ou assintomática, correlacionando-se com a severidade da doença, permitem o monitoramento da terapêutica e a emissão de um juízo prognóstico. Num futuro próximo os biomarcadores cardíacos poderão ser incluídos na abordagem a pacientes com suspeita de doença cardíaca, fornecendo informações preliminares, de uma forma simples, rápida e com um custo reduzido,

permitindo aos clínicos selecionar com precisão pacientes indicados para terapêuticas e exames complementares mais específicos.

2.3.1 - Péptidos Natriuréticos

Os péptidos natriuréticos representam uma família de hormonas geneticamente diferentes, mas com uma estrutura idêntica, associadas aos sistemas endócrino, autócrino e parácrino, e que proporcionam a homeostase cardiovascular através de um conjunto ações cardíacas, vasculares e renais que contrariam as alterações crónicas provocadas pela sobre estimulação crónica do SNS e SRAA (figura 11) associada à ICC (Ferreira & Lima, 2017, Nakagawa, *et al.*, 2018; Madamanchi *et al.*, 2014 Maisel *et al.*, 2018). Estudos demonstram que existe uma interação complexa entre uma variedade de componentes mecânicas, neuro-hormonais e imunológicas que regulam a resposta endócrina cardíaca, através da produção/libertação dos péptidos natriuréticos (Madamanchi *et al.*, 2014). São responsáveis por promover a natriurese, a diurese, a circulação sanguínea a nível renal, a vasodilatação (figura 13) e por influenciarem a permeabilidade vascular e a remodelação cardíaca (figura 13) (Baerts *et al.*, 2012).

Apresentam uma estrutura em forma de anel com uma sequência de 17 aminoácidos estabilizados por uma ponte dissulfito entre duas moléculas de cisteína e com duas porções terminais; um fragmento carboxi-terminal e um grupo amino-terminal (figura 10) (Lima & Ferreira, 2017). Esta família é constituída 5 hormonas diferentes (figura 10): o péptido natriurético atrial (ANP) e o homólogo renal urodilatina, o péptido natriurético cerebral ou tipo-B (BNP), o péptido natriurético tipo-C (CNP), o péptido natriurético *Dendroapsis* (DNP) e, por fim, o péptido natriurético ventricular (VNP).

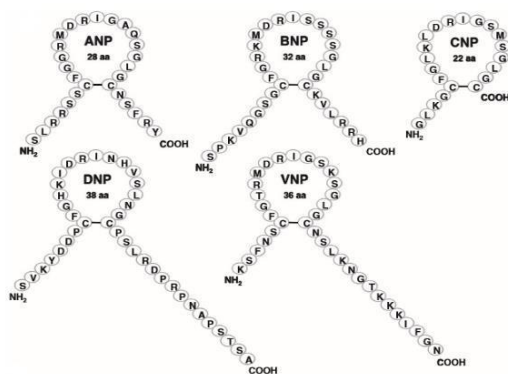


Figura 10 – Sequências e estrutura dos diferentes péptidos natriuréticos. (Tota *et al*, 2010) ANP, peptídeo natriurético atrial; BNP, peptídeo natriurético tipo-B; CNP, peptídeo natriurético tipo-C; DNP, peptídeo natriurético *Dendroapsis*; VNP, peptídeo natriurético ventricular

2.3.1.1 -Péptido Natriurético Atrial (ANP)

Foi o primeiro péptido natriurético a ser analisado, tendo sido descoberto num estudo no qual foi injetado em ratos um extrato homogeneizado de tecido atrial que levou a uma rápida e potente resposta natriurética e diurética associada a uma diminuição da pressão arterial, tendo recebido dessa forma a denominação: péptido natriurético atrial (ANP, do inglês “*atrial natriuretic peptide*”) (Bold *et al.*, 1981). Estima-se que as concentrações do ácido ribonucleico mensageiro para esta hormona (mRNA ANP) sejam cerca de 250 a 1000 vezes superiores nas células musculares dos átrios cardíacos comparando com as concentrações encontradas nas células musculares dos ventrículos (Nakagawa *et al.*, 2018) o que leva a concluir que o primeiro será o principal local de produção desta hormona (Maisel *et al.*, 2018; Schober, 2005).

Esta hormona está codificada no cromossoma 1, e a sua expressão gera um polímero de elevado peso molecular constituído por 151 aminoácidos denominado pré-pro-ANP, que é posteriormente clivado, no retículo endoplasmático, dando origem a uma pro-hormona constituída por 126 aminoácidos (Nakagawa, *et al.*, 2018; Maisel *et al.*, 2018; Volpe *et al.*, 2016). A pro-hormona é posteriormente armazenada no citoplasma em grânulos intracelulares atriais até ser libertada perante estímulos específicos (figura12) (Maisel *et al.*, 2018). Embora sejam reconhecidos vários estímulos não hemodinâmicos que promovem produção e libertação desta hormona (por exemplo associado com secreção para a circulação sanguínea de hormonas específicas como catecolaminas, arginina, vasopressina e endotelina-1,) o principal estímulo para a sua libertação é o aumento da tensão gerada nas paredes atriais, associada a um excesso de pressão ou volume nos átrios cardíacos (Maisel *et al.*, 2018;

Volpe *et al.*, 2016). Após o estímulo a pro-hormona armazenada nos grânulos intracelulares é clivada, figura 12 B, por ação da enzima transmembranar corina, em dois fragmentos: 1) um fragmento carboxi-terminal bioativo e muito instável constituído por 28 aminoácidos denominada C-ANP, e 2) o fragmento amino-terminal inativo e estável constituído por 98 aminoácidos denominada de NT-proANP, os quais são libertados para a circulação sanguínea em quantidades equimolares (Nakagawa, *et al.*, 2018, Volpe *et al.*, 2016).

As sequências de aminoácidos do ANP foram conservadas entre espécies, e a forma madura do ANP em humanos apresenta homologia quase completa com a das espécies domésticas. (Schober, 2005).

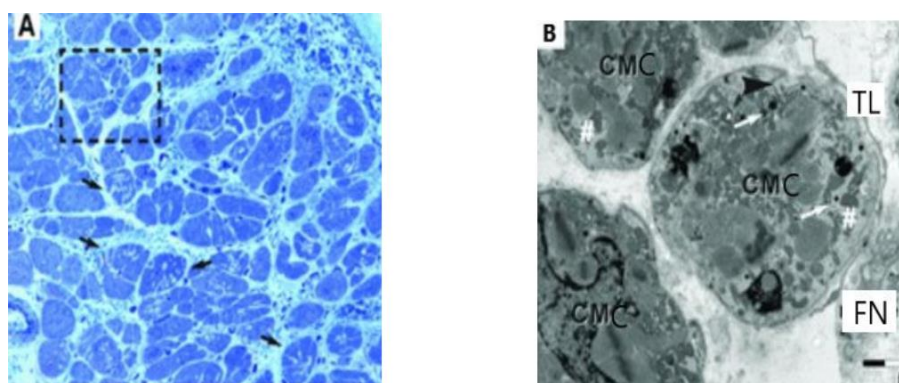


Figura 11 – A) Imagem de microscopia ótica na ampliação 20x de uma amostra de tecido cardíaco atrial humano corada com azul de toluidina e B) imagem por microscopia eletrónica da mesma amostra onde é possível observar o corte transversal de várias células musculares cardíacas (CMC) e a presença de grânulos atriais que armazenam o ANP (Seta branca) (adaptado de Mandache *et al.*, 2010). CMC - células musculares cardíacas, TL- telócito, FN-fibra nervosa

2.3.1.2 - Péptido Natriurético Cerebral (BNP)

A descoberta ANP foi um marco histórico importante nos anos 70. Vários estudos foram feitos, e em 1988 foi isolada uma hormona neuroendócrina no cérebro de suínos de estrutura idêntica ao ANP, que passou a ser denominada péptido natriurético cerebral ou tipo - B (BNP, do inglês “*brain natriuretic peptide*”) (Sudoh *et al.*, 1988). Apesar de originalmente ter sido isolada no cérebro, investigadores concluíram que noutras espécies o local de produção e expressão desta molécula aparenta ser diferente uma vez que não é possível detetar mRNA para o BNP (mRNA BNP) em quantidades consideráveis nesse local (Nakagawa *et al.*, 2018).

Tal como no ANP o gene que codifica a produção desta hormona encontra-se localizado no braço curto do cromossoma 1, que gera a produção da forma precursora, pré-

pro-BNP, um polímero de elevado peso molecular constituído por 134 aminoácidos dos quais 26 funcionam como aminoácidos sinalizadores que são removidos com celeridade, num retículo endoplasmático, gerando a pré-hormona pro-BNP (Solter *et al.*, 2015). O pro-BNP é posteriormente clivado, figura 12 C, num segundo processo enzimático através da influência de duas enzimas proteolíticas, furina e corina, em duas porções: 1) um fragmento C-terminal bioativo C-BNP, constituído por 32 aminoácidos instável e com uma semi-vida curta e 2) um fragmento denominado NT-proBNP inativo e mais estável constituído por 76 aminoácidos, sem valor biológico e com um tempo de semi-vida que se estima ser 5 a 15 vezes superior ao do C-BNP (Kimura *et al.*, 2007; Lima & Ferreira, 2017; Nakagawa *et al.*, 2018; Smith *et al.*, 2015; Solter *et al.*, 2015; Thomas & Woods, 2003). Os tempos de semi-vida de ambas as formas do BNP ainda não foram avaliados em gatos (Oyama *et al.*, 2013)

Enquanto que em condições fisiológicas, o BNP é produzido principalmente nos átrios cardíacos, com o desenvolvimento da doença cardíaca, associado a um aumento da pressão e volume nas câmaras cardíacas, a hormona começa a ser produzida e libertada, em novos locais, nomeadamente nos ventrículos cardíacos numa quantidade que é proporcional ao grau de severidade da doença (Lima & Ferreira, 2017; Nakagawa *et al.*, 2018, Solter *et al.*, 2015). Ao contrário do ANP, em condições fisiológicas os níveis sanguíneos de BNP são geralmente baixos, tornando-se mais prevalentes em processos patológicos, o que leva a querer que o ANP representa a hormona fisiológica da família dos péptidos natriuréticos controlando o eixo cardio-renal, enquanto que o BNP representa a hormona de resposta ao stress cardíaco promovendo a homeostase cardiovascular (Nakagawa *et al.*, 2018).

Comparando com o ANP, a sequência de aminoácidos que codifica o BNP não tem sido conservada ao longo dos tempos e nos dias de hoje existe maior variabilidade no comprimento e na estrutura desta hormona entre as várias espécies (Schober, 2005).

2.3.1.3 - Outros Péptidos Natriuréticos

O péptido natriurético tipo C (CNP, do inglês *C-type natriuretic peptide*) é uma hormona constituída por 22 aminoácidos, de produção e secreção essencialmente pelo endotélio vascular e pelo sistema nervoso central, após estímulo apropriado, apresentando efeitos vasodilatadores e anti proliferativos locais (Nakagawa *et al.*, 2018; Suga *et al.*, 1993). Evidências demonstram que o CNP apresenta um papel muito importante na proteção vascular associada à isquémia tecidual, inibindo respostas pró-inflamatórias e promovendo a angiogénese (Scotland *et al.*, 2005, Yamahara *et al.*, 2003).

O péptido natriurético *Dendroapsis* (DNP) foi isolado no veneno das cobras mambas verdes nunca tendo sido isolado no plasma sanguíneo de outras espécies (Schober, 2005).

O péptido natriurético ventricular (VNP) é produzido no rim e secretado para a urina, sendo um fator parácrino envolvido na regulação local da excreção de água e electrólidos (Schober, 2005).

2.3.1.4 - Libertação e Eliminação dos Péptidos Natriuréticos

Após o estímulo, a secreção e libertação para a corrente sanguínea do ANP é direta e imediata a partir dos grânulos de armazenamento localizados nos átrios cardíacos, figura 10, numa quantidade diretamente proporcional à tensão gerada nas paredes atriais (Schober, 2005; Maisel *et al.*, 2018; Volpe *et al.*, 2016). Como tal, as concentrações plasmáticas podem alterar-se rapidamente, como resposta a alterações agudas, por exemplo volume de enchimento cardíaco, pressão nas paredes atriais e / ou frequência cardíaca (Schober, 2005).

Por contraste, a secreção do BNP inicia-se ao nível transcripcional, sendo necessário um estímulo mais prolongado para a sua produção, o que faz de si um biomarcador menos suscetível a flutuações agudas. Estima-se que, em relação ao BNP, as concentrações plasmáticas desta hormona só aumentem algumas horas após o aparecimento do estímulo (Schober, 2005, Volpe *et al.*, 2016). Dentro dos vários fatores envolvidos na produção e secreção do BNP, o estiramento da parede ventricular secundariamente à sobrecarga crónica de volume e/ou pressão, associado com o deterioramento da função cardíaca, parece ser o principal (Schober, 2005; Volpe *et al.*, 2016).

A eliminação dos péptidos natriuréticos representa um passo de extrema importância uma vez que esse processo modula a concentração desta hormona no plasma sanguíneo (Von Lueder *et al.*, 2013). Postula-se que em mamíferos, o processo de eliminação, pode ser feito por duas vias: 1) degradação enzimática por parte de uma endopeptidase neutral, denominada de neprilisina, enzima essa expressa principalmente no rim, e que provoca a clivagem das hormonas em vários sub-fragmentos inativos; e 2) processo de endocitose seguida de degradação lisossomal, figura 12 D (Von Lueder *et al.*, 2013). Em ambos os processos os principais órgãos envolvidos são o fígado, os pulmões e, com maior importância, os rins (Vanderheyden *et al.* 2004). Contudo, especificamente em relação ao NT-proBNP e NT-proANP, não foi detetada até ao momento, em nenhuma extensão apreciável, forma de eliminação extra-renal, salientando a importância deste órgão para a eliminação deste fragmento (Goetze *et al.*, 2006). Adicionalmente, em cães, foi demonstrada uma correlação

entre os valores de NT-proANP e NT-proBNP e os valores séricos de ureia e creatinina que prova a influência deste órgão na eliminação deste fragmento hormonal (Bostwood *et al.*, 2008)

2..3.1.5 - Ações Fisiológicas

Os péptidos natriuréticos apresentam a capacidade de se ligar a três tipos de recetores, figura 12, recetores tipo A (NPR-A, do inglês *natriuretic peptide receptor Type A*), tipo B (NPR-B, do inglês *natriuretic peptide receptor Type B*) e tipo C (NPR-C, do inglês *natriuretic peptide receptor Type C*) sendo que os principais efeitos fisiológicos ocorrem através da ativação do NPR-A (Maisel *et al.*, 2018; Nakagawa *et al.*, 2018; Vanderheyden, 2004). Os recetores NPR-A e NPR-B localizam-se nos rins, glândulas adrenais e vasos sanguíneos (Maisel *et al.*, 2018). A ligação do ANP e BNP aos recetores NPR-A e NPR-B leva à ativação e clivagem da guanosina trifosfato (GTP) dando origem a um segundo mensageiro 3',5'-Monofosfato de Guanosina Cíclica (cGMP), que dá início ao processo de sinalização intracelular e a um conjunto de ações de forma culminam a contrariar os efeitos degradativos associados com a ICC (Maisel *et al.*, 2018).

Hoje é reconhecido que a controlo da homeostase do sistema cardio-renal é feito através da interação entre três sistemas: 1) sistema nervoso simpático (SNS); 2) SRAA e 3) sistema dos péptidos natriuréticos (Bader, 2010). O SNS e o SRAA operam em cooperação mútua na medida em que a angiotensina II, hormona pertencente ao SRAA, ao se ligar aos recetores tipo 1 (AT1, do inglês *angiotensin type 1 receptor*) desta hormona, estimula a atividade do SNS e o aumento da atividade simpática leva a um aumento na secreção de renina a nível renal (Bader, 2010). No geral, os efeitos fisiológicos benéficos dos péptidos natriuréticos, no sistema cardio-renal baseiam-se num sistema antagonista de outros dois sistemas: SRAA e o SNS (Volpe, 2014).

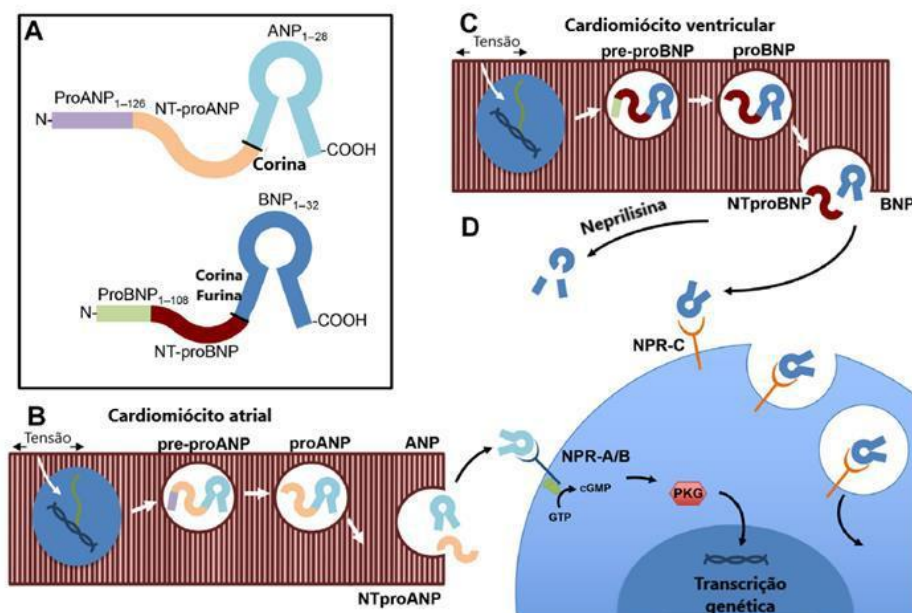


Figura 12 – Fisiologia e microestrutura dos péptidos natriuréticos A) esquematização da estrutura das pré-hormonas proANP (cima) e proBNP (baixo) e dos locais de clivagem enzimática; B) e C) Esquematização dos vários passos do processamento do péptido natriurético atrial e cerebral desde a tradução / transcrição genética até à libertação do C-ANP/ C- BNP e NTproANP/NT-proBNP e D) Esquematização da ligação do ANP e BNP aos recetores NPR-A e NPR-B e início da sinalização intracelular e representação do processo de eliminação por endocitose e consequente degradação lisossomal após ligação ao recetor NPR-C (adaptado de Maisel et al., 2018)

O recetor NPR-C é denominado de recetor de *clearance* uma vez que está envolvido no processo de eliminação dos péptidos natriuréticos por um processo de endocitose e degradação lisossomal (figura 12 D) (Maisel et al., 2018, Schober, 2005).

2.3.1.5.1 - Pressão arterial e volume intravascular

Os péptidos natriuréticos representam um papel vital no controlo da pressão arterial e do volume intravascular inibindo o SRAA, figura 13 (Marín-Grez et al., 1986). A ligação do ANP e do BNP aos recetores NPR-A e NPR-B leva a uma redução da pressão arterial e do volume intravascular, natriurese e diurese através de um conjunto de ações a nível vascular e a nível renal (Maisel et al., 2018; Rozanski & Rush, 2016; Schober, 2005; Zeidel et al., 1995).

A nível renal provocam um aumento no fluxo sanguíneo otimizando a sua função, com aumento da taxa de filtração glomerular, aumento da permeabilidade glomerular, vasodilatação das arteríolas aferentes renais e vasoconstrição das arteríolas eferentes renais

(Maisel *et al.*, 2018; Marín-Grez *et al.*, 1986). Para além disso inibem a reabsorção de água e sódio a nível do túbulo renal proximal, ducto medular e ducto coletor mediadas pela angiotensina-II e pela vasopressina (Maisel *et al.*, 2018).

Ao nível da vasculatura periférica provocam a supressão do SNS, promovendo a redução do tônus vascular, por relaxamento das células do músculo liso presente nos vasos sanguíneos, a diminuição da resistência vascular periférica, o aumento da capacidade venosa e o aumento da permeabilidade vascular, levando ao movimento de líquidos para o espaço extravascular (Maisel *et al.*, 2018; Rozanski & Rush, 2016; Schultz *et al.*, 1998).

2.3.1.5.2 - Remodelação Cardíaca e Vascular

Para além da influência positiva dos péptidos natriuréticos, como atividade endócrina, no controlo do volume intravascular e na pressão arterial, as ações parácrinas e autócrinas auxiliam e promovem a homeostase do sistema cardio-renal, figura 13 (Rozanski & Rush, 2016).

As remodelações cardíaca e vascular estão intimamente relacionadas à patogenicidade da doença cardio-renal (Briet *et al.*, 2012). Evidências demonstram que os péptidos natriuréticos apresentam uma influência direta na atenuação e inibição de processos de hipertrofia, fibrose e processos inflamatórios, induzidos por uma ativação inapropriada do SRAA, assim como pela ET-1 e pela norepinefrina, minorando eventos chave deste processo, como a infiltração macrofágica, a expressão de fatores pró-inflamatórios, a proliferação de fibroblastos e a síntese de colagénio, (Calvieri *et al.*, 2012; Nakagawa *et al.*, 2018, Volpe *et al.*, 2016), permitindo assim a manutenção de uma homeostase cardio-renal (Calderone *et al.*, 1998; Fujita *et al.*, 2013; Hayashi *et al.*, 2004; Li *et al.*, 2008, Macía-Heras *et al.*, 2012, Nakagawa *et al.*, 2018).

2.3.1.5.3 - Metabolismo Energético

Em medicina humana encontra-se descrito que para além de todas as funções descritas, os péptidos natriuréticos interagem com um conjunto de tecidos e órgãos, incluindo a gordura, músculo esquelético, fígado e pâncreas, de forma a obter uma homeostase energética no organismo (Moro *et al.*, 2013). A libertação dos péptidos natriuréticos na corrente sanguínea leva à produção da adiponectina pelos adipócitos, que para além de ter um controlo direto do metabolismo de lípidos e carboidratos, também apresenta propriedades

cardio-protetoras. (Moro *et al.*, 2013; Santhekadur *et al.*, 2017, Sarzani *et al.*, 2017, Tsukamoto *et al.*, 2009).

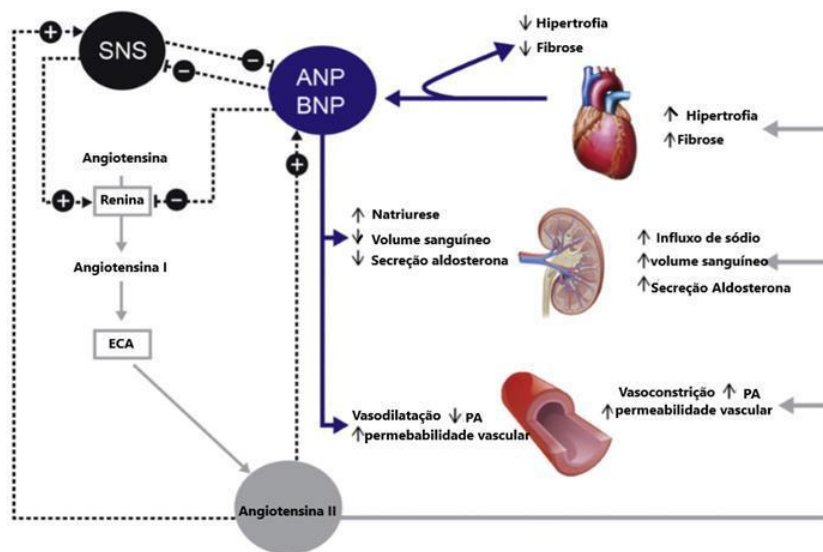


Figura 13 – Esquematização da interação entre os péptidos natriuréticos, o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) e o sistema Nervoso Simpático (SNS) e dos efeitos de cada um deles a nível do eixo cardio-renal (adaptado de Volpe, 2014), SNS, sistema nervoso simpático, ECA, enzima conversora da angiotensina, ANP, péptido natriurético atrial ou tipo - A, BNP, péptido natriurético Cerebral ou tipo - B

2.3.1.6 - Aplicações Clínicas

2.3.1.6.1- Deteção de doença cardíaca subjacente

Gatos com cardiomiopatia assintomática representam um grupo subpopulacional de elevada importância na medida em que, por definição, não demonstram quaisquer sinais clínicos, e normalmente, essa doença cardíaca só é detetada mais tarde quando começam a demonstrar sequelas da patologia, como edema pulmonar, efusão pleural, tromboembolismos arteriais (Fox & Schober, 2015; Rozanski & Rush, 2016; Oyama *et al.*, 2008). A incidência de cardiomiopatia oculta, numa população de gatos aparentemente saudáveis, pode ser de até 16% (Oyama *et al.*, 2008).

Por regra, o despiste de doença cardíaca em gatos é feito através da ecocardiografia. Contudo, evidências indicam que os valores plasmáticos dos péptidos natriuréticos estão aumentados em gatos com doença cardíaca podendo ser utilizados no

despiste de cardiomiopatia num grupo de gatos aparentemente saudáveis (Connolly *et al.*, 2008; Harris *et al.*, 2017; Manchen *et al.*, 2014).

Num dos primeiros estudos feitos, Connolly e seus colaboradores (2008) verificaram que, em relação ao NT-proANP, usando um *cut-off* de 960 pmol/L, era possível detetar patologia cardíaca com uma sensibilidade de 83,67% e uma especificidade de 82,14%, e, em relação ao NT-proBNP, usando um *cut-off* de 49 pmol/L, era possível detetar patologia cardíaca com uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 89,29%. Noutro estudo semelhante Fox *et al.* (2011), usando um *cut-off* de 46 pmol/L obteve uma sensibilidade de 91,2% e uma especificidade de 85,8%, e usando um *cut-off* de 99 pmol/L a sensibilidade obtida foi de 100% e a especificidade foi de 70,8% no despiste de doença cardíaca em gatos aparentemente saudáveis. Para além disso, este estudo chegou a uma conclusão revelante na medida em que demonstrou que o biomarcador NT-proBNP se correlaciona com algumas medições feitas na ecocardiografia, como a espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo no final da diástole (PVE_d), rácio átrio esquerdo/aorta (Ae/AO) e dimensão da câmara ventricular esquerda no final da sístole (DVE_d), assim como com a concentração plasmática da troponina-I outro biomarcador usado no despiste de doença cardíaca. Mais tarde, Harris e seus colaboradores (2017) verificaram que usando *snap test* para o NT-proBNP comercializado pelos laboratórios IDDEX, que apresenta um *cut-off* fixo de 200 pmol/L, muito acima do *cut-off* utilizado nos estudos anteriores, a sensibilidade e a especificidade obtida da deteção de doença cardíaca foi de 65,4% e 100% respetivamente. Noutro estudo semelhante, Manchen *et al.*, 2014 verificou que o mesmo *snap test* para o biomarcador NT-proBNP apenas detetou 23% dos gatos com cardiomiopatia oculta ligeira e que permitiu despistar doença cardíaca oculta moderada a severa, com uma sensibilidade e especificidade de 88,6% e 81,3% respetivamente. Noutro estudo, verificou-se que, valores plasmáticos do marcador NT-proBNP abaixo de 100pmol/L não estão associados a cardiomiopatia e valores compreendidos entre o intervalo 100-270 pmol/L indicam cardiomiopatia sub-clínica (Baisan, *et al.*, 2016).

2.3.1.6.2 – Despiste de ICC em doentes com dispneia aguda:

A utilidade e significância clínica dos péptidos natriuréticos, principalmente na área das emergências médicas, nomeadamente na distinção de pacientes cardíacos e não-cardíacos onde a única queixa é a dispneia aguda, é inquestionável (Rozanski & Rush. J,

2016). O seu uso iniciou-se em medicina humana quando se verificou que a concentração plasmática do BNP era superior nos doentes diagnosticados com insuficiência cardíaca congestiva, comparando com pacientes com dispneia de origem não cardíaca, e que os valores séricos estavam correlacionados com a severidade da doença (Maisel *et al.*, 2002). Usando um *cut-off* de 100 pg/mL, os clínicos conseguiram uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 76%. Desde então tem sido usado com maior regularidade sendo que nos dias de hoje representa uma indicação de classificação de grau I no diagnóstico e manejo de insuficiência cardíaca congestiva segundo as normas da Associação Americana de Cardiologia (AHA do inglês “*American Heart Association*”) (Yancy *et al.*, 2013).

Tal como em humanos, vários estudos demonstraram que os peptídeos natriuréticos são eficazes a discriminar causas cardíacas para dispneia aguda de outras causas em gatos com alta sensibilidade e especificidade (Connolly *et al.*, 2008; Connolly *et al.*, 2009; Humm *et al.* 2013; Ward *et al.*, 2018; Wurtinger *et al.*, 2017; Janson *et al.* 2018). O seu uso apresenta especial indicação em gatos que não estão estabilizados o suficiente para serem sujeitos a exames complementares tradicionais (Connolly *et al.*, 2009; Rozanski & Rush, 2016; Oyama *et al.*, 2013). Connolly *et al.*, (2009), foram dos primeiros investigadores a avaliar a aplicabilidade deste biomarcador na deteção de ICC em gatos com dispneia aguda tendo concluído que em relação ao NT-proBNP, usando um *cut-off* de 220 fmol/ml era possível obter uma sensibilidade de 93,94% e uma especificidade 87,80% e que usando o NT-proANP com um *cut-off* de 986 fmol/ml era possível obter uma sensibilidade de 93,75% e uma especificidade de 80,30%. Mais recentemente, Ward *et al.*, 2018 obteve um resultado semelhante, usando um *cut-off* de 200 fmol/L para o NT-proBNP, obteve uma sensibilidade de 93,6% e uma sensibilidade de 72,2%. Para além da medição no plasma sanguíneo, a quantificação do biomarcador NT-proBNP no líquido da efusão pleural, parece ter utilidade clínica na avaliação de gatos com dispneia aguda e doença do espaço pleural concomitante (Hezzell *et al.*, 2013 Humm *et al.*, 2013; Wurtinger *et al.*, 2017). Humm e seus colaboradores (2013) usando uma diluição do líquido da efusão pleural como amostra, e usando um *cut-off* de 322,3 pmol/, obtiveram uma sensibilidade e especificidade de 100% e 94% respetivamente. Noutro estudo de estrutura semelhante usando *cut-off* de 229 pmol/L a sensibilidade do teste era de 100% e 86% respetivamente (Wurtinger *et al.*, 2017). Nos mesmo estudo também se avaliou a utilidade do teste na distinção de pacientes cardíacos e não cardíacos quantificando o biomarcador na urina, no entanto verificou-se que os valores não se correlacionavam com os do plasma sanguíneo. (Wurtinger *et al.*, 2017; Humm *et al.* 2013)

Para além da capacidade de distinguir pacientes cardíacos e não cardíacos em cenário de emergência médica, devido à facilidade e rapidez na quantificação deste

biomarcador, um estudo em medicina humana concluiu que o uso do BNP permite reduzir o tempo de hospitalização em cerca de 21% e a redução da taxa de rehospitalização após 60 dias do internamento em 45%, assim como o custo total do tratamento (Moe *et al.*, 2007). A quantificação do biomarcador NT-proBNP juntamente com o julgamento obtido a partir do uso de exames complementares tradicionais, permite aumentar a precisão do diagnóstico e ao mesmo tempo diminuir a incerteza na avaliação de pacientes dispneicos indicando a importância de integrar a quantificação dos biomarcadores cardíacos na abordagem a pacientes com suspeita de ICC (Janson *et al.*, 2018; Robaei *et al.*, 2011; Singletary *et al.*, 2012).

2.3.1.6.3 - Estabelecimento de valor prognóstico e Monitorização Terapêutica

Um estudo em larga escala feito em medicina humana determinou que a medição absoluta da concentração plasmática de BNP permite estratificar os doentes por risco e permite prever a sobrevivência de cada doente, tendo-se concluído que as pessoas com maiores concentrações plasmáticas de BNP, apresentavam 2,2 vezes maior risco de morte súbita, comparando com os doentes que apresentavam menores concentrações deste biomarcador (Fonarow *et al.*, 2007). Noutro estudo, também em medicina humana, detetou-se uma relação diretamente proporcional entre a concentração plasmática de NT-proBNP e o risco de morte súbita associado a insuficiência cardíaca congestiva, tendo-se concluído que, por cada aumento de 100 pg/mL na concentração plasmática deste biomarcador comparando com o valor normal, existia um aumento de cerca de 35% no risco de apresentar comorbidades no futuro (Januzzi *et al.*, 2006).

Em medicina veterinária, a bibliografia relativa ao valor prognóstico dos péptidos natriuréticos é muito limitada, baseando-se apenas num estudo (Pierce *et al.*, 2017), e a utilidade clínica deste parâmetro na emissão de juízo prognóstico continua a ser motivo de debate (Rozanski & Rush, 2016). Sabe-se que em gatos com cardiomiopatia, os valores de NT-proANP e NT-proBNP em circulação, correlacionam-se com os índices de severidade de doença cardíaca tradicionalmente usados, como o ICV, o rácio Ae/AO e a PVEd (Connolly *et al.*, 2008; Hori *et al.*, 2008; Fox *et al.*, 2009; Lourenço *et al.*, 2015; Januzzi & Troughton, 2013; Rozanski & Rush, 2016; Troughton *et al.*, 2013). Pierce *et al.*, (2017) demonstraram que os gatos que apresentassem uma maior descida percentual no valor plasmático de NT-proBNP, durante o tratamento e os que não apresentavam reincidência de ICC durante o período de reavaliação apresentavam maior tempo de sobrevivência (182 - 196 dias) em comparação

com os restantes (60 - 82 dias), resultado esse que foi semelhante ao obtido num estudo semelhante feito em cães com ICC (Wolf *et al.*, 2012). Em medicina humana concluíram o mesmo, um estudo feito pelo serviço de cardiologia do Hospital de São João verificou que a medição faseada deste biomarcador, ao longo do tratamento, apresenta maior valor prognóstico do que uma medição única, e que uma diminuição percentual da concentração de NT-proBNP em 30% durante o internamento, comparando com o valor inicial, estava associado a menor taxa de readmissões hospitalares, a uma redução de 45% no risco de morte súbita e a um aumento de 40% na probabilidade de sobrevivência (Lourenço *et al.*, 2015).

2.3.1.7 - Limitações Na Medição Dos Péptidos Natriuréticos

Até esta data, vários estudos demonstraram a vasta aplicabilidade do uso dos péptidos natriuréticos na prática clínica em gatos. No entanto, como qualquer outro exame complementar usado, os resultados devem ser interpretados conjuntamente com os restantes dados obtidos a partir da história clínica do paciente, anamnese, exame físico e dos restantes exames complementares. No entanto, este meio de diagnóstico não deve substituir os exames complementares tradicionais usados, principalmente, a ecocardiografia que permanece como o exame *gold-standard* na avaliação de gatos com suspeita de doença cardíaca (Rozansky. E & Rush. J, 2016).

Quando a quantificação dos péptidos natriuréticos é usada como método de diagnóstico, o clínico deve ter em atenção que existem certas situações que podem fazer variar o valor plasmático do biomarcador e que podem ter um grande impacto no resultado do teste (Oyama *et al.*, 2013). A variação biológica individual diária e semanal das concentrações plasmáticas, as condições de recolha, armazenamento e manuseamento das amostras e a presença de outras doenças ou condições coincidentes com a doença a ser testada, como a presença de doença renal crónica, hipertensão sistémica, hipertiroidismo e hipertensão pulmonar, são variáveis que devem ser tidas em conta quando se usa este biomarcador (Oyama *et al.*, 2013).

Relativamente às condições de armazenamento, visto que a molécula de NT-proBNP se degrada à temperatura ambiente, após a recolha de sangue e centrifugação para a obtenção de plasma fresco, caso a amostra não seja usada no próprio dia, é aconselhado o seu congelamento, a uma temperatura de -20°C a -40°C assim como a junção de uma protease, de forma a atrasar esse processo de degradação (Oyama *et al.*, 2013)

A variação biológica individual diária e semanal das concentrações plasmáticas do NT-proBNP representa parâmetro que tem sido alvo de estudo em medicina veterinária embora a bibliografia em gatos esteja restrita a apenas dois estudos. Num deles, foram feitas várias medições seriadas ao longo de um determinado período num conjunto de gatos adultos saudáveis, tendo-se obtido um coeficiente de variação médio diário dos valores de NT-proBNP de aproximadamente 13,1% e um semanal de 21,2% (Harris *et al.*, 2017). Noutro estudo, Reynolds e os seus colaboradores (2010), citado por Oyama (2013), verificaram que, numa amostra constituída por gatos saudáveis e gatos com doença cardíaca, 83% dos elementos apresentaram uma variação biológica individual semanal para o biomarcador NT-proBNP inferior a 100 pmol/L.

Até ao momento existem várias doenças ou condições clínicas que podem levar a grandes variações nos valores plasmáticos deste biomarcador, sendo de salientar a hipertensão sistémica, a doença renal crónica, o hipertiroidismo e a hipertensão pulmonar (Bijsmans *et al.*, 2017, Connolly *et al.*, 2009, Lalor *et al.*, 2009, Menaut *et al.*, 2012; Sangster *et al.*, 2013)

2.3.1.7.1 - Hipertensão sistémica e Doença Renal Crónica

Como discutido anteriormente, os péptidos natriuréticos representam um papel importante no controlo da pressão arterial e volume intravascular, contribuindo para a homeostase cardio-renal, contrariando os efeitos do RAAS e SNS (Bijsmans *et al.*, 2017). Quando essa função é prejudicada, o efeito dos péptidos natriuréticos pode incitar o desenvolvimento de hipertensão e doença cardio-renal (Volpe, 2014). Evidências preliminares sugerem que numa fase inicial a hipertensão pode surgir devido à incapacidade na produção e/ou na ativação dos péptidos natriuréticos auxiliando na progressão doença (Belluardo *et al.*, 2006). Noutro estudo, provou-se, através de uma avaliação genética dos genes que codificam a produção dos péptidos natriuréticos, que pacientes com maiores concentrações plasmáticas de péptidos natriuréticos apresentam pressões arteriais menores e menor risco de desenvolverem hipertensão (Newton-Cheh, 2009). A hipertensão sistémica é um problema comum nos gatos, ocorrendo frequentemente associada a doença renal crónica (Mark *et al.*, 2006). A maioria dos doentes com hipertensão sistémica apresentam-se com alterações oculares graves, apesar de a hipertensão poder afetar outros sistemas como o sistema cardiovascular e o sistema nervoso central (Maggio *et al.*, 2000). Estudos com gatos hipertensos demonstraram que os valores plasmáticos dos péptidos natriuréticos, estavam

consideravelmente aumentados, comparando com pacientes normotensos, e que, para além disso, após o início do tratamento anti-hipertensivo, os valores diminuía (Bijmans *et al.*, 2017; Lalor *et al.*, 2009; Woodward *et al.*, 2008). Em gatos hipertensos o BNP é produzido e libertado pelas células musculares cardíacas dos ventrículos devido a um aumento da pós-carga cardíaca (Raskin *et al.*, 2009).

Vários estudos parecem demonstraram que em pacientes com disfunção renal, os valores plasmáticos de NT-proBNP podem estar aumentados, mesmo com ausência de patologia cardíaca (Lalor *et al.*, 2009). A eliminação dos fragmentos NT-proBNP e NT-proANP, em mamíferos no geral, é feita principalmente a nível renal, ao contrário da C-BNP e C-ANP que são principalmente eliminados pela ação da neprilisina (Horl, 2005; Goetze *et al.*, 2006; Mark *et al.*, 2006). Como tal, o aumento deste biomarcador em doentes renais pode estar associado a eventos específicos como a diminuição da capacidade de depuração plasmática ou da *clearance* renal, à presença de uma hipertensão sistémica concomitante, ou à diminuição da ação da neprilisina (Lalor *et al.*, 2009, Orvalho & Cowgill, 2017). Um estudo determinou que o valor do NT-proBNP em gatos normotensos com insuficiência renal moderada a severa era consideravelmente superior comparando com um grupo controlo constituído por gatos saudáveis, 79,8 pmol/L e 8,8 pmol/L respetivamente (Lalor *et al.*, 2009). Nesse estudo, também ficou comprovada uma correlação entre os valores de NT-proANP e os valores séricos de creatinina (Lalor *et al.*, 2009).

2.3.1.7.2 - Hipertiroidismo

O hipertiroidismo é a doença endócrina mais comum nos gatos, sendo que, nos dias de hoje é diagnosticada em cerca de 1,5% - 11,4% dos gatos geriátricos, e, nos Estados Unidos da América em cerca de 10% dos gatos com mais de 10 anos estando intimamente com a cardiomiopatia hipertrófica felina (Peterson, 2012; Sangster *et al.*, 2013). Em dois estudos feitos em gatos com hipertiroidismo, chegou-se à conclusão que a concentração plasmática de NT-proBNP estava significativamente aumentada em gatos com hipertiroidismo, comparando com o grupo controlo, constituído por gatos saudáveis, que esse valor se correlacionava positivamente com os valores de tiroxina e que o retorno dos gatos a um estado eutiroíde, após terapêutica adequada, provocava uma descida significativa na concentração de NT-proBNP (Menaut *et al.*, 2012; Sangster *et al.*, 2013).

A nível bioquímico, para além de ter sido demonstrado em ratos que a própria hormona tiroxina (T4) estimula a libertação de BNP e modula a sua transcrição desta hormona pelas células musculares cardíacas, provou-se que a hormona tri-iodotironina (T3) afeta a hemodinâmica cardiovascular, na medida em que apresenta um efeito relaxante direto nas células do músculo liso vasculares presentes nas artérias, estímulo esse que leva a um sub-enchimento arterial. A nível crónico, o sub-enchimento arterial, pode levar à estimulação do SRAA, que por sua vez leva a um aumento do volume vascular, aumento da tensão nas paredes das câmaras cardíacas, estímulo esse que promove a produção e libertação de péptidos natriuréticos pelas células musculares cardíacas (Kohno *et al.*, 1993; Liang *et al.*, 2002; Menaut *et al.*, 2012).

Como tal, e tendo em conta os resultados dos estudos referidos, e sabendo a influência que as hormonas tiróides têm no valor plasmático dos péptidos natriuréticos, em gatos, devemos ter em conta a avaliação da função tiróide, sempre que pretendemos usar este marcador em gatos com suspeita de doença cardíaca (Menaut *et al.*, 2012; Sangster, 2013).

2.3.1.7.3 - Hipertensão Pulmonar

Em condições fisiológicas as pressões na circulação pulmonar mantêm-se em valores mais baixos, em relação à circulação sistémica de forma a diminuir a pós-carga do ventrículo direito (Johnson, 2008). A fisiopatologia da hipertensão pulmonar é multifatorial, apesar de a sua etiologia ser atribuída a um aumento na resistência vascular pulmonar, provocada por uma vasoconstrição e uma remodelação vascular, como resposta a uma hipoxemia perfusional, e à secreção de mediadores vasoativos por parte de plaquetas ativadas, células inflamatórias, células endoteliais e células músculo liso presentes no pulmão (Voelkel & Tuder, 1995). A vasoconstrição pulmonar hipoxémica representa um mecanismo de proteção pulmonar na medida em que este mecanismo permite que, em zonas pulmonares lesionadas e consequentemente com hipoxia alveolar focal, ocorra um favorecimento no transporte do sangue para regiões pulmonares melhor ventiladas, salvaguardando dessa forma o intercâmbio gasoso e a reoxigenação do sangue (Silva *et al.*, 2014). O aumento da resistência vascular pulmonar presente na hipertensão pulmonar provoca um aumento na pós-carga do ventrículo direito, com consequente hipertrofia ventricular direita compensatória (Oyama *et al.*, 2013). Quando a capacidade de remodelação do ventrículo direito é ultrapassada, ou quando o aumento da resistência vascular pulmonar ocorre de uma forma

repentina, por exemplo associado a um o tromboembolismo pulmonar, antes da ocorrência da remodelação cardíaca, a pressão ventricular no final da diástole aumenta (Campbell, 2007). Consequentemente, como medida compensatória, a capacidade distensora e contrátil do átrio direito também aumenta. Estudos feitos concluíram que tanto em humanos como em cães com hipertensão pulmonar existe um aumento no valor plasmático dos péptidos natriuréticos (Grachtrup *et al.*, 2012; Kellihan *et al.*, 2011). Contudo, em gatos, até ao momento, não existem estudos sobre a influência da hipertensão pulmonar na concentração plasmática de NT-proBNP. Apesar disso, num estudo verificou-se que em gatos com dispneia aguda de origem respiratória os valores dos péptidos natriuréticos eram superiores aos valores em pacientes saudáveis levando a suspeitar que a mesma situação se verifica nesta espécie (Connolly *et al.*, 2009).

V- Projeto de Investigação: Avaliação da utilidade do biomarcador cardíaco NT-proBNP no despiste de insuficiência cardíaca congestiva em gatos com dispneia aguda

1- Objetivo

- Avaliar se os achados do exame clínico e dos exames complementares tradicionais permitem identificar a causa subjacente da dispneia aguda
- Contribuir para a verificação da utilidade do biomarcador NT-proBNP na distinção de pacientes cardíacos e não cardíacos em gatos com dispneia aguda usando o teste rápido *SNAP® Feline proBNP* comercializado pela IDDEX

2 – Metodologia

Para tal, ao longo de 8 meses (entre Fevereiro e Novembro de 2019) foram selecionados vários pacientes que se apresentaram no serviço de urgência do Hospital Veterinário do Porto (HVP) e no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona De Humanidades e Tecnologias (HV-ULHT). De forma a poderem ser incluídos neste estudo, os gatos observados pelo serviço de urgência com queixa de dispneia, foram submetidos a um método de seleção, baseado em critérios de inclusão e critérios de exclusão. Os critérios de inclusão para este estudo foram: 1) presença de taquipneia (FR > 40 rpm); 2) deteção de um aumento do esforço respiratório 3) dispneia de início agudo (< 24 h). Do mesmo modo, de forma a obter a veracidade total nos resultados deste estudo e de obter uma uniformidade na amostragem selecionada foram utilizados vários critérios de exclusão, entre os quais: 1) diagnóstico doença renal crónica; 2) diagnóstico hipertiroidismo felino; 3) presença hipertensão sistémica (pressão arterial sistólica > 160 mmHg) (Bijsmans *et al.*, 2017); 4) deteção de anemia; 5) presença de história recente de traumatismo associada com o início da dispneia e/ou dispneia associada a dor; 6) diagnóstico de doença respiratória superior; 7) agravamento da doença e / ou morte súbita e 8) doença previamente diagnosticada.

A todos os pacientes foi feita uma abordagem clínica adequada, com estabilização inicial e posterior avaliação do historial clínico, anamnese, exame à distância e exame físico. Adicionalmente recolheu-se sangue total por venipunctura, para posteriores provas

sanguíneas necessárias, entre as quais o teste rápido *SNAP® Feline proBNP Test*, foram feitas exposições radiográfica do tórax em 3 projeções (Latero-lateral direita e esquerda e dorso-ventral), um eletrocardiograma e uma ecocardiografia por um médico veterinário com experiência em cardiologia. Após os procedimentos referidos anteriormente, os clínicos responsáveis pelos gatos incluídos neste estudo tiveram de preencher um formulário com todos os dados do paciente em questão assim como os achados do exame físico e os resultados obtidos dos exames complementares (apêndice 2). Após avaliação de todos os dados os elementos foram divididos em dois grupos: grupo da dispneia de origem cardíaca (grupo I – C) e grupo dispneia de origem não cardíaca (grupo II – NC) consoante o juízo final do clínico. O diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva foi feito tendo em conta a sintomatologia, os achados do exame físico como sopro cardíaco, ritmo galope, arritmia cardíaca; e os achados detetados nos exames complementares compatíveis com falha cardíaca, nomeadamente: a deteção de efusão pleural e/ou efusão pericárdica e/ou edema pulmonar; a deteção de alterações cardíacas, ao nível da radiografia e ecocardiografia, compatíveis com a presença de dilatação atrial esquerda e um dos tipos de cardiomiopatia descritos na literatura; a identificação de arritmias cardíacas no eletrocardiograma assim como uma resposta positiva ao tratamento instituído para falha cardíaca. No fim de todos esses procedimentos procedeu-se ao processamento das amostras sanguíneas e à testagem do mesmo para o biomarcador NT-proBNP usando o teste rápido *SNAP® Feline proBNP Test* comercializado pelos laboratórios IDDEX.

2.1- Exame Físico

Após a avaliação do historial clínico começou-se por fazer a medição da pressão arterial que se seguiu por um exame físico básico direcionado para o aparelho cardiorrespiratório. O exame físico iniciou-se com a observação do paciente à distância com avaliação do grau de instabilidade do mesmo e caracterização da dispneia. Posteriormente avaliaram-se as mucosas, fez-se a palpação da região traqueal, com avaliação dos gânglios linfáticos regionais e da tireoide. De seguida, fez-se a palpação e percussão da parede torácica de forma a detetar regiões hiper-ressonantes ou hipo-ressonantes e avaliou-se a localização, intensidade e regularidade do frémito cardíaco. Para além disso procedeu-se à auscultação torácica de forma a registar a frequência cardíaca e respiratória e a detetar anomalias sonoras como sopros cardíacos e/ou ritmos de galope e/ou arritmias cardíacas, assim como outros ruídos respiratórios anormais. Por último, e consoante a acessibilidade e tolerância do

paciente, procedeu-se à medição da temperatura corporal, pesagem e classificação do índice de condição corporal segundo as normas propostas pela WSAVA – GNC (*The World Small Animal Veterinary Association – Global Nutrition Committee*).

2.2- Protocolo Ecocardiográfico

Todos os gatos foram submetidos ao mesmo protocolo ecocardiográfico, após tricotomia da região costo-esternal direita e esquerda. Usando um ecógrafo *Esaote MyLab* e uma sonda *phase - array*, com frequência 5,5 - 7,5 MHz no modo Bidimensional (B), modo M e Doppler, foram feitos vários cortes sequenciais e várias medições, entre as quais, a espessura do septo interventricular em diástole (SIVd), dimensões do ventrículo esquerdo diástole (DVEd), espessura da parede ventricular posterior em diástole (PVEd), dimensões do átrio esquerdo no final da diástole (Ae/AO), a função sistólica, através da medição da fração de encurtamento (%) e fração de ejeção (%) e a função diastólica, através da medição do fluxo transmitral (Apêndice 4 e 5). No geral, para as medições do SIVd, DVEd e PVEd, foram feitas no início do complexo QRS, utilizado o modo M na projeção de eixo curto ao nível das cordas tendinosas, tendo a medição sido feito no ponto de maior espessura ventricular. Relativamente ao rácio átrio esquerdo / aorta (Ae/AO), a medição foi feita no final da diástole na projeção de eixo curto ao nível da válvula aórtica com acesso paraesternal direito. Para além das medidas ecográficas referidas anteriormente, foi também avaliada a função sistólica, usando a fração de encurtamento (Fe%) e a fração de ejeção (FE%), ambas expressas em percentagem utilizando imagens do modo-M, e a função diastólica através da medição do fluxo transmitral e da relação E/A. Durante o exame de ecocardiografia também foi feito o despiste para a presença de movimento anterior da válvula mitral (MAVM) durante a sístole (cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva) e despiste de contraste espontâneo na aurícula esquerda. Entre os vários parâmetros avaliados no exame, foram selecionadas as seguintes medições para a análise estatística deste estudo.

- 1) Septo interventricular em diástole (SIVd– mm)
- 2) Parede posterior do ventrículo esquerdo em diástole (PVEd– mm)
- 3) Dimensão do ventrículo esquerdo em diástole (DVEd– mm)
- 4) Fração de ejeção (FE%)
- 5) Fração de encurtamento (Fe%)
- 6) Ae/AO (rácio átrio esquerdo / aorta)

Os critérios ecocardiográficos para o diagnóstico de doença cardíaca foram: 1) *cut-off* > 6 mm para a SIVd e PVEd no modo M ou no modo bidimensional e *cut-off* < 12 mm para a DVEd, para detetar hipertrofia ventricular esquerda (Harris *et al.*, 2017, Payne *et al.*, 2013, Trehieu-Sechi, 2012; Visser *et al.*, 2017; 3) *cut-off* > 1,5 para o Ae/AO para detetar dilatação do átrio esquerdo (Harris *et al.*, 2017, Payne *et al.*, 2013, Ward *et al.*, 2018); 5) *cut-off* < 30 % para a fração de encurtamento para detetar disfunção sistólica (Fuentes, 2009) e 6) *cut-off* < 50% para a fração de ejeção pelo método Teichholz para detetar disfunção sistólica (Fuentes, 2009) e 7) relação E/A < 1 para despistar disfunção diastólica; relação E/A entre 1 – 2 considerado normal ou “pseudonormal” e relação E/A > 2 para detetar um padrão restritivo (Schober, 2015).

Caso se verificasse a presença de doença cardíaca, esta era classificada em 5 tipos de cardiomiopatia: cardiomiopatia hipertrófica felina (CMH), cardiomiopatia restritiva (CMR), cardiomiopatia dilatada (CMD), cardiomiopatia arritmogénica do ventrículo direito (CAVD) e cardiomiopatia não classificada (CMNC). Pacientes com espessura do septo interventricular e da parede ventricular com valores dentro dos limites, com função sistólica normal, mas com dilatação bi-atrial e com um padrão diastólico restritivo foram diagnosticados com cardiomiopatia restritiva (CMR). Os gatos nos quais foi detetada uma dilatação do ventrículo e átrio direito, associado com arritmias cardíacas, foram diagnósticos com cardiomiopatia arritmogénica do ventrículo direito (CAVD). Pacientes com dilatação das câmaras cardíacas e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo foram diagnosticados com cardiomiopatia dilatada (CMD). Para o diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica (CMH) era necessário identificar hipertrofia assimétrica ou global da parede ventricular esquerda, com a possibilidade de para além disso estar presente dilatação atrial esquerda, movimento anterior da válvula mitral, ecocontraste espontâneo no átrio esquerdo e disfunção diastólica. No entanto, neste estudo o objetivo não foi diagnosticar doença cardíaca, mas sim detetar alterações cardíacas com uma severidade suficiente para diagnosticar a causa cardíaca como a origem da dispneia.

2.3 – Protocolo radiográfico

Para além da ecocardiografia, foi realizada uma radiografia torácica em três projeções, latero-lateral, direita (LLd) e esquerda (LLe), e dorso-ventral (DV), a todos os elementos da amostra com uma kilovoltagem (kv) e miliamperagem (ma) específicas para o peso de cada um, sendo que nos gatos com obesidade a kv foi aumentada em 10% em relação ao valor para um peso normal para um gato adulto. A realização de uma toracocentese

paraesternal, nos elementos em que havia suspeita de doença do espaço pleural, previamente a este exame foi uma decisão deixada ao cargo do clínico responsável pelo caso.

Para além disso, procurou-se manter um posicionamento correto dos membros torácicos, do pescoço e do próprio torác, assim como disparar o raio-x durante a fase de máxima inspiração, de forma a obter uma melhor qualidade na imagem radiográfica, nomeadamente que uma que apresentasse uma delineação dos processos espinhosos dorsais das vértebras torácicas e a sobreposição completa das costelas entre a parede costal direita e esquerda nas projeções LL e entre a coluna vertebral e o esterno ao longo da caixa torácica na projeção DV. As imagens radiográficas obtidas foram analisadas por imagiologistas experientes, sendo que foi pedido que fossem descritos os padrões pulmonares que fossem detetados, assim como as suas localizações, a presença ou não de efusão pleural, a avaliação da silhueta cardíaca com cálculo do ICV e despiste de dilatação atrial esquerda (com classificação em ligeira, moderada e severa) assim como avaliação da vasculatura pulmonar. Por último, foi pedido que todos os achados fossem apontados no formulário fornecido assim como diagnóstico final mais provável. O ICV foi calculado, medindo o eixo longo e o eixo curto do coração, na radiografia torácica na projeção latero-lateral e/ou na projeção DV. As medições referidas foram posteriormente colocadas paralelamente à coluna vertebral, usando a mesma projeção, começando no corpo da 4ª vértebra torácica, e calculando o número de vértebras incluídas em ambas as medições e depois adicionando os dois valores

2.4 – Eletrocardiografia (ECG)

De forma avaliar a atividade elétrica do coração e posterior despiste de arritmias cardíacas, foi efetuado um estudo eletrocardiográfico a todos os elementos deste estudo, após correta estabilização dos mesmos. Para tal, começou-se por posicionar o gato em decúbito lateral direito num local calmo e livre de ruídos. Posteriormente foram colocados elétrodos humedecidos com álcool a 70% em disposições específicas de forma a obter leituras nos vários sistemas de derivações utilizados por rotina, entre os quais: extremidades bipolares (I; II e III); derivações de extremidades unipolares aumentadas (aVR, aVL e aVF); e derivações torácicas precordiais (V2; V4 e V10). De uma forma standardizada, a leitura e impressão do traçado eletrocardiográfico foi feita para uma velocidade de 25 mm/s e uma amplitude de 1 mv por 10 mm, sendo que na derivação de extremidade bipolar II para além da leitura a 25 mm/s foi feita uma leitura a 50 mm/s. No fim do exame, o traçado eletrocardiográfico foi analisado por um técnico especialista, tendo-se procedido ao cálculo

da frequência cardíaca, medição da amplitude e duração das várias ondas presentes no traçado, assim como a medição da duração do intervalo entre as mesmas. Para além disso foi feita uma avaliação do ritmo cardíaco presente e procedeu-se ao cálculo do eixo cardíaco médio.

2.5 – Análises Sanguíneas e Snap – test para o biomarcador NT-proBNP

Após os procedimentos referidos anteriormente, foi feita a recolha de sangue a todos os gatos por venipunctura da veia jugular, após tricotomia e desinfeção da pele com uma compressa embebida em clorexidina 1%. No total foram recolhidos 4 mililitros (ml) de sangue que foram divididos em três tubos: 2 ml para um tubo de ácido etilenodiamina tetra-acético (EDTA) e 1 ml para dois tubos de Heparina. O tubo de EDTA foi usado para a obtenção de um hemograma completo e foi posteriormente centrifugado a 3000 RPM durante 3 minutos para obtenção de uma quantidade razoável de plasma fresco sanguíneo. O sobrenadante foi depois recolhido e transferido para um tubo de Eppendorf, com o auxílio de uma pipeta, tendo sido testado no próprio dia ou armazenado num congelador sem mecanismo de auto-descongelamento, a uma temperatura de -20°C a -80°C, por um período máximo de 30 dias consoante a acessibilidade ao teste rápido para o biomarcador NT-proBNP. No momento de testagem, as amostras que foram conservadas foram descongeladas à temperatura ambiente tendo-se procedido novamente à sua centrifugação, tal como as instruções do fabricante indicam.

O SNAP® *Feline proBNP Test* comercializado pela IDDEX foi usado em todos os pacientes, de acordo com as instruções do fabricante. Inicialmente juntaram-se 3 gotas do plasma sanguíneo com 5 gotas do conjugado H316/P332+P313/EUH208 num tubo fornecido pelo fabricante, inverteu-se o tubo 3 a 5 vezes para se obter um composto uniforme. Posteriormente o composto foi colocado no poço do teste que foi posteriormente ativado, após a janela de avaliação estar preenchida pelo conteúdo referido. Após 10 minutos de incubação o teste foi avaliado pelo operador, em termos de diferença na densidade da cor entre o ponto da amostra e o ponto de referência do teste, estipulado para um *cut-off* entre os 150 -200 pmol/L. Se o ponto da amostra apresentasse uma densidade de cor igual ou superior era considerado positivo ou anormal e se apresentasse uma densidade de cor inferior era considerado negativo ou normal (figura14) (tabela 5).

A partir de um dos tubos de heparina obteve-se as concentrações séricas de ureia e creatinina, feitas no laboratório do HVP e do HV-ULHT. O segundo tubo de heparina foi enviado para o laboratório INNO – Serviços Especializados em Veterinária Lda., onde foi feita

a quantificação da hormona TT4 felina de forma a descartar hipertiroidismo felino (apêndice 3).

Concentração Plasmática	<150 pmol/L	150-200 pmol/L	>200 pmol/L
SNAP Feline proBNP	Normal	Abnormal	
			

Tabela 5– Comparação entre os valores plasmáticos de NT-proBNP e os resultados possíveis para o SNAP® Feline proBNP Test (adaptado de *SNAP Feline proBNP Test Diagnostic Update*, IDEXX. Retirado a 24 de Dezembro de 2019 de <https://www.idexx.com/files/snap-felinebnp-update.pdf>)

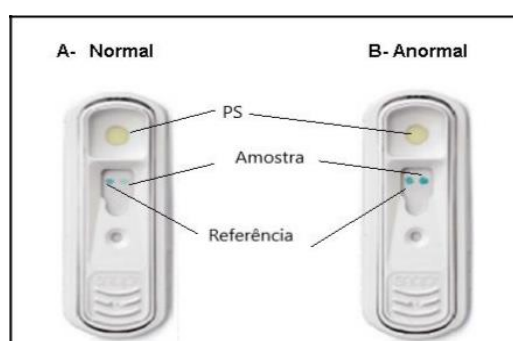


Figura 14 – Ilustração de um resultado normal (A) e anormal (B) *SNAP® Feline proBNP Test* (adaptado de Harris *et al.*, 2017) PS- plasma sanguíneo

2.6 – Análise Estatística

Após a recolha dos valores dos parâmetros avaliados nos elementos da amostragem, associados com os dados dos elementos da amostra, exame físico, radiografia torácica, ecocardiografia, eletrocardiograma e *snap-test* para o biomarcador NT-proBNP, pretendeu-se proceder a uma análise estatística dos mesmos com os seguintes objetivos:

- 1- Realizar uma análise estatística descritiva e inferencial dos dados obtidos durante o exame físico e dos exames complementares para avaliar a existência de diferenças significativas entre os dois grupos assim como a existência correlações entre cada parâmetro avaliado e o diagnóstico de ICC;
- 2- Avaliação estatística do poder discriminativo do parâmetro ecográfico rácio Ae/AO no diagnóstico de ICC na amostragem deste estudo e cálculo do *cut-off* ideal de forma a obter a sensibilidade e especificidade máxima;

3- Avaliação estatística da utilidade do *snap* – test para o biomarcador NT-proBNP na distinção entre dispneia cardíaca e dispneia não cardíaca em gatos com dispneia aguda através do cálculo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo

Para tal foi construído um sistema de armazenamento de dados do estudo, que foi posteriormente analisado nos programas informáticos de análise estatística Minitab 19 e IBM SPSS. Para além do armazenamento de dados, os programas referidos também permitiram elaborar uma análise de estatística descritiva, com medidores de localização, dispersão, assimetria e curtose (apêndice 6); permitiram a identificação de valores aberrantes ou *outliers* estatísticos (apêndice 7) e proporcionaram a avaliação do tipo de distribuição dos dados, com o teste de normalidade ou teste de Shapiro – Wilk (apêndice 8). Posteriormente foi feito o cruzamento entre os vários dados dos dois grupos tanto para se proceder ao teste de Levene ou teste de homogeneidade de variâncias (apêndice 9), que permitiu avaliar se as variâncias para um determinado parâmetro eram estatisticamente iguais entre os dois grupos, como para avaliar se as diferenças detetadas pelos métodos de estatística descritiva entre os dois grupos apresentavam significância estatística, sendo que para isso foram usados os seguintes métodos estatísticos, dependendo do tipo de variável e do tipo de distribuição de dados: o Teste *t de student* para duas amostras (teste estatístico paramétrico) (apêndice 11), o teste de Mann-Whitney para duas amostras (teste estatístico equivalente não paramétrico) (apêndice 10) e teste exato de Fisher para duas proporções (apêndice 12). Para as variáveis em que se verificou a presença de diferenças estatisticamente significativas foi calculado o coeficiente de correlação do ponto – bisserial segundo o método de Pearson para detetar uma relação de associação ou dependência estatística entre os parâmetros em questão e o variável dicotómica referente ao diagnóstico final de dispneia cardíaca. Além disso, para avaliar o poder discriminativo do parâmetro rácio Ae/AO no nosso estudo, foi construída uma curva ROC (do inglês, *Receiver Operating Characteristic*), com posterior cálculo da área abaixo da curva (AUC) e a escolha do *cut-off*, ou valor de corte, ideal para a sensibilidade e especificidade máxima, tendo essa escolha sido baseada no teste Yoden's Index ($Y = \text{sensibilidade} + \text{especificidade} - 1$). Por último foi avaliado o poder discriminativo do *SNAP® Feline proBNP Test* no nosso estudo através do cálculo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo

3 – Resultados

No presente estudo a amostra foi constituída por 12 gatos que deram entrada no serviço de urgência com dispneia aguda. Do total de 12 gatos incluídos neste estudo, a partir dos métodos diagnósticos complementares, 7 /12 gatos foram classificados como apresentando dispneia de origem cardíaca (58,3%) tendo sido incluídos no grupo I – C e 5 /12 gatos (41,6%) foram classificados como tendo dispneia de origem não cardíaca e foram incluídos no grupo II - NC. No grupo I - C (gráfico 7), 6 pacientes foram diagnosticados com cardiomiopatia hipertrófica felina (CMH) e 1 com cardiomiopatia arritmogénica do ventrículo direito (CAVD). No grupo II - NC (gráfico 8), 3 / 5 gatos apresentavam efusão pleural, 2 com quilotoráx com suspeita de origem neoplásica e 1 com piotoráx. Para além disso, 1 paciente foi diagnosticado com bronquite crónica felina e um paciente foi diagnosticado com pneumonia bacteriana. No grupo II - NC, 2 / 5 dos elementos apresentavam uma cardiomiopatia hipertrófica ligeira não obstrutiva assintomática, que, segundo o juízo clínico do imagiologista, foi considerado um achado clínico não associado com a origem da dispneia.

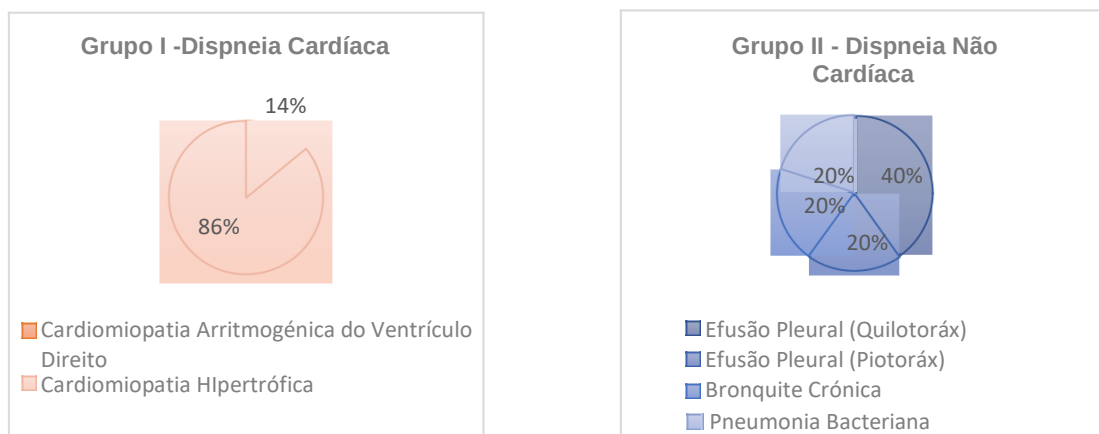


Gráfico 7 e 8 – Distribuição em percentagem por diagnóstico definitivo no grupo I – C e no grupo II – NC

Em seguida, irá ser apresentada a análise estatística dividida em quatro partes: 1) estatística descritiva e inferencial dos dados obtidos no exame físico; 2) estatística descritiva e inferencial dos dados obtidos a partir dos exames complementares utilizados; 3) Determinação do poder discriminativo do parâmetro ecocardiográfico rácio Ae/AO através da construção de uma curva ROC e 4) Determinação do poder discriminativo, através do cálculo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do *snap test*

para o biomarcador NT-proBNP no diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva nos elementos da nossa amostragem.

3.1 – Estatística Descritiva - Parâmetros Avaliados no Exame Clínico

A tabela com a estatística descritiva pormenorizada dos parâmetros dos exames complementares encontra-se no apêndice 3.

No grupo I - C, foram incluídos 7 gatos: 3 europeus comuns, 2 persas, 1 scottish-fold e 1 bosques da noruega e no grupo II – NC todos os gatos eram europeus comuns (n=5). A idade média no grupo I – C foi de 7 anos $\pm$ 4,76, com um valor mínimo de 1 ano e um valor máximo de 14 anos (gráfico 9) e com um coeficiente de variação de 68%. No grupo II – NC a idade média foi ligeiramente inferior, 6,7 $\pm$ 1,67, em que o menor valor foi de 4 anos e o maior valor foi de 8 anos com um coeficiente de variação inferior (25%) (gráfico 9). Relativamente ao género, houve um equilíbrio relativo nos dois grupos. No grupo I – C o género mais predominante foi o masculino (n = 4 - 57%), e no grupo II – NC o género mais predominante foi o género feminino (n=3 - 60%). No momento da admissão hospitalar dos gatos deste estudo, verificou-se que a média do peso (Kg) foi inferior no grupo I – C, comparativamente ao grupo II – NC (gráfico 10), 3,27 $\pm$ 1,01 e 5,02 $\pm$ 1,49 respetivamente. No grupo I -C, 3 / 7 gatos estavam com uma condição corporal considerada normal para um gato adulto (índice de condição corporal de 4/9). Nos restantes elementos do grupo I – C, verificou-se uma condição corporal subnormal, compatível com magreza moderada a extrema, caracterizada pela presença de vértebras lombares proeminentes, atrofia muscular e tecido adiposo abdominal mínimo a inexistente (figura 15). Dos gatos referidos anteriormente, 3 tiveram uma índice de condição corporal com uma classificação de 3/9 e 1 gato obteve um índice de condição corporal com classificação de 2/9. No grupo II – NC, 3/5 gatos apresentavam condição corporal considerada normal, classificação 4/9, e 2 / 5 gatos apresentavam um condição corporal compatível com obesidade, nos quais para além de ter sido particularmente difícil a palpação da parede costal, também estavam presentes pequenos depósitos de gordura na base da cauda, tendo ambos obtido uma classificação de 7/9.

A mucosa gengival foi avaliada em termos de coloração, hidratação e tempo de repleção capilar (TRC). Em todos os elementos do estudo observou-se um TRC < 2 segundos. No grupo I - C 2 elementos apresentavam uma mucosa gengival pálida e os restantes elementos apresentaram mucosas com coloração rosada.



Figura 15 – Condição corporal de um gato do grupo I - C (A) e de um gato do grupo II - NC (B) evidenciando a diferença significativa entre os dois grupos (fotografias gentilmente cedidas por HV-ULHT)

Na nossa amostragem, 11 elementos, 7 do grupo I – C e 4 do grupo II – NC, apresentaram-se no serviço de urgência com um padrão respiratório restritivo e com dispneia expiratória, e 1 elemento do grupo II - NC apresentou-se com dispneia inspiratória e com padrão respiratório obstrutivo. Para além da dispneia aguda, o estímulo iatrogénico mais frequentemente registado na consulta foi prostração / letargia (83,3%), anorexia (58,3%) e tosse (8%). Todos os elementos do estudo foram sujeitos a pelo menos uma auscultação torácica. Entre as alterações detetadas, em 4 elementos do grupo I – C e em 3 do grupo II – NC detetou-se um abafamento dos sons respiratórios e cardíacos que impossibilitou uma auscultação torácica adequada.

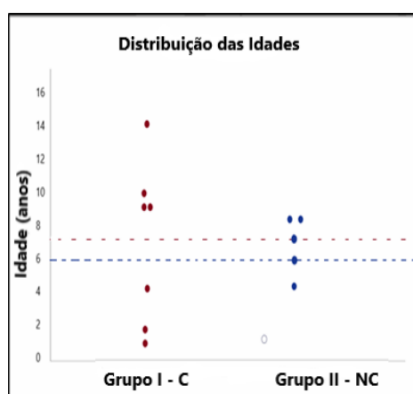


Gráfico 9 – Distribuição absoluta das idades e representação dos valores médios (linhas a tracejado) no grupo I - C (vermelho) e no grupo II - NC (azul), Kg – quilograma

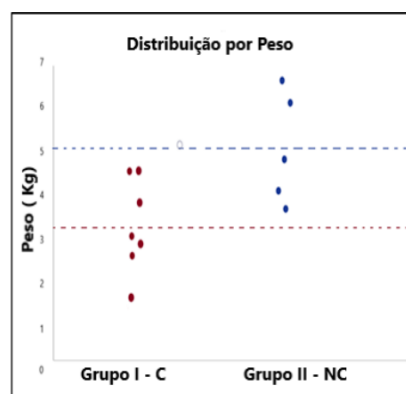


Gráfico 10 - Distribuição absoluta do peso e representação dos valores médios (linhas a tracejado) no grupo I - C (vermelho) e no grupo II - NC (azul), Kg – quilograma

Apesar disso, no grupo I - C verificou-se a presença de um ritmo de galope em 2/7 gatos e a presença de sopro cardíaco em 3/7 gatos que variaram entre um grau 3 a grau 5 (gráfico 14). No grupo II – NC, não foram detetadas alterações na auscultação cardíaca. Posteriormente foi feita a medição da frequência respiratória frequência cardíaca, em conjunto com a palpação do pulso femoral. A frequência cardíaca média (gráfico 15) do grupo I -C foi superior, $205 \pm 20,56$, com um valor mínimo de 180 bpm e um valor máximo de 225 bpm, comparando com o grupo II – NC, $185 \pm 8,67$, com um valor mínimo detetado de 184 bpm e um valor máximo de 200 bpm, sendo que neste último grupo foi identificado um *outlier* (gráfico 12). A média aritmética ponderada da frequência respiratória (gráfico 15) foi superior no grupo I – C comparando com o grupo II – NC, $91 \pm 20,96$ e $83 \pm 29,36$ (gráfico 11).

Durante o exame físico, consoante a tolerância do gato, foi medida a temperatura corporal, em graus *celsius*, usando um termómetro idêntico em todos os elementos. No geral, o valor médio da temperatura ($^{\circ}\text{C}$) foi inferior no grupo I – C, $37,4 \pm 0,58$, comparando com o grupo II – NC, $38,6 \pm 0,84$ (gráfico 15). No grupo I – C 4 gatos estavam com hipotermia ligeira, dos quais o menor valor medido foi de $36,6^{\circ}\text{C}$, e no grupo II – NC, 2 elementos estavam com hipertermia ligeira, dos quais o maior valor medido foi de $39,9^{\circ}\text{C}$. Durante o exame físico também foi medida a pressão arterial de forma a descartar hipertensão sistémica. No geral, os valores médios da PAS (mmHg), superiores no grupo I – C, comparando com grupo II – NC. No grupo I – C a média aritmética ponderada da PAS (mmHg) foi $128 \pm 17,16$ e no grupo II -NC a média aritmética ponderada foi $112 \pm 9,45$.

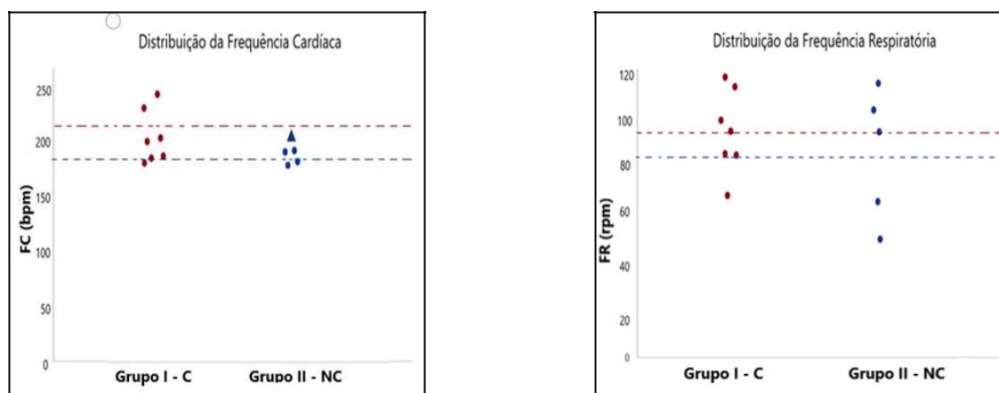


Gráfico 11 - Distribuição absoluta da frequência respiratória e representação dos valores médios (linhas a tracejado) no grupo I - C (vermelho) e no grupo II - NC (azul), FR- frequência respiratória, rpm – Respirações por minuto

Gráfico 12 - Distribuição absoluta da frequência cardíaca e representação dos valores médios (linhas a tracejado) no grupo I - C (vermelho) e no grupo II - NC (azul), assim como do *outlier* (triângulo azul) detetado no grupo II, FC- frequência cardíaca, bpm – batimentos por minuto

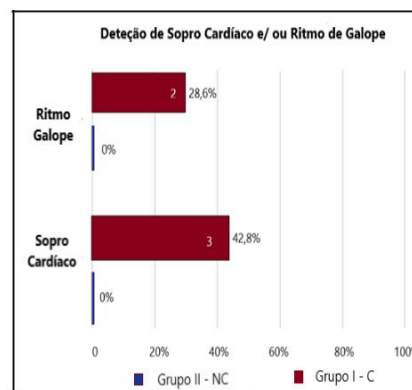
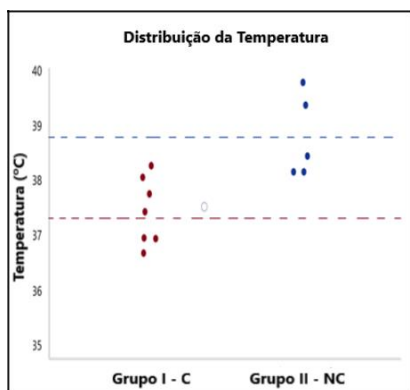
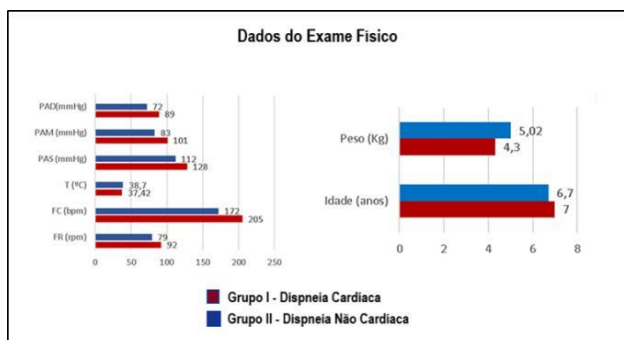


Gráfico 13 - Distribuição absoluta da temperatura e representação dos valores médios (linhas a tracejado) no grupo I - C (vermelho) e no grupo II - NC (azul), T- temperatura corporal, °C – graus celsius

Gráfico 14 – Distribuição absoluta e percentual da incidência de ritmo de galope e sopro cardíaco nos elementos do grupo I -C e no grupo II – NC



Gráficos 15 e 16 – Valores médios dos parâmetros avaliados durante o exame físico no grupo I – C e no grupo II – NC , PAD – pressão arterial diastólica, PAM – pressão arterial média, PAD, pressão arterial diastólica, T- temperatura FC – frequência cardíaca FR – frequência respiratória, mmHg- milímetros de mercúrio, °C – graus celsius, bpm – batimentos por minuto, rpm – respirações por minuto, Kg – quilograma

3.2 – Estatística Inferencial - Comparação dos dados obtidos a partir do exame físico

Os resultados dos testes estatísticos (tabela 5 e apêndices 9,10 e 11) demonstraram que a média da temperatura e do peso foram superiores no grupo II - NC, comparando com o grupo I - C, e que a diferença observada foi estatisticamente significativa para um nível de confiança de 5% (tabela 6). Para o mesmo nível de significância, as diferenças nos valores médios da idade, FC; PAS; FR, assim com nas proporções relativas à raça, género masculino, sopro cardíaco, ritmo de galope, mucosas de coloração alterada e TRC > 2 segundos não diferiram significamente entre os dois grupos (tabela 5).

Tabela 6- Estatística descritiva e inferencial dos dados obtidos a partir do exame clínico para comparação entre o grupo I -C e grupo II – NC

		Grupo I – C	Grupo II – NC	Valor – p
Raça (%)		57,2%	0%	0,081
Género Masculino (%)		57%	40%	1,000
Idade (anos)		7 ± 4,76	6,7 ± 1,67	0,843
Peso (Kg)		3,27 ± 1,01	5,02 ± 1,49	0,035
Mucosas	Coloração Alterada	2	0	0,470
	TRC > 2 segundos	0	0	1,000
Sopro (%)		42,8%	0%	0,205
Ritmo de galope (%)		28,6%	0%	0,470
Frequência Respiratória (rpm)		91 ± 20,96	83 ± 29,36	0,603
Frequência Cardíaca (bpm)		205 ± 20,56	185 ± 8,67	0,126
Temperatura (°C)		37,4 ± 0,58	38,6 ± 0,84	0,040
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)		128 ± 17,16	112 ± 9,45	0,061

3.3 - Avaliação da Correlação entre os parâmetros do exame clínico e a origem da dispneia

Através do cálculo do coeficiente de correlação do ponto – bisserial segundo o método de Pearson verifica-se a presença de correlações estatisticamente significantes entre o peso / temperatura e a dispneia cardíaca (tabela 7). Ambas as correlações são negativas e moderadas o que indica uma associação direta entre a presença de hipotermia / peso baixo e o diagnóstico de dispneia de origem cardíaca ou ICC.

Tabela 7 – Avaliação da correlação entre os parâmetros do exame físico e a dispneia e origem cardíaca, * - correlação significativa para um nível de significância de 0,05 (2 extremidades).

		Peso	Temperatura
Dispneia Cardíaca	Correlação de Pearson	-0,661*	-0,649*
	Sig (2 extremidades)	0,035	0,020
	Número de elementos	12	
*- Correlação Significativa para um nível de 0,05 (sig – 2 extremidades)			

3.4- Estatística descritiva dos parâmetros dos exames complementares

A tabela com a estatística descritiva pormenorizada dos parâmetros dos exames complementares encontra-se no apêndice 2. Dependendo do grau de descompensação

respiratória, as amostras sanguíneas foram recolhidas a todos os gatos deste estudo, no intervalo entre 20 minutos e 105 minutos após a sua admissão no serviço de urgência. A média de duração de internamento em relação ao grupo I – C, foi 4,3 dias (intervalo de 3 a 5 dias) e 3,1 dias em relação ao grupo II – NC (intervalo de 2 a 4 dias). Como referido, o sangue foi utilizado para a quantificação das concentrações séricas de ureia, creatinina, tiroxina total para descartar doença renal crónica e hipertiroidismo felino. Para além disso, foi feito um hemograma completo para descartar anemia, e o restante sangue foi processado para o uso no *SNAP® Feline proBNP Test*. O valor médio de ureia (mg/dl) foi superior no grupo I – C, comparando com o grupo II – NC, $35,80 \pm 9,25$ (intervalo entre 22,3 – 47,9) e $23,48 \pm 10,63$ (intervalo entre 18,2 – 41), sendo que em todos os elementos os valores estavam dentro dos valores normais de referência (10 – 60 mg/dL). De forma semelhante, o valor médio de creatinina (mg/dL) foi superior no grupo I – C, comparando com o grupo II – NC, $1,29 \pm 0,199$ (intervalo entre 0,98 e 1,52) e $0,962 \pm 0,324$ (intervalo 0,52 a 1,52), sendo que individualmente os valores estavam dentro dos padrões de referência (0,5 – 1,7). Os valores de TT4 (mg/dl) foram superiores no grupo I – C, com um valor médio de $1,73 \pm 0,580$ (intervalo entre 1,15 – 2,84), comparando com o grupo II – NC, no qual o valor médio foi de $0,998 \pm 0,351$ (intervalo entre 0,54 – 1,30), sendo que os valores individuais tiveram sempre dentro dos parâmetros de referência.

O traçado eletrocardiográfico revelou a presença de arritmias cardíacas em 3 / 7 gatos dos elementos do grupo I – C, correspondentes a 25% da população total. Entre as arritmias cardíacas detetadas estavam presentes fibrilações atriais em 2 / 7 gatos e extrassístoles ventriculares direitas multifocais em 1 / 7 gatos. Nos restantes elementos do estudo verificou-se um ritmo sinusal.

A radiografia torácica permitiu detetar a presença de efusão pleural em 5 elementos do grupo I - C e em 3 elementos do grupo II – NC, sendo que este achado teve uma incidência de 66,6% na amostragem deste estudo. Para além disso, verificou-se que em 75% (N=6) dos elementos referidos anteriormente (4 do grupo I – C e 2 do grupo II – NC), a efusão pleural ocupava todos os quadrantes pulmonares, o que impediu tanto a avaliação da silhueta cardíaca como a avaliação da vasculatura pulmonar (figura 16). Nos restantes elementos deste estudo, nos quais não foi detetada doença do espaço pleural, o campo pulmonar avaliado caracterizou-se, no geral, por um aumento geral da radiopacidade com a presença de padrões pulmonares mistos que reduziram a definição das margens pulmonares e da silhueta cardíaca. No grupo II – NC, 1 elemento apresentava um padrão bronco-intersticial e 1 elemento apresentava um padrão alvéolo – intersticial difuso não uniforme. Em cenário de emergência, no nosso estudo, os achados radiográficos apenas permitiram distinguir a origem

da dispneia em 25% (3/12 gatos) da amostra, nomeadamente nos 2 elementos com sinais de dilatação atrial esquerda ligeira que foram incluídos no grupo I – C e 1 elemento com padrão bronco-intersticial (por suspeita de bronquite crónica felina), que foi incluído no grupo da dispneia I – NC. Tendo em conta que a toracocentese para-esternal, na maioria das situações, só foi utilizada após a revelação radiográfica, a avaliação da silhueta cardíaca, o cálculo do ICV e a avaliação da vasculatura pulmonar ficou impossibilitada por estar ocultada pelo líquido da efusão (figura 16). Como tal, tendo em conta as limitações referidas, os parâmetros radiográficos não foram incluídos na análise estatística inferencial, limitando-se a uma breve análise de estatística descritiva.

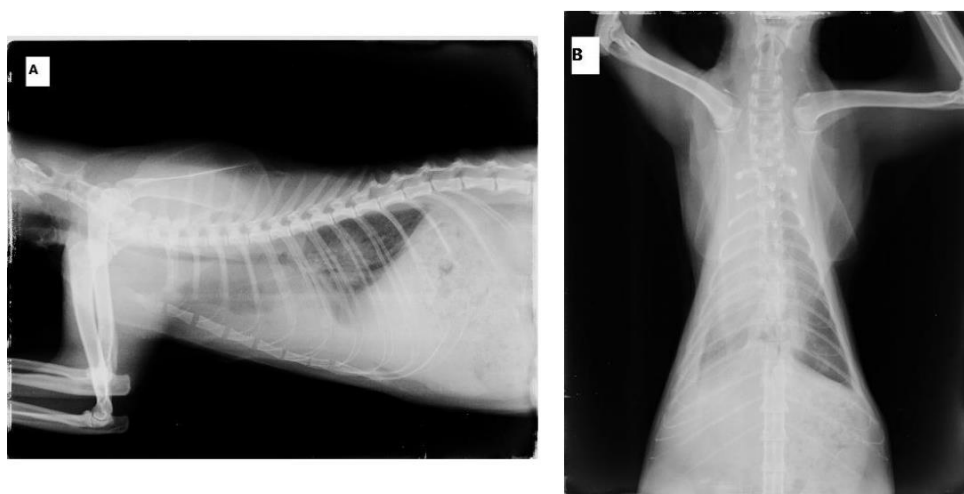


Figura 16 – Radiografia torácica em projeção LLe (A) e VD (B) de um gato com presença de efusão pleural localizada nos quadrantes pulmonares ventrais impossibilitando a avaliação da silhueta cardíaca e da vasculatura pulmonar. Também é possível observar um padrão pulmonar misto nos lobos pulmonares caudais (Fotografias cedidas gentilmente pelo HVP)

A ecocardiografia permitiu diagnosticar CMH em 8 elementos deste estudo (6 elementos no grupo I – C e 2 elementos no grupo II -NC) e uma CAVD em 1 elemento. Dentro dos elementos com CMH, 6 apresentavam hipertrofia ventricular assimétrica, e 2 apresentavam hipertrofia ventricular esquerda global ou simétrica. Para além disso, 2 elementos do grupo I – C com CMH apresentavam associado um movimento anterior sistólico da válvula mitral e obstrução dinâmica do trato de saída do ventrículo esquerdo. Ao nível da ecocardiografia também foi possível detetar a presença de efusão pericárdica ligeira (<3 mm) sem sinais de tamponamento cardíaco em 1 elemento do grupo I – C e a presença de ecocontraste espontâneo no átrio esquerdo em 2 elementos do grupo I – C. Como referido anteriormente, neste estudo, apesar de terem sido usados protocolos ecocardiográficos completos, apenas

foram usados para análise estatística os seguintes parâmetros: SIVd (mm); PVEd (mm), DVEd (mm), Ae/AO, fração de ejeção (FE %) e fração de encurtamento (Fe %). O valor médio de SIVd (mm) foi superior no grupo I – C, $6,68 \pm 1,09$ comparando com o grupo II – NC, $5,66 \pm 1,38$ (gráfico 18). Sendo que foi usado um *cut-off* > 6 mm para o SIVd foi possível concluir que 66,6% (N=8) da população deste estudo, 6 elementos no grupo I -C e 2 elementos no grupo NC, estavam acima desse valor e como tal apresentavam evidência de hipertrofia do septo interventricular. Em relação ao PVEd (mm), o valor médio no grupo I – C foi de $6,87 \pm 1,03$ e no grupo II – NC foi de $4,68 \pm 0,61$ (gráfico 17). Sendo que se usou um *cut-off* > 6 mm, 6 elementos (85,7%) do grupo I –C foram diagnosticados como tendo hipertrofia da parede ventricular esquerda, e nenhum elemento do grupo II – NC estava acima desse *cut-off*, embora um elemento tenha apresentado um valor muito próximo (PVEd – 5,8 mm). Relativamente ao parâmetro DVEd (mm) o valor médio obtido no grupo I – C foi inferior, $8,96 \pm 2,23$ comparando com o grupo II – NC em que a média foi de $12,96 \pm 2,03$ (gráfico 19). Sendo que se usou um *cut-off* < 12 mm para detetar hipertrofia ventricular concêntrica esquerda, verificou-se que apresentou uma incidência de 71,4% (N=5) no grupo I – C e uma incidência de 20% (N=1) no grupo II – NC. Na figura 18 é possível observar a comparação entre as imagens da ecocardiografia de um elemento do grupo I – C e de um elemento do grupo II -NC que comprovam a diferença significativa da espessura do septo interventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo e do diâmetro interno do ventrículo esquerdo. Relativamente ao parâmetro ecográfico indicativo de dilatação atrial esquerda, rácio Ae/AO, verificou-se que no grupo I - C o valor médio foi $2,241 \pm 0,663$ e no grupo II – NC foi de $1,362 \pm 0,067$. Sendo que se usou um *cut-off* $> 1,5$, verificou-se que 6 elementos do grupo I – C apresentavam um valor compatível com dilatação atrial esquerda (gráfico 18), e no grupo II – NC todos os elementos estavam abaixo desse valor (gráfico 20), resultado esse comprovado nas imagens ecográficas representadas na figura 18.

Relativamente aos parâmetros de função sistólica utilizados neste estudo, FE% e Fe%, verificaram-se diferenças entre os dois grupos (gráficos 21 e 22). Relativamente à Fe %, a média aritmética ponderada do grupo I – C foi inferior, $51 \pm 4,38$ % comparando com o grupo II – NC $60 \pm 10,5$ (gráfico 21). Para além disso, no grupo II – NC foi detetado um *outlier* cujo valor de Fe% foi de 78,35%. No que se refere ao parâmetro FE%, o valor médio do grupo I –

C foi de $86,12 \pm 3,38$ e no grupo II – NC foi de $90,8 \pm 4,71$ (gráfico 22).

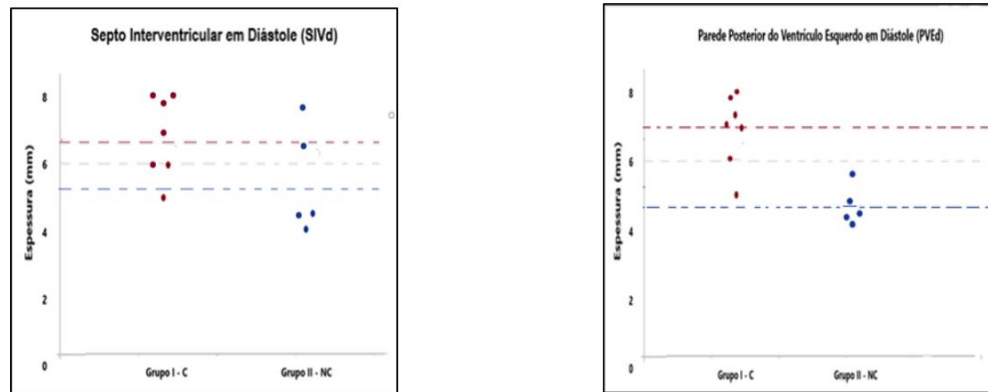


Gráfico 17 - Distribuição absoluta dos valores da medição da PVEd, representação dos valores médios (linhas a tracejado), no grupo I - C (vermelho) e no grupo II - NC (azul), e representação do *cut-off* usado para despistar hipertrofia ventricular esquerda (linha tracejado cinzenta). Mm – milímetros Gráfico 18 - Distribuição absoluta dos valores da medição da SIVd, representação dos valores médios (linhas a tracejado), no grupo I - C (vermelho) e no grupo II - NC (azul), e representação do *cut-off* para despistar hipertrofia ventricular esquerda (linha tracejado cinzenta). Mm – milímetro

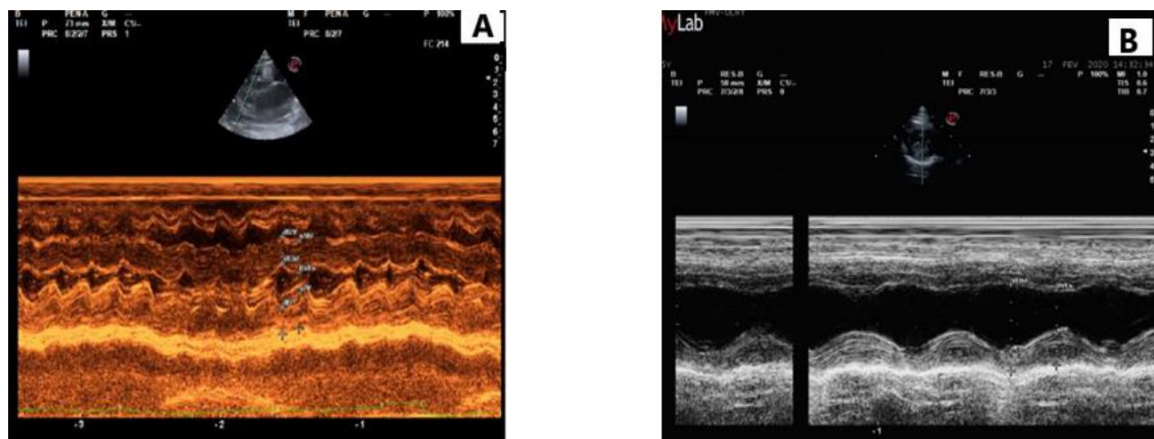


Figura 17 - Imagem ecocardiográfica em corte apical gravada em modo M, de um gato do grupo I – C (A) e de um gato do grupo II – NC (B) evidenciando a diferença significativa na espessura do septo interventricular e da parede posterior ventricular esquerda assim como na dimensão do ventrículo esquerdo, ao longo do ciclo cardíaco (fotografias gentilmente cedidas pelo HVP e HV-ULHT)

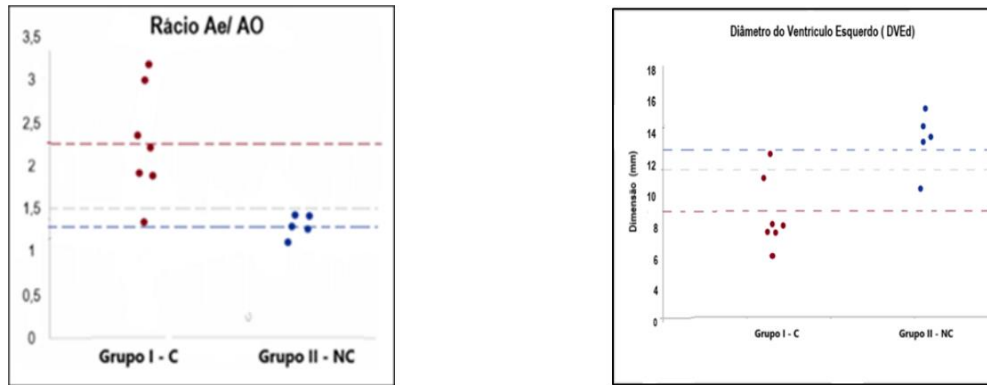


Gráfico 19 - Distribuição absoluta dos valores da medição da DVEd e representação dos valores médios (linhas a tracejado), no grupo I - C (vermelho) e no grupo II - NC (azul), e representação do *cut-off* usado para despistar hipertrofia ventricular esquerda (linha tracejado cinzenta). mm - milímetros

Gráfico 20 - Distribuição absoluta dos valores da medição da rácio Ae/Ao e representação dos valores médios (linhas a tracejado), no grupo I - C (vermelho) e no grupo II - NC (azul), e representação do *cut-off* usado para despistar dilatação atrial esquerda (linha tracejado cinzenta).

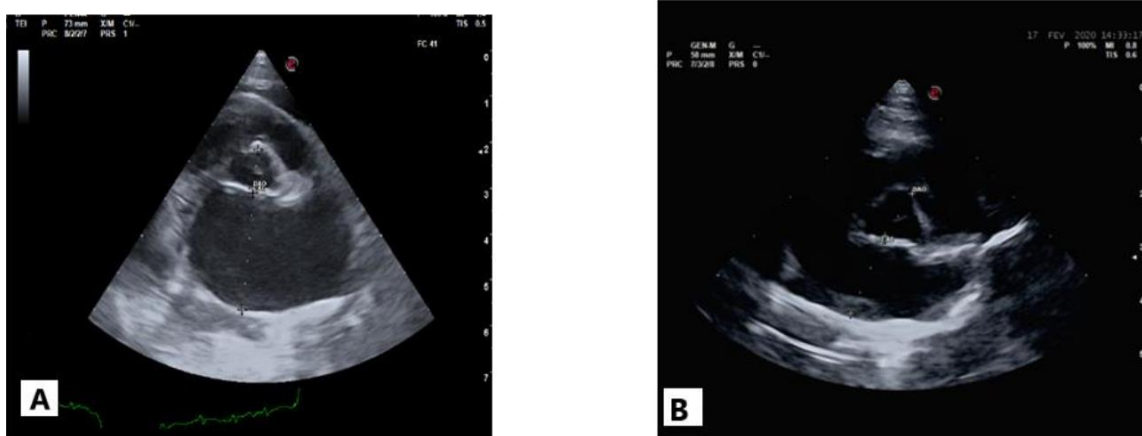


Figura 18 – Imagens ecocardiográficas gravada em modo bidimensional de um corte paraesternal direito no eixo curto ao nível da aorta de um gato do grupo I - C (A) e de um gato do grupo II - NC (B) com e sem dilatação do átrio esquerdo respetivamente (fotografias gentilmente cedidas pelo HV-ULHT)

Embora não tenha sido possível fazer a medição do fluxo transmitral e da relação mitral E/A em todos os elementos da amostragem, em 3 elementos diagnosticados com cardiomiopatia hipertrófica foi detetada uma taxa mitral E/A compatível com falta de complacência diastólica ventricular esquerda. No elemento com CAVD, para além da

dilatação do átrio esquerdo, foi detetada dilatação do átrio direito, aumento da ecogenicidade da parede livre do ventrículo direito e insuficiência tricúspide ligeira sem presença de hipertensão pulmonar.

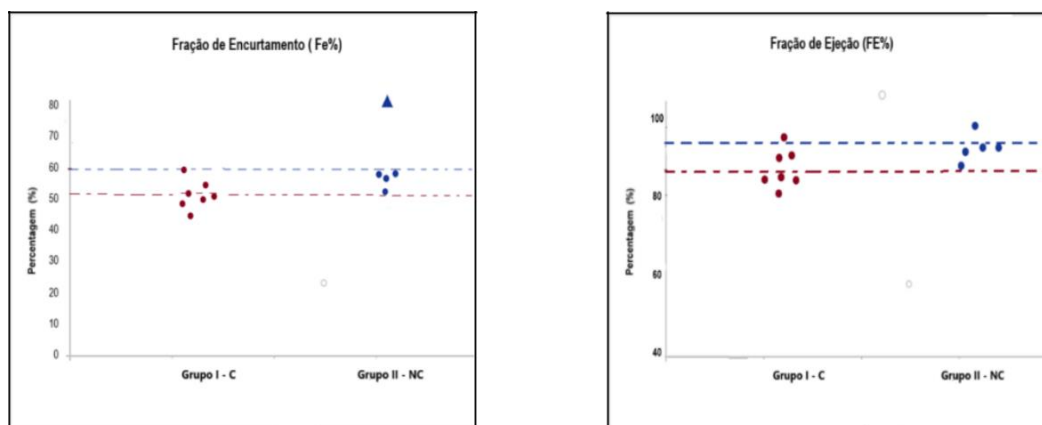


Gráfico 21 - Distribuição absoluta da Fração de Encurtamento (Fe%) e representação dos valores médios (linhas a tracejado), no grupo I - C (vermelho) e no grupo II - NC (azul)

Gráfico 22 - Distribuição absoluta da Fração de Ejeção (FE%) e representação dos valores médios (linhas a tracejado), no grupo I - C (vermelho) e no grupo II - NC (azul), e representação do cut-off usado para este parâmetro (linha tracejada cinzenta).

3.4 - Análise Inferencial – comparação dos dados obtidos a partir dos exames complementares

Tendo em conta os resultados dos testes estatísticos (tabela 7) verificaram-se diferenças significativas entre os dois grupos, para um nível de significância de 5%, em relação aos valores médios dos parâmetros ecográficos PVEd, DVEd, rácio Ae/AO e Fe%. Para além disso, a variável qualitativa (“presença ou ausência de dilatação atrial esquerda”) relativa à proporção da deteção ecocardiográfica de dilatação atrial esquerda também diferiu significativamente entre os dois grupos (tabela 8).

Por contraste, não foram detetadas diferenças significativas entre os dois grupos, para o mesmo nível de significância, em relação às concentrações séricas médias de ureia, creatinina e tiroxina total, assim como em relação aos valores médios de SIVd, e à presença de efusão pericárdica (%), efusão pleural (%) e dilatação atrial esquerda ao nível da radiografia torácica (%) e arritmia cardíaca (%).

Tabela 8- Estatística descritiva e inferencial dos dados obtidos a partir dos exames complementares para comparação entre o grupo I – C e o grupo II - NC

	Parâmetro	Grupo I – C (n=7)	Grupo II - NC (n=5)	Valor P
Bioquímicas Sanguíneas	Ureia (mg/dL)	35,80 ± 9,25	23,48 ± 10,63	0,058
	Creatinina (mg/dL)	1,29 ± 0,199	0,962 ± 0,324	0,056
	Tiroxina Total (ug/dL)	1,73 ± 0,580	0,998 ± 0,351	0,016
Radiografia	Efusão Pleural (%)	4 (71,4%)	3 (60%)	1,000
	Dilatação do Átrio Esquerdo %	2	0	0,470
	ICV	-	-	-
Ecocardiografia	SIVd (mm)	6,68 ± 1,09	5,68 ± 1,38	0,071
	PVEd (mm)	6,87 ± 1,03	4,68 ± 0,69	0,003
	DVEd (mm)	8,95 ± 2,23	12,96 ± 2,03	0,018
	FE (%)	82,18 ± 3,12	90,8 ± 4,71	0,075
	Fe (%)	50,92 ± 4,61	60 ± 10,51	0,042
	Ae/Ao	2,241 ± 0,663	1,362 ± 0,067	0,009
	Dilatação do Átrio Esquerdo %	6	0	0,015
	Efusão Pericárdica (%)	1 (14,3%)	0	1,000
Eletrocardiograma	Arritmia cardíaca (%)	42,8%	0%	0,205

3.5 – Avaliação da correlação entre os parâmetros dos exames complementares e a origem da dispneia

Através do cálculo do coeficiente de correlação do ponto – bisserial segundo o método de Pearson verificou-se a presença de correlações estatisticamente significativas entre os parâmetros ecográficos PVEd; DVEd e rácio /AO e a dispneia cardíaca (tabela 9) sendo que relativamente ao parâmetro PVEd a correlação é negativa e significativa no nível 0,05 e para a os parâmetros PVEd e rácio Ae/AO a correlação é positiva sendo significativa no nível 0,01.

Tabela 9 – Avaliação da correlação entre os parâmetros ecocardiográficos / biomarcadores renais e a dispneia de origem cardíaca

		DVEd	PVEd	Ae/AO	Fe%	FE%	Ureia	creatinina
Dispneia Cardíaca	Correlação de Pearson	- 0,690 *	0,775 **	0,752 **	-0.538	-0.533	0,0561	0,565
	Sig (2 extremidades)	0,013	0,003	0,005	0,071	0,075	0,056	0,056
	Número de elementos				12			
*- Correlação significativa no nível 0,05								
**- Correlação significativa no nível 0,01								

3.6 - Determinação do Poder Discriminativo do Rácio Ae/AO

A curva ROC obtida para o rácio Ae/AO (gráfico 23), apresentou uma área abaixo da curva ROC (AUC) de 0,914 (tabela 10), o que significa que este parâmetro teve um poder discriminativo considerável, para um intervalo de confiança de 95%. Para além disso, a curva ROC, permitiu determinar que o melhor valor de corte ou *cut-off* para este parâmetro, segundo o índice de Youden, é o Ae/AO > 1,69, que permitiu maximizar a sensibilidade para 85,6 % e a especificidade para 100 % (tabela 11).

Gráfico 23 – Curva ROC para o parâmetro ecocardiográfico rácio Ae/AO com marcação do *cut-off* ideal neste estudo (ponto azul)

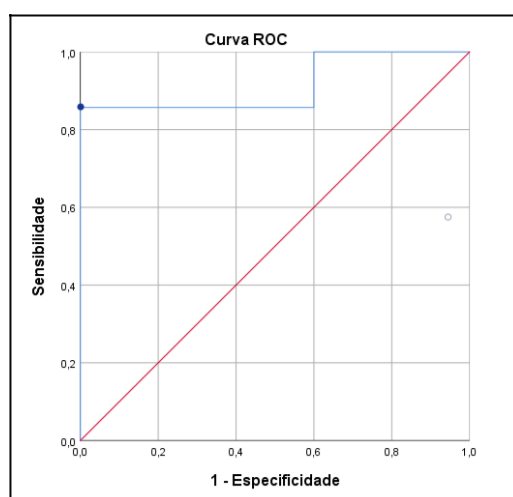


Tabela 10 – Estimativa da área abaixo da curva ROC (AUC)

Área sob a curva				
Variável(eis) de resultado de teste: Ae/AO				
Área	Erro Erro ^a	Sig. assintótico ^b	Intervalo de Confiança 95% Assintótico	
			Limite inferior	Limite superior
,914	,090	,019	,738	1,000
a. Sob a suposição não paramétrica				
b. Hipótese nula: área verdadeira = 0,5				

Tabela 11 – Valores de sensibilidade, especificidade, e índice Younden (I.Y) para cada cut-off do rácio AE/AO

Coordenadas da Curva				
Cut-off rácio Ae/AO	Sensibilidade	1-Especificidade	Especificidade	I.Y
0,28	1,000	1,000	0	0
1,29	1,000	0,800	0,200	0,200
1,32	1,000	0,600	0,400	0,400
1,35	0,857	0,600	0,400	0,257
1,385	0,857	0,400	0,600	0,457
1,435	0,857	0,200	0,800	0,657
1,69	0,857	0,000	1,000	0,857
1,96	0,714	0,000	1,000	0,714
2,12	0,571	0,000	1,000	0,571
2,27	0,429	0,000	1,000	0,429
2,66	0,286	0,000	1,000	0,286
3,11	0,143	0,000	1,000	0,143
4,2	0	0,000	1,000	0

3.8 – Determinação poder discriminativo do biomarcador NT-proBNP

Após a testagem do plasma felino dos elementos da amostragem para o biomarcador NT-proBNP, os resultados foram os seguintes: 1) no grupo dos pacientes com dispneia de origem cardíaca, 6 dos pacientes apresentaram um resultado positivo, dos quais 5 deram um positivo forte e 1 deu um positivo fraco, e 1 obteve um resultado negativo, que leva a uma sensibilidade de 85,7% na capacidade do teste distinguir pacientes cardíacos e não cardíacos em gatos com dispneia aguda; 2) no grupo dos pacientes com dispneia de origem respiratória, no qual dois gatos apresentavam cardiomiopatia oculta, todos os elementos obtiveram um resultado negativo no *snap test*, levando a concluir que este teste apresenta uma especificidade de 100% na distinção da dispneia de origem cardíaca e dispneia de origem respiratória nos gatos pertencentes a este estudo; 3) o valor preditivo positivo e o valor

preditivo negativo do snap test para o biomarcador NT-proBNP na amostra avaliada foram 100% e 83,3%

Tabela 12 - Distribuição dos resultados após utilização do snap test para o biomarcador NT-proBNP na amostragem do estudo

	Grupo I - C	Grupo II - NC	Total
Teste Positivo (+)	6	0	6
Teste Negativo (-)	1	5	6
Total	7	5	12

4 – Discussão

O estudo presente teve como objetivo principal comprovar a utilidade e significância clínica dos péptidos natriuréticos, neste caso do NT-proBNP, principalmente em cenário de emergência médica, na distinção entre dispneia de origem cardíaca e dispneia de origem não cardíaca, em gatos com dispneia aguda. Para tal, foi construído um modelo de testes estatísticos, já referido anteriormente, dividido em quatro partes. Na primeira parte foi feita uma breve análise estatística descritiva que se seguiu por uma análise estatística inferencial dos achados do exame físico para avaliar a presença de diferenças significativas entre os dois grupos deste estudo e a presença de correlações entre os achados clínicos e a dispneia de origem cardíaca. Posteriormente na segunda parte do trabalho foi feita o mesmo trabalho estatístico referido, mas em relação aos achados obtidos nos exames complementares. Na terceira parte da análise estatística foi avaliado o poder discriminativo do parâmetro ecográfico rácio Ae/AO através da construção da curva ROC, que permitiu obter o valor de corte ideal para obter sensibilidade e especificidade máxima. Por último, na quarta fase na análise estatística foi avaliado o poder discriminativo do teste rápido *SNAP® Feline proBNP* na distinção entre dispneia de origem cardíaca e dispneia de origem não cardíaca nos elementos deste estudo.

A insuficiência cardíaca congestiva teve uma incidência de 58,3% neste estudo, resultado esse semelhante ao obtido por Dickson *et al.*, (2017) (65% da população) e Ward. *et al.*, (2018) (62% da população). A idade média associada ao diagnóstico de ICC neste estudo foi de $7 \pm 4,76$, consideravelmente inferior ao valor obtido por Smith & Dukes – McEwan (2011) e Ward *et al.*, (2018), 9 anos e 10,3 anos respetivamente. No entanto, é importante salientar que a amostra deste estudo era pequena, e que 4 / 7 gatos do grupo I – C

apresentavam idades superiores a 9,5 anos. Relativamente à raça, verificou-se que 4 / 7 gatos do grupo I – C apresentavam uma raça definida e no grupo II – NC todos os gatos eram de raça indeterminada. Apesar das diferenças verificadas, estas não foram consideradas estatisticamente significativas para um nível de significância de 5%. Este resultado demonstra que apesar de algumas patologias cardíacas em felinos apresentarem uma componente hereditária, como a CMH, e apresentarem grande incidência em algumas raças de gatos como os Maine Coon, persas, bosques da Noruega e scottish-fold, também são patologias comumente despistadas em gatos de raça indeterminada (Kienle, 2009).

Dentro dos parâmetros avaliados no exame físico apenas se verificaram diferenças significativas, para um nível de significância de 5%, em relação ao peso e temperatura (tabela 5). No grupo I – C, o peso médio foi de $3,27 \text{ Kg} \pm 1,01$, sendo que em 4 gatos registou-se um peso inferior a 3 Kg, dos quais 1 apresentava um peso de 1,5 Kg. Para além disso, nesse grupo, 3 / 7 apresentavam uma condição corporal ideal para um gato adulto, 4/7 gatos, nos quais foi registado subpeso, apresentavam uma condição corporal compatível com magreza moderada a extrema com presença de atrofia muscular. No grupo II – NC, o peso médio foi superior, cerca de $5,02 \text{ Kg} \pm 1,49$, sendo que 3 gatos apresentaram um peso considerado normal e 2 apresentavam excesso de peso. Nesse grupo, 3/5 apresentavam uma condição corporal ideal e os restantes 2 gatos apresentavam uma condição corporal compatível com obesidade. Para além das diferenças registadas, o cálculo estatístico do coeficiente de correlação do ponto bisserial entre as variáveis peso e dispneia, comprovou uma correlação negativa considerável, ou relação de associação direta entre o peso e a categorização da dispneia. A correlação negativa verificada entre o peso e a dispneia indica que, neste estudo, os gatos com peso baixo apresentaram uma associação considerável ao diagnóstico de ICC ou dispneia cardíaca e vice-versa. Este resultado é aceitável, tendo em conta que uma das comorbidades decorrentes da ICC em gatos é a caquexia cardíaca, síndrome essa na qual ocorre uma perda progressiva de tecido adiposo e muscular que pode levar a uma magreza extrema mesmo quando não existe perda de apetite. Segundo Santiago *et al.*, (2018), dependendo do método de classificação do índice corporal usado, em gatos com ICC este processo pode ter uma incidência de até 66,7%, sendo um dos indicadores de prognóstico negativo utilizados. Contudo, tendo em conta que não foi possível aceder a registos antecedentes dos elementos em questão de forma a avaliar a evolução do peso nos meses anteriores ao estudo e a anorexia/perda de apetite foi uma queixa frequente (7/12 gatos), não foi possível verificar se o síndrome descrito esteve na origem da magreza registada. Adicionalmente, não foi feito o despiste de outras causas de perda de peso em gatos que poderão ter estado na origem das observações. Outros estudos semelhantes com amostras

maiores não registaram diferenças significativas relativamente ao peso entre o grupo de gatos com dispneia cardíaca e dispneia não cardíaca (Hezzell *et al.*, 2016; Ward *et al.*, 2017).

A avaliação da temperatura corporal revelou que no grupo I – C 4/7 gatos (57,14%) apresentaram-se no serviço de urgência com hipotermia ligeira, sendo que o menor valor medido foi de 36,6°, e o valor médio do grupo foi de 37,4 ° C $\pm$ 0,58. No grupo II – NC, 2/5 elementos (40%) apresentavam hipertermia e o valor médio do grupo foi de 38,6 $\pm$ 0,84. Verificou-se que a diferença entre os dois grupos foi estatisticamente significativa e que, tal como em relação ao peso corporal, houve uma correlação negativa considerável entre a hipotermia e o diagnóstico de ICC, resultado esse expectável, tendo em conta que concomitantemente à falha cardíaca, ocorre um compromisso no débito cardíaco, vasoconstrição periférica e hipotensão (Ferasin & Defrancesco, 2015). Este resultado enfatiza a ideia de que na admissão e na triagem de gatos com dispneia aguda, nos quais a descompensação impede o uso imediato de meios de diagnóstico, a presença de uma temperatura corporal baixa pode auxiliar a triagem e direcionar o clínico para uma abordagem terapêutica para ICC, embora a presença de uma temperatura normal não permita rejeitar a presença de falha cardíaca (Sharp & Rozanski, 2013). Por contraste, a presença de hipertermia, como se verificou nos 2 elementos do grupo II – NC, levam a que o diagnóstico de ICC seja pouco provável o que poderá direcionar o clínico para a procura de outras causas extracardíacas para a dispneia aguda. Resultado semelhante foi obtido por Dickson *et al.*, (2019), que concluiu que, para além da temperatura estar associada com a origem da dispneia, também verificou que por cada diminuição de 1°C na temperatura, em relação ao normal, a probabilidade da dispneia ter uma origem cardíaca era 3,4 vezes maior. Para além disso, verificou que, baseando-se unicamente na temperatura corporal e usando um *cut-off* < 37,4°C, era possível distinguir os dois tipos de dispneia com uma sensibilidade de 44,4% e uma especificidade de 95,7%. Noutro estudo, Goutal *et al.*, 2010, verificou que para além de ser relativamente comum gatos com ICC apresentarem-se com hipotermia, a sua presença está associada a um pior prognóstico

Neste estudo, a proporção de sopro cardíaco e/ou ritmo de galope não diferiu significativamente entre os dois grupos (tabela 5), apesar de terem sido achados específicos para ICC visto terem estado presentes unicamente no grupo I – C, nomeadamente em 3 / 7 gatos (42,8%) e 2 / 7 gatos (28,5%) respetivamente. Este resultado é justificável visto que 7 / 12 gatos da amostragem apresentavam efusão pleural moderada a severa, que por sua vez poderá ter impossibilitado a deteção de alterações na auscultação cardíacas nesses elementos. Noutros estudos, verificou-se que a prevalência de sopro cardíaco e ritmo de galope numa população de gatos com ICC pode variar entre 23% - 40% e de 23% - 50%

respetivamente (Dickson *et al.*, 2017; Goutal *et al.*, 2010; Paige *et al.*, 2009; Smith *et al.* 2012; Ward *et al.*, 2017). Apesar da sua inconsistência em gatos com ICC, considera-se que são achados com especificidade alta para ICC e como tal, quando são detetados, devem levar o clínico a suspeitar de uma causa cardíaca para a dispneia aguda assim como direcionar a abordagem diagnóstica e terapêutica para a falha cardíaca.

A frequência cardíaca média no grupo I – C foi de 205 bpm, sendo que em 2 / 7 gatos foi registada uma frequência cardíaca a rondar os 180 bpm e a maior frequência cardíaca registada foi de 225 bpm. No grupo II – NC o valor médio foi inferior, 185 bpm e o maior valor registado foi de 200 bpm. Em relação aos valores registados no grupo I – C, estes ficaram aquém do que seria expectável num gato com ICC aguda, tendo em conta que uma das comorbidades da falha cardíaca é o aumento do tónus simpático com consequente taquicardia reflexa de forma a manter o débito cardíaco (Dickson *et al.*, 2017). Para além disso, tendo em conta o stress provocado pelo próprio estado clínico e pelo ambiente hospitalar, seria expectável valores elevados para a frequência cardíaca. Embora também possam apresentar-se com taquicardia exuberante, a presença de frequências cardíacas normais, ou mesmo diminuídas associadas a ritmos sinusais não são achados incomuns em gatos com ICC (Dickson *et al.*, 2017; Ward *et al.*, 2018; Wurtinger *et al.*, 2017). Num estudo, Smith & Dukes – McEwan (2011) chegaram mesmo a aferir que em gatos com ICC as frequências cardíacas médias eram consideravelmente inferiores em relação aos gatos com doença cardíaca assintomática e que em 18% dos gatos com falha cardíaca apresentavam FC inferiores a 160 bpm e apenas 25% apresentavam FC superior a 200 bpm. Em contraste, Dickson *et al.*, 2017 verificaram que por cada aumento de 10 bpm na frequência cardíaca a probabilidade de um gato apresentar ICC aumentava em 25% e que uma FC >200 bpm se correlacionava fortemente com falha cardíaca. Embora ainda não exista nenhuma explicação comprovada, Ferasin & Francesco (2015), propuseram que a presença frequências cardíaca baixas associadas a um ritmo sinusal em gatos com ICC pode ser atribuída à possível presença concomitante de hipotermia, ao uso de fármacos bloqueadores dos recetores beta, assim como à alteração da sensibilidade do baroreflexo arterial e/ou a uma possível disfunção na atividade do sistema nervoso autónomo.

Na segunda fase do trabalho, procedeu-se a uma análise estatística dos dados recolhidos a partir dos exames complementares utilizados. Ao nível dos testes sanguíneos, verificou-se que as concentrações séricas médias de ureia e creatinina foram superiores, nos gatos pertencentes ao grupo I – C (tabela 6), diferença essa que não foi estatisticamente significativa. Apesar de concomitantemente à falha cardíaca esquerda ocorrerem um conjunto de eventos que podem levar a um dano renal agudo (AKI do inglês *acute renal injury*) com

posterior azotemia pré-renal, entre os quais é importante salientar os défices perfusionais renais, a congestão passiva renal e a ativação neuroendócrina e simpática, neste estudo não se verificou uma correlação significativa entre os dois biomarcadores referidos e o diagnóstico de ICC (tabela 7) (Orvalho & Cowgill, 2017, Santiago & Freeman, 2019). Este resultado é aceitável uma vez que, apesar de a creatinina e ureia ainda serem usados como marcadores de dano renal agudo na atualidade, a azotemia apenas se instala em estádios avançados do dano renal (Orvalho & Cowgill, 2017). Dessa forma, num futuro próximo, seria interessante a validação do uso de biomarcadores de dano e disfunção renal aguda, como a dimetilarginina simétrica (SDMA, do inglês *Symetric Dimethylarginine*) em gatos com ICC de forma a reconhecer mais precocemente o síndrome cardio-renal e prevenir as comorbidades renais associadas com a falha cardíaca.

Ao nível da eletrocardiografia, a diferença na proporção de arritmias cardíacas entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa no nosso estudo (tabela 5). No grupo I – C, 3 / 7 (42,8%) gatos apresentavam arritmia cardíaca, 2 com fibrilação atrial e 1 com extrassístoles ventriculares. Apesar da fibrilação atrial detetada, ambos os gatos apresentavam uma frequência cardíaca entre os 210 e os 225 bpm. Dos gatos em que foi detetada arritmia cardíaca, 2 foram diagnosticados com CMH e 1 foi diagnosticado com CAVD. No grupo II – NC não foram detetadas arritmias cardíacas apesar de 2 gatos terem sido diagnosticados com doença cardíaca assintomática. Estima-se, segundo os resultados de outros estudos idênticos, que a incidência de arritmias cardíacas em gatos com ICC aguda seja de 15% - 48%. Este resultado leva a concluir que a presença de arritmia cardíaca em gatos com dispneia aguda é um achado com elevada especificidade para ICC e como tal o uso do eletrocardiograma em combinação com outros exames complementares, pode fornecer informações importantes ao clínico.

Apesar de a radiografia torácica ser um dos exames complementares de primeira linha mais utilizados na abordagem a gatos com dispneia aguda no nosso estudo, o seu uso apresentou várias limitações. Dentro da amostragem deste estudo, os achados radiográficos observados só permitiram diagnosticar a causa da dispneia, ou a atribuição a um dos grupos deste estudo em 3 / 12 gatos avaliados. A presença de efusão pleural foi um achado comum neste estudo, independentemente do diagnóstico subjacente, tendo sido detetada em 8 / 12 gatos da população (66,6%), dos quais 5 pertenciam ao grupo I – C e 3 pertenciam ao grupo II – NC. Contudo, apesar da relativa facilidade na sua identificação, tanto a quantificação como a distribuição nos quadrantes pulmonares não diferiram entre os dois grupos não tendo, dessa forma, apresentado utilidade discriminativa entre a dispneia cardíaca e a dispneia não cardíaca tal como Ward *et al.*, (2018) verificou no seu estudo. Além disso, nesses mesmos

elementos verificou-se que a silhueta cardíaca se encontrava ocultada parcial ou totalmente pelo próprio líquido da efusão, que tanto impossibilitou o cálculo do ICV e a avaliação de sinais de dilatação das câmaras cardíacas, como a avaliação da vasculatura pulmonar. Da mesma forma, a presença de edema pulmonar, que foi detetado em 3 / 7 gatos do grupo I – C, apresentou uma heterogeneidade na apresentação radiográfica, tanto em termos do tipo de padrão pulmonar presente, como em termos de localização e distribuição pulmonar, tal como foi descrito por Guglielmini & Diana, (2015). Este resultado levou a concluir que ao contrário do que acontece em cães, o edema pulmonar cardiogénico em gatos pode apresentar variadas apresentações radiográficas inespecíficas para ICC, que por sua vez torna o diagnóstico de falha cardíaca particularmente difícil nesta espécie. Apesar de não ter sido possível avaliar a silhueta cardíaca em todos os elementos deste estudo, através de uma avaliação qualitativa, foi determinado que 2 / 7 gatos do grupo I - C apresentavam dilatação atrial esquerda classificada pelo imagiologista como moderada a severa, alteração essa que não foi identificada no grupo II – NC.

Ao nível da ecocardiografia foi possível verificar a presença de efusão pericárdica ligeira em 1/7 elementos do grupo I – C, achado esse que apesar de ter tido uma incidência relativamente baixa neste estudo é altamente sugestivo de ICC em gatos, tendo sido descritas prevalências compreendidas entre os 23% - 61% noutros estudos com gatos com falha cardíaca aguda (Ward *et al.*, 2018). Posteriormente, verificou-se que as diferenças detetadas nos valores médios das medições dos parâmetros ecográficos PVEd; DVEd; Ae/AO e Fe (%) foram estatisticamente significativas entre os dois grupos para um nível de significância de 5% (tabela 6). Apesar disso, dos parâmetros referidos, apenas se verificaram correlações significativas em relação ao DVEd, PVEd e rácio Ae/AO. Em relação ao DVEd e PVEd, os valores médios foram superiores no grupo I – C (PVEd - 6,87 mm e DVEd - 8,95 mm), comparando com o grupo II – NC (PVEd - 4,68 mm e DVEd – 12,96 mm), resultado este expectável já que 6/7 gatos foram diagnosticados com CMH felina, patologia essa caracterizada por uma hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo (figura 17). Como referido, tanto para o PVEd como para o DVEd, foram verificadas correlações significativas com a dispneia cardíaca, sendo que em relação ao PVEd essa correlação foi positiva (nível de significância de 0,01) e em relação ao DVEd a correlação foi negativa (nível de significância de 0,05) (tabela 7). Este resultado revela uma relação de associação ou dependência significativa entre a severidade da hipertrofia ventricular esquerda e o diagnóstico de ICC, resultado este considerado plausível, uma vez que quanto maior for a severidade da hipertrofia ventricular em gatos com CMH maior é a probabilidade de ocorrer uma falha cardíaca.

O valor médio da fração de encurtamento foi inferior no grupo I – C (Fe % - 51,5%), comparando com o grupo II - NC (Fe% - 60%), sendo que essa diferença foi estatisticamente significativa. Apesar disso, em ambos os grupos os valores estavam incluídos dentro dos valores de referência e não se verificou uma correlação significativa com a ICC (tabela 7). Considerou-se este resultado aceitável já que 6 / 7 gatos apresentavam CMH, patologia essa onde muitas vezes a função sistólica encontra-se normalizada e a ICC aparece como comorbidade da diminuição da complacência diastólica do VE, associada tanto com aumento da rigidez ventricular, como com o aumento da pressão intraventricular esquerda (Kienle, 2009). Embora só tenha sido possível fazer a avaliação do fluxo transmitral em todos em 2 / 7 gatos do grupo I – C, nesses mesmos 2 gatos verificou-se uma relação E/A compatível com disfunção diastólica.

Neste estudo, o valor médio do rácio Ae/AO obtido no grupo I - C foi de 2,241, no qual 6 / 7 gatos apresentavam um valor consistente com dilatação atrial esquerda (rácio Ae/AO > 1,5). No grupo II – NC esse valor foi consideravelmente inferior, no qual o valor médio foi de 1,362, sendo que essa diferença foi estatisticamente significativa para um nível de confiança 0,05 (tabela 6). Para além disso, verificou-se uma correlação positiva significativa no nível 0,01 entre o rácio Ae/AO e o diagnóstico de dispneia de origem cardíaca, resultado esse aceitável já que a dilatação atrial esquerda é um achado que está intimamente correlacionado com a severidade e cronicidade da disfunção ventricular esquerda, pressão de enchimento e magnitude da sobrecarga de volume do ventrículo esquerdo consequências da ICC em gatos (figura 18) (Defrancesco, 2015). A análise ROC (gráfico 23) revelou que este parâmetro apresentou um poder discriminativo considerável entre os dois grupos no despiste de ICC, tendo-se obtido uma área abaixo da curva (AUC) de 0,914 (tabela 9), que indica que é preferível utilizar este parâmetro para diferenciar a dispneia cardíaca e a dispneia não cardíaca do que o fazer de uma forma aleatória. A partir desta curva ROC, também foi possível obter o valor *cut-off* ou valor de corte indicado para maximizar o poder discriminativo deste parâmetro nos elementos deste estudo, valor esse escolhido através do *Youden's Index* (I.Y) (tabela 9). Neste estudo, o valor de corte ideal foi de 1,69, que permitiu maximizar a sensibilidade para 85,7% e a especificidade para 100%. Noutros estudos semelhantes, concluiu-se que o *cut-off* ideal para o rácio Ae/AO para o despiste de ICC em gatos com dispneia foi ligeiramente inferior, cerca de 1,5, que por sua vez proporcionava uma sensibilidade de 81% – 93,9% e uma especificidade de 79% – 94,4% no despiste de ICC (Smith & Dukes MC-Ewan, 2011; Ward *et al.*, 2018).

Após a divisão dos elementos do estudo nos dois grupos (Grupo I – C: 7 gatos e Grupo II – NC: 5 gatos) todas as amostras foram testadas segundo as instruções do fabricante,

de forma a avaliar a concordância com os resultados dos exames complementares tradicionais e assim avaliar o poder discriminativo e a utilidade do *SNAP® Feline proBNP Test* na distinção entre dispneia de origem cardíaca e dispneia de origem não cardíaca. Verificou-se que o teste foi positivo em 6 / 7 gatos do grupo I – C e negativo em todos os gatos do grupo

II - NC. Como tal, este método de diagnóstico permitiu diferenciar os gatos com dispneia de origem cardíaca dos gatos com dispneia de origem não cardíaca com uma sensibilidade de 85,7 %, uma especificidade de 100%, um valor preditivo positivo 100% e um valor preditivo negativo de 83,3%, tendo-se obtido um falso negativo. Estes resultados são concordantes com estudos anteriores em que se verificou uma sensibilidade co entre 93,9% - 100% e uma especificidade de 72,2% - 78,2% (Ward *et al.*, 2018; Wurtinger *et al.*, 2017). Desta forma, este trabalho permitiu comprovar os resultados obtidos noutros estudos, nomeadamente a utilidade dos testes rápidos para quantificação das concentrações do biomarcador NT-proBNP, neste caso o *SNAP® Feline proBNP Test* comercializado pelos laboratórios IDEXX, principalmente na área das emergências médicas, no diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva em gatos com dispneia aguda, especificamente naqueles casos em que a descompensação respiratória impossibilita o uso imediato dos exames complementares de diagnóstico referidos anteriormente ou quando não existe um acesso aos mesmos (Ward *et al.*, 2018, Wurtinger *et al.*, 2017). Para além disso, é importante referir que em 2 / 5 gatos do grupo II – NC foi detetada uma doença cardíaca assintomática e em ambos o teste teve um resultado negativo o que indica que tendo como base o *cut-off* de 200 pmol/L permite que este teste seja positivo apenas em gatos com ICC e não em gatos com cardiomiopatia oculta, o que demonstra a elevada especificidade deste teste para ICC. Embora exista a possibilidade de obter um valor absoluto das concentrações plasmáticas deste biomarcador por métodos laboratoriais mais específicos, que implicam o envio da amostra de plasma sanguíneo para laboratórios de referência, considera-se que em cenário de emergência na abordagem a gatos com dispneia aguda, os testes rápidos poderão ter maior interesse por permitirem fazer a triagem de uma forma, rápida, precisa e a um baixo custo, que por sua vez providencia a implementação de terapêuticas específicas e o uso de outros métodos de diagnóstico numa fase inicial. Apesar de a obtenção do valor absoluto apresentar baixa utilidade em cenário de emergência, um estudo concluiu que a quantificação do valor absoluto em gatos com ICC se correlacionava significativamente com os índices de severidade cardíaca. Dessa forma no futuro, tal como em medicina humana, o uso deste biomarcador poderá auxiliar a monitorizar/guiar a terapêutica e a emitir um juízo prognóstico em gatos como ICC (Connolly *et al.*, 2008; Fox *et al.*, 2009).

No elemento cujo diagnóstico foi de ICC e o teste deu negativo apresentava uma CMH secundária a sobrecarga de fluídos. Nesse mesmo paciente, ao nível da ecocardiografia foi detetada uma hipertrofia ventricular ligeira, tanto ao nível do septo intraventricular como na parede posterior do ventrículo esquerdo, e um rácio átrio esquerdo / aorta compatível com dilatação atrial esquerda ligeira. Existem algumas explicações plausíveis para o resultado negativo no *SNAP® Feline proBNP*. Uma delas é a de que ao contrário do ANP, o BNP é menos suscetível a flutuações agudas, sendo necessário um estímulo mais intenso e duradouro para a sua produção e secreção. Enquanto que o ANP é armazenado como pro-hormona em grânulos presentes no citoplasma das células musculares cardíacas dos átrios e libertado na circulação sanguínea em poucos minutos, a produção e libertação do BNP é um processo mais demorado e que se inicia com a expressão do gene que codifica esta hormona, posteriormente ao aparecimento do estímulo. Segundo Schober (2005) e Volpe *et al.*, (2016) estima-se que as concentrações plasmáticas do NT-proBNP apenas aumentem algumas horas após o aparecimento do estímulo. Dessa forma, neste caso específico, a sobrecarga aguda de fluídos poderá não ter sido um estímulo com intensidade e duração o suficiente para provocar um aumento significativo das concentrações plasmáticas de NT-proBNP. A segunda explicação é a de que a recolha da amostra sanguínea tenha sido feita numa fase precoce em que ainda não se tinha atingido uma concentração plasmática superior ao *cut-off* de 200 pmol/L estipulado para o *SNAP® Feline proBNP*. Para além disso, e embora ainda exista pouca evidência médica, indícios preliminares parecem indicar a existência de uma variação diária e semanal considerável nas concentrações plasmáticas de NT-proBNP, que também podem estar na base do resultado negativo obtido nesse elemento. De facto, e embora ainda não existam estudos feitos em gatos com dispneia aguda, Harris *et al.*, (2017) verificaram que numa população de gatos saudáveis a variação média diária de NT-proBNP em gatos saudáveis foi de 13,1%, com um valor máximo atingido de 28,7% e a semanal de 21,2%, com um valor máximo de 68,1%. Não se pode descartar igualmente a possibilidade de ter ocorrido erro humano, através de um incorreto manuseio e preparação da amostra, inclusive da possibilidade de ter sido usado uma quantidade insuficiente de plasma sanguíneo. Apesar de todas as amostras terem sido recolhidas num intervalo entre 20 e 105 minutos após a admissão no serviço de urgências, as condições de armazenamento não foram similares para todas as amostras. Enquanto parte das amostras foram testadas no imediato após a recolha, outras tiveram de ser armazenadas num congelador a temperaturas de -20°C por um período máximo de 30 dias, já que os testes não estavam disponíveis para serem usados desde o início deste estudo. A amostra em específico foi recolhida cerca de 30 minutos após a admissão, mas apenas foi centrifugada e congelada 3 horas após a recolha,

período durante o qual teve exposta à temperatura ambiente do laboratório. Posteriormente teve 3 semanas congelada a temperaturas inferiores a -20°C num congelador sem sistema de auto-descongelamento durante 3 semanas não tendo sido manuseada durante esse período. Estudos demonstram que à temperatura de -20°C o NT-proBNP pode manter a sua integridade até um máximo de 2 anos, ao contrário do NT-proANP que nas mesmas condições de conservação permanece estável por um período máximo de 14 dias (Cauliez *et al.*, 2008; Heishima *et al.*, 2016). Por contraste, à temperatura ambiente o processo de deterioração deste biomarcador intensifica-se e em apenas 24h a concentração pode diminuir cerca de 50% (Collins *et al.*, 2010). Um estudo verificou que o acondicionamento do plasma sanguíneo em tubos com inibidores das proteases atrasa significativamente este processo de degradação descrito (Connolly *et al.*, 2011). Para além disso, todas as amostras deste estudo foram recolhidas por conveniência para tubos de EDTA apesar de as instruções do fabricante referirem que também podem ser recolhidas para tubos de soro. Um estudo verificou que o plasma fresco obtido de sangue total condicionado em EDTA apresentava concentrações cerca de 10 – 13% inferiores às mesmas amostras condicionadas em tubos de soro (Sokoll *et al.*, 2004). Ambos os fatores referidos podem ter tido provocado uma redução significativa na concentração inicial da amostra. Desta forma, e tendo em conta os resultados deste estudo e a bibliografia consultada, de forma a minimizar os processos de degradação e a obter veracidade nos resultados, é recomendável condicionar a amostra em tubos de soro ou em tubos com propriedades inibidoras das proteases e testar a amostra no imediato após a sua recolha ou, quando não o é possível, conservando-a num frigorífico a temperaturas no intervalo de 2 – 8 ° C por um período máximo de 1 semana ou no congelador sem um mecanismo de auto-descongelamento a uma temperatura de -20 °C, minimizando ao máximo a exposição da amostra à temperatura ambiente.

É importante referir que este estudo apresentou várias limitações, entre as quais é importante salientar o número reduzido de elementos pertencentes ao mesmo que por sua vez limitou o seu poder estatístico e a construção de conclusões com base nos resultados obtidos apesar de as conclusões obtidas terem sido semelhantes às obtidas noutros estudos feitos em maior escala. O diagnóstico definitivo de dispneia de origem cardíaca foi feito tendo em conta a severidade das alterações ao nível da ecocardiografia e o juízo final do clínico responsável pelo caso. Poderia ter sido feita a comparação dos resultados e do juízo final obtido por um único clínico e por um consenso de um grupo de clínicos Na altura em que foi feita a ecocardiografia, já eram conhecidos os resultados dos exames complementares anteriores, o que poderá ter influenciado o diagnóstico definitivo e a opinião final do cardiologista. O facto de não se ter recorrido a uma toracocentese paraesternal previamente

ao uso da radiografia torácica limitou a sua análise assim como o cálculo do ICV. Nos casos em que foi feita a toracocentese paraesternal, os resultados obtidos a partir da análise do líquido da efusão pleural não foram incluídos na análise estatística, embora seja reconhecida a sua utilidade no estabelecimento de um diagnóstico em gatos com dispneia aguda. A presença de efusão pleural teve uma incidência elevada neste estudo (8/12 gatos – 66,7%) o que poderá ter provocado um fenómeno desproporcionalidade ou um viés na amostragem recolhida que por sua vez poderá ter ocasionado resultado tendenciosos, especialmente em relação à proporção de sopro cardíaco e ritmo de galope entre os dois grupos. Para além disso, sendo que a ecografia focada nos pulmões está cada vez mais prevalente na prática clínica na abordagem a gatos com dispneia, poderia ter tido útil adicionar este método de diagnóstico neste trabalho de investigação.

Tendo em conta a literatura limitada sobre o uso dos péptidos natriuréticos em gatos e os resultados promissores obtidos nos estudos analisados na construção deste ensaio clínico, seria útil a construção de estudos futuros não só para confirmar a utilidade deste biomarcador na área das emergências na deteção de ICC em gatos com dispneia aguda e na área da cardiologia no despiste de doença cardíaca oculta mas também para avaliar se existe alguma aplicabilidade na utilização deste biomarcador na monitorização da resposta à terapêutica e na emissão de um valor prognóstico em gatos com falha cardíaca tal como se verifica em medicina humana. Os biomarcadores cardíacos estão a emergir no campo da medicina veterinária, representando uma possível solução na abordagem a gatos com dispneia aguda, apesar de deverem ser considerados apenas como ferramentas auxiliares aos métodos de diagnóstico tradicionais. Os ensaios clínicos publicados relativamente às situações ou condições clínicas que podem fazer variar o valor plasmático deste biomarcador e que podem ter um grande impacto no resultado do teste são limitados em gatos até ao presente momento. Sabe-se, através de estudos em medicina humana, que o hipertiroidismo, a doença renal crónica, a hipertensão pulmonar, a obesidade e a hipertensão sistémica, doenças com elevada incidência em gatos, são fatores que podem alterar o valor plasmático deste biomarcador, e induzir o clínico em erro. Como tal, estas situações necessitam de ser averiguadas no futuro próximo de forma a ser possível adaptar e interpretar os resultados obtidos para cada caso em específico e reduzir ao máximo o erro clínico.

5-Conclusão

O diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva em gatos continua a ser um desafio para os clínicos, não só pelos achados inespecíficos que podem aparecer nos exames complementares de diagnóstico, mas também pela instabilidade do paciente, que torna a sua manipulação limitada. Dessa forma, e tendo em conta as vantagens do uso dos biomarcadores cardíacos e os resultados promissores relativamente à sua aplicabilidade em gatos, decidiu-se contruir um ensaio clínico de forma a avaliar poder discriminativo do teste rápido SNAP® *Feline proBNP*, comercializado nos laboratórios IDDEX, em gatos com dispneia aguda.

Neste estudo, tendo como base a análise e interpretação dos resultados, concluímos que alguns achados do exame físico se correlacionam com o diagnóstico de ICC nomeadamente o peso e a temperatura e como tal poderão ter utilidade no processo de triagem em gatos com dispneia aguda, embora sejam necessários outros estudos de forma a comprovar este resultado obtido. Este projeto permitiu igualmente concluir que o parâmetro rácio Ae/AO se correlaciona positivamente com o diagnóstico de ICC e como tal a avaliação ecográfica das dimensões do átrio esquerdo representa um parâmetro de elevado poder discriminativo em gatos com dispneia aguda, embora nem todos os centros veterinários tenham acesso a este meio de diagnóstico. Relativamente ao objetivo principal deste trabalho, este estudo foi construído de forma a avaliar a utilidade discriminativa do uso do teste rápido SNAP® *Feline proBNP* em cenário de emergência na abordagem a gatos com dispneia aguda no despiste de ICC tendo-se verificado que numa população pequena de gatos com dispneia aguda este teste obteve uma capacidade diagnóstica considerável, com alta sensibilidade e especificidade. Dessa forma é possível afirmar que os resultados deste estudo podem ser reproduzidos noutros centros veterinários e é aconselhado o seu uso, especialmente em clínicas sem acessibilidade a meios de diagnóstico mais complexos como a ecocardiografia. No entanto é importante referir que enquanto que um resultado positivo neste teste indica que muito provavelmente a causa da dispneia é de origem cardíaca, o que permite ao clínico guiar o diagnóstico e a terapêutica para ICC, um resultado negativo não permite descartar a presença de falha cardíaca e como tal, não é aconselhado o uso deste teste isoladamente mas sim como complemento aos restantes achados obtidos tanto a partir do exame físico como do exames complementares. Como tal, este teste demonstra uma capacidade diagnóstica promissora na abordagem a gatos com dispneia aguda e poderá ser uma ferramenta auxiliar de diagnóstico num futuro próximo.

Bibliografia

- Apple, FS., Murakami, MM., Pearce, LA., & Herzog, CA. (2004). Multi-biomarker risk stratification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiac troponin T and I in end-stage renal disease for all cause death. *Clin Chem*; 50 (12), 2279-2285.
- Atkins, C. E., DeFrancesco, T. C., Coats, J. R., Sidley, J. A., & Keene, B. W. (2000). Heartworm infection in cats: 50 cases (1985–1997). *J Am Vet Med Assoc*, 217(3), 355–358.
- Bader M (2010). Tissue renin–angiotensin–aldosterone systems: targets for pharmacological therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*; 50, 439–65.
- Baerts, L., Gomez, N., Vanderheyden, M., de Meester, I. & Mc Entee, K (2012) Possible mechanisms for brain natriuretic peptide resistance in heart failure with a focus on interspecies differences and canine BNP biology. *Vet. J.*, 206, 213-217.
- Baez, J.L & Soremno, K.U. (2004). Pulmonary and Bronchial Neoplasia in L.G King; Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats (pp 508 – 514) St. Louis Saunders
- Baisan, A., Rosa, D.A., Loira, A.D & Vulpe, V. (2018). Cardiac biomarkers in clinical practice of dog and cat – a review. *Human and Veterinary Medicine* 8(1), 50-58
- Bellew, A.M., Barlett, T., & Brown, SA (1999). Evaluation of the whitecoat effect in cats. *J Vet Intern Med*; 13, 134–14.

Belluardo, P., Cataliotti, A., Bonaiuto, L., Giuffrè, E., Maugeri, E., Noto, P., Orlando, G., *et al.* (2006), Lack of activation of molecular forms of the BNP system in human grade 1 hypertension and relationship to cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 291 (4), 29–35.

Benigni, L., Morgan, N., & Lamb, C (2009) Radiographic appearance of cardiogenic pulmonary oedema in 23 cats. *J Small Anim Pract*, 50 (1), 9 – 14

Bijsmans, E. S., Jepson, R. E., Wheeler, C., Syme, H. M., & Elliott, J. (2017). Plasma N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide, Vascular Endothelial Growth Factor, and Cardiac Troponin I as Novel Biomarkers of Hypertensive Disease and Target Organ Damage in Cats. *J Vet Intern Med.* 31(3), 650-660.

Biomarkers Definitions Working Group (2001) Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*; 69, 89-95

Borgeat, K., Connolly, D., & Luis Fuentes, V. (2015). Cardiac biomarkers in cats. *J Vet Cardiol*, 17, Suppl 1, S74–S86

Boysen, SR., & Lisciandro, G. R. (2013). The Use of Ultrasound for Dogs and Cats in the Emergency Room: AFAST and TFAST. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, 43(4), 773–797.

Brady, C.A. (2004). Bacterial Pneumonia in Dogs and Cats In L.G King; Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats (pp 412 - 420), St. Louis : Saunders

- Briet, M., & Burns KD (2012). Chronic kidney disease and vascular remodelling: molecular mechanisms and clinical implications. *Clin Sci (Lond)*, 123(7) , 399–416.
- Calderone, A., Thaik, CM., Takahashi, N., Chang, DL., & Colucci, WS. (1998). Nitric oxide, atrial natriuretic peptide, and cyclic GMP inhibit the growth-promoting effects of norepi- nephine in cardiac myocytes and fibroblasts. *J Clin Invest*; 101 (4), 812–8.
- Calvieri, C., Rubattu, S., & Volpe, M. (2012). Molecular mechanisms underlying cardiac antihypertrophic and antifibrotic effects of natriuretic peptides. *J Mol Med*, 90 (1), 5–13.
- Campbell, F. E. (2007). Cardiac Effects of Pulmonary Disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 37(5), 949–962.
- Collins, S. A., Patteson, M. W., Connolly, D. J., Brodbelt, D. C., Torrance, A. G., & Harris, J. D. (2010). Effects of sample handling on serum N-terminal proB-type natriuretic peptide concentration in normal dogs and dogs with heart disease. *J Vet Cardiol.*, 12(1), 41–48.
- Connolly, D. J., Hezzell, M. J., Fuentes, V. L., Chang, Y.-M., Swan, R., & Syme, H. M. (2011). The effect of protease inhibition on the temporal stability of NT-proBNP in feline plasma at room temperature., *J Vet Cardiol.* 13(1), 13–19.
- Connolly, D.J, Magalhaes, R.J., Fuentes, VL., Boswood, A., Cole, G., Boag, A., & Syme, HM (2009). Assesment of the diagnostic accuracy of circulating natriuretic peptide concentrations to distinguish between cats with cardiac and non-cardiac causes of respiratory distress. *J vet Cardiol*; 11, suppl 1, S41-S50

- Connolly, DJ., Magalhaes, RJ., Syme, HM., Boswood, A., Luis Fuentes, V., Chu, L., & Metcalf, M. (2008). Circulating Natriuretic Peptides in Cats with Heart Disease, *J Vet Intern Med*, 22(1), 96–105.
- DeFrancesco, TC. (2013). Management of Cardiac Emergencies in Small Animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, 43(4), 817–842.
- Deitschel, SJ. & Plunkett, SJ. (2013). Respiratory Emergencies in S.J Plunkett & C Mans; *Emergency Procedures for the Small Animal Veterinarian* (3ª Ed., pp 120 – 144), St. Louis: *Saunders*
- Dickson, D., Little, CJL., Harris, J., & Rishniw, M. (2017). Rapid assessment with physical examination in dyspnoeic cats: the RAPID CAT study. *J Small Anim Pract.* ,59(2), 75–84.
- Dijkstra, E., Teske, E., & Szatmári, V. (2018). Respiratory rate of clinically healthy cats measured in veterinary consultation rooms. *Vet J*, 234, 96–101.
- Drobatz, KJ. (2009). Measures of accuracy and performance of diagnostics tests. *J vet Cardiol*,11 (1), 33-40
- Ferasin, L., & DeFrancesco, T. (2015). Management of acute heart failure in cats. *J cet cardiology*, 17 (1), 173–189.

Fonarow, GC., Peacock, WF., Philips, CO., Givertz, MM., & Lopatin,.(2007) Admission B-type natriuretic peptides levels and in-hospital mortality in acute descompensated heart failure. *J AM Coll Cardiol*, 49(19):1943-50.

Fox, PR., Oyama, MA., Reynolds, CA., Rush, JE., DeFrancesco, TC., Keene, BW., Atkins, CE., *et al.* (2009) Utility of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) to distinguish between congestive heart failure and non cardiac causes of acute dyspnea in cats. *J Vet Cardiol* 11: 51 – 61

Fox, P. R., & Schober, K. E. (2015). Management of asymptomatic (occult) feline cardiomyopathy: challenges and realities. *J Vet Cardiol*. 17 (1), 150–158

Fox, PR., Rush, JE., Reynolds, CA., DeFrancesco, TC., Keene, BW., Atkins, CE., Oyama, MA., *et al.* (2011). Multicenter Evaluation of Plasma N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide (NT-pro BNP) as a Biochemical Screening Test for Asymptomatic (occult) Cardiomyopathy in Cats. *J Vet Intern Med*, 25(5), 1010–1016.

Fuentes, V.L. (2009).– Ecocardiografia Y Ecografía Doppler in L.P Tilley, F.W.K Smith, M.A Oyama & M.M Sleeper, Manual de Cardiologia Canina Y Felina, (4º Ed, pp 69 - 84), St.Louis, Elsiver

Fujita, S., Shimojo, N., Terasaki, F., Otsuka, K., Hosotani, N., Kohda, Y., Tanaka, T *et al* (2013). Atrial natriuretic peptide exerts protective action against angiotensin II-induced cardiac remodeling by attenuating inflammation via endothelin-1/endothelin receptor A cascade. *Heart Vessels*; 28 (5) : 646–57.

- Goetze, JP., Jensen, G., Møller, S., Bendtsen, F., Rehfeld, JF., Henriksen, JH. (2006). BNP and N-terminal proBNP are both extracted in the normal kidney. *Eur J Clin Invest* , 36(1) : 8 - 15.
- Gompf, R.E (2009). Diagnóstico de la Enfermedad Cardíaca in L.P Tilley, F.W.K Smith, M.A Oyama & M.M Sleeper, *Manual de Cardiologia Canina Y Felina*, (4º Ed, pp 1 -23), St.Louis, Elsiver
- Goutal, CM., Keir, I., Kenney , S., Rush, JE., & Freeman, LM. (2010) Evaluation of acute congestive heart failure in dogs and cats: 145 cases (2007-2008) . *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 20 (3) , 330 – 337
- Grachtrup, S., Brugel, M., Pankau, H., Halank, MC., Wirtz, HA & Seyfarth, HJ. (2012). Exercise dependence of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Respiration*; 84(6):454–460.
- Guglielmini, C., & Diana, A. (2015) Thoracic radiography in the cat: identification of cardiomegaly and congestive heart failure. *J Vet Cardiol*, 17(1) 87–101.
- Guglielmini, C., BaronToaldo, M., Poser, H., Menciotti, G., Cipone, M., Cordella, A., Contiero, B., *et al.*, (2014) Diagnostic accuracy of the vertebral heart score and other radiographic indices in the detection of cardiac enlargement in cats with different cardiac disorders. *J Feline Med Surg*;16 (10), 812-825.
- Harris, A.N., Estrada, A.H., Gallagher, A.E., Winter, B., Lamb, K.E., Bohannon, M., Hanscom, J. *et al* . (2017a) Biologic variability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in adult healthy cats. *J Feline Med Surg*;19 (2), 216–223.

- Harris, A. N., Beatty, S. S., Estrada, A. H., Winter, B., Bohannon, M., Sosa, I., Hanscom, J, *et al.* (2017b). Investigation of an N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide Point-of-Care ELISA in Clinically Normal Cats and Cats With Cardiac Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(4), 994–999
- Hayashi, D., Kudoh, S., Shiojima, I., Zou, Y., Harada, K., Shimoyama, M., Imai, Y., *et al.*, (2004) Atrial natriuretic peptide inhibits cardiomyocyte hypertrophy through mitogen-activated protein kinase phosphatase-1. *Biochem Biophys Res Commun*; 322(1), 310–319.
- Heishima, Y., Hori, Y., Chikazawa, S., Kanai, K., Hoshi, F., & Itoh, N. (2016). Influence of storage conditions on in vitro stability of atrial natriuretic peptide and of anesthesia on plasma atrial natriuretic peptide concentration in cats. *Am J Vet Res*, 77(8), 854–859
- Hezzell, M. J., Rush, J. E., Humm, K., Rozanski, E. A., Sargent, J., Connolly, D. J., Oyama, M. A., *et al.*, (2016). Differentiation of Cardiac from Noncardiac Pleural Effusions in Cats using Second-Generation Quantitative and Point-of-Care NT-proBNP Measurements. *J Vet Intern Med*, 30(2), 536–542.
- Hori, Y., Yamano, S., Iwanaga, K., Kano, T., Tanabe, M., Uechi, M., Kanai, K. *et al.*, (2008). Evaluation of Plasma C-Terminal Atrial Natriuretic Peptide in Healthy Cats and Cats with Heart Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(1), 135–139. Acedido em 13 Setembro 2019 em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1939-1676.2007.0007.x>
- Horl, WH. (2005), Natriuretic Peptides in acute and chronic kidney disease and during renal replacement therapy. *J investing Med*, 53(7) 366 – 370

- Humm, K., Hezzell, M., Sargent, J., Connolly, D.J., & Boswood, A. (2013). Differentiating between feline pleural effusions of cardiac and non-cardiac origin using pleural fluid NT-proBNP concentrations. *J Small Anim Pract.*, 54(12), 656–661.
- Husain, L.F., Hagopian, L., Wayman, D., Baker, W.E., & Carmody, K.A. (2012) Sonographic diagnosis of pneumothorax, *J Emerg Trauma Shock* 5 (11), 76-81.
- Janson, C., Hezzell, M., Oyama, M., Drobatz, K., & Reineke, E. (2018) Focused cardiac ultrasound and point-of-care NT-proBNP assay in the emergency room for differentiation of cardiac and non-cardiac causes of respiratory distress in cats. Acedido em 9 Setembro 2019 em [https://research-information.bris.ac.uk/en/publications/focused-cardiac-ultrasound-and-pointofcare-ntprobnp-assay-in-the-emergency-room-for-differentiation-of-cardiac-and-noncardiac-causes-of-respiratory-distress-in-cats\(040cd0ae-e398-458b-887b-2d74b4827dae\).html](https://research-information.bris.ac.uk/en/publications/focused-cardiac-ultrasound-and-pointofcare-ntprobnp-assay-in-the-emergency-room-for-differentiation-of-cardiac-and-noncardiac-causes-of-respiratory-distress-in-cats(040cd0ae-e398-458b-887b-2d74b4827dae).html)
- Januzzi, J.L., & Troughton R. (2013). Are serial BNP measurements useful in heart failure management? Serial natriuretic peptide measurements are useful in heart failure management. *Circulation*; 127(4), 500–508.
- Januzzi, J.L., Sakhuja, R., O'Donoghue, M., Baggish, A.L., Anwaruddin, S., Chae, C.U, Cameron, R., *et al.*, (2006) Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing for prediction of 1-year mortality in patients with dyspnea treated in the emergency department. *Arch Intern Med*;166(3), 315–320.
- Johnson, T & Gretchen, S. (2016). Emergency and Critical Care Medicine in S.E Little; *Feline Internal Medicine* (Volume 7, pp 761 – 770), St.Louis : Elsiver

- Karsten, S., Stephanie, S., & Vedat, Y. (2017). Reference intervals and allometric scaling of two-dimensional echocardiographic measurements in 150 healthy cats. *J. Vet. Med. Sci*, 79(11), 1764–1771.
- Kelliham, H. B., MacKie, B. A., & Stepien, R. L. (2011). NT-proBNP, NT-proANP and cTnI concentrations in dogs with pre-capillary pulmonary hypertension. *J Vet Cardiol.*, 13(3), 171–182.
- Kienle, R.D (2009). Enfermedades Cardiovasculares – Cardiomiopatía Felina in L. P Tilley, F.W. K Smith, M.A Oyama & M.M Sleeper, Manual de Cardiologia Canina Y Felina, (4º Ed, pp 131-153), St.Louis, Elsevier
- Kienle, R.D & Thomas, W.P (2002). Echocardiography in Nylan / Matton; *Small Animal Diagnostic Ultrasound* (2º Edição, pp 354 – 425), Philadelphia: Saunders
- Kimura K, Yamaguchi Y, Horii M, Kawata, H., Yamamoto, H., Uemura, S., & Saito Y. (2007) ANP is cleared much faster than BNP in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol* ;63 (7), 699–702.
- Kohno, M., Horio, T., Yasunari, K., Yokokawa, K., Ikeda, M., Kurihara, N., Nishizawa, Y., Takeda, T., *et al.*, (1993) Stimulation of brain natriuretic peptide release from the heart by thyroid hormone. *Metabolism* ;42(8), 1059–1064
- Lalor, S.M., Connolly, D.J., Elliott, J., & Syme, H.M. (2009). Plasma concentrations of natriuretic peptides in normal cats and normotensive and hypertensive cats with chronic kidney disease., *J Vet Cardiol.* 11(1), 71–79.

- Le Boedec, K., Arnaud, C., Chetboul, V., Trehieu-Sechi, E., Pouchelon, J.L., Gouni, V., & Reynolds, B. S. (2012). Relationship between paradoxical breathing and pleural diseases in dyspneic dogs and cats: 389 cases (2001–2009). *J Am Vet Med Assoc*, 240(9), 1095–1099.
- Li, P., Wang, D., Lucas, J., Oparil, S., Xing, D., Cao, X., Novak, L., (2008) Atrial natriuretic peptide inhibits transforming growth factor beta-induced Smad signaling and myofibroblast transformation in mouse cardiac fibroblasts. *Circ Res*;102(2), 185– 192.
- Liang, F., Webb, P., Marimuthu, A., Zhang, S. & Gardner, D.G. (2003) Triiodothyronine increases brain natriuretic peptide (BNP) gene transcription and amplifies endothelin-dependent BNP gene transcription and hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes. *J Biol Chem* 278(17), 15073-15083.
- Lima, G.V., & Ferreira, F.S. (2017) N-terminal-pro brain natriuretic peptides in dogs and cats: A technical and clinical review , *Vet Worl* 10(9), 1072-1082.
- Lisciandro, G. R. (2011). Abdominal and thoracic focused assessment with sonography for trauma, triage, and monitoring in small animals. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 21(2), 104–122.
- Lisciandro, G. R., Lagutchik, M. S., Mann, K. A., Voges, A. K., Fosgate, G. T., Tiller, E. G., Cabano, N.R., *et al.*, (2008). Evaluation of a thoracic focused assessment with sonography for trauma (TFAST) protocol to detect pneumothorax and concurrent thoracic injury in 145 traumatized dogs. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 18(3), 258–269.

- Lourenço, P., Ribeiro, A., Pintalhão, M., Silva, S., & Bettencourt, P. (2015) Predictors of six-month mortality in BNP-matched acute heart failure patients. *Am J Cardiol*;116 (5), 744–748.
- Louvet, A., & Bourgeois, J.M. (2008): Lung down artefact as a sign of pulmonary alveolar-interstitial disease, *Vet Radiol Ultrasound* 49(4), 374-377.
- Lynch, K.C., Oliveira, C.R., Matheson, J.S., Mitchell, M.A., & O'Brien, R.T. (2012) : Detection of pneumothorax and pleural effusion with horizontal beam radiography. *Vet Radiol Ultrasound*, 53 (1) 38 – 43
- Machen, M. C., Oyama, M. A., Gordon, S. G., Rush, J. E., Achen, S. E., Stepien, R. L., Kellihan, H. B. *et al.* (2014). Multi-centered investigation of a point-of-care NT-proBNP ELISA assay to detect moderate to severe occult (pre-clinical) feline heart disease in cats referred for cardiac evaluation. *J Vet Cardiol.*, 16(4), 245–255.
- Macía-Heras, M., Del Castillo-Rodríguez, N., Navarro González, J.F (2012). The renin–angiotensin–aldosterone system in renal and cardiovascular disease and the effects of its pharmacological blockade. *J Diabetes Metab* ;3,171.
- Madamanchi, C., Alhosaini, H., Sumida, A., & Runge, M. S. (2014). Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: Mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol*, 176(3), 611–617.
- Maggio, F., DeFrancesco, T.C., Atkins, C.E., Pizzirani, S., Gilger, B.C., Davidson, M.G. (2000) Ocular lesions associated with systemic hypertension in cats: 69 cases *J Am Vet Med Assoc*; 217 (5), 695-702.

- Maisel, A.S., Duran, J.M., & Wettersten, N. (2018). Natriuretic Peptides in Heart Failure., *Heart Fail Clin* 14(1), 13–25
- Maisel, A. S., Krishnaswamy, P., Nowak, R. M., McCord, J., Hollander, J. E., Duc, P., Omland, T., *et al.*, (2002). Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *N Engl J Med.*, 347(3), 161–167.
- Mandache, E., Gherghiceanu, M., Macarie, C., Kostin, S., & Popescu, L. M. (2010). Telocytes in human isolated atrial amyloidosis: ultrastructural remodelling., *J Cell Mol Med*, 14(12), 2739–2747.
- Mandell, D.C (2004). Respiratory Distress in cats in L.G King; *Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats* (pp 12 – 16), St. Louis : Saunders
- Marin-Grez, M., Fleming, J. T., & Steinhausen, M. (1986). Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature*, 324(6096), 473–476.
- Mark, P.B., Stewart, G.A., Gansevoort, R.T., Petrie, C.J., McDonagh, T.A., Dargie, H.J., Rodger, R.S., *et al.*, (2006) Diagnostic potential of circulating natriuretic peptides in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*; 21(2), 402- 410.
- Melo, F.A.C & Martins, C.S (2009). Efusão Pleural em gatos: revisão de literatura e estudo retrospectivo. *Revista Científica de Medicina Veterinária – Pequenos Animais e Animais de Estimação*, 7(23); 442 – 446

- Menaut, P., Connolly, D. J., Volk, A., Pace, C., Luis Fuentes, V., Elliott, J., & Syme, H. (2012). Circulating natriuretic peptide concentrations in hyperthyroid cats. *J Small Anim Pract.*, 53(12), 673–678.
- Moe, G. W., Howlett, J., Januzzi, J. L., & Zowall, H. (2007). N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing Improves the Management of Patients With Suspected Acute Heart Failure: Primary Results of the Canadian Prospective Randomized Multicenter IMPROVE-CHF Study. *Circulation*, 115(24), 3103–3110.
- Moro, C., & Lafontan, M. (2013) Natriuretic peptides and cGMP signaling control of energy homeostasis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 304(3), 358–368.
- Motiwala, S. R., & Januzzi, J. L. (2012). The Role of Natriuretic Peptides as Biomarkers for Guiding the Management of Chronic Heart Failure. *Clin Pharmacol Ther*, 93(1), 57–67
- Nakagawa, Y., Nishikimi, T., & Kuwahara, K. (2018). Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides*, 111, 18 – 25
- Nakamura, R.K., Rishniw, M., King, M.K., & Sammarco, C.D. (2011). Prevalence of echocardiographic evidence of cardiac disease in apparently healthy cats with murmurs. *J Feline Med Surg*, 13(4), 266–271.
- Newton-Cheh, C., Larson, M.G., Vasan, R.S., Levy, D., Bloch, K.D., Surti, A., Guiducci, C., *et al.*, (2009) Association of common variants in NPPA and NPPB with circulating natriuretic peptides and blood pressure. *Nat Genet*; 41(3), 348–53.

Orvalho, J. S., & Cowgill, L. D. (2017). Cardiorenal Syndrome: Diagnosis and Managment. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, 47(5), 1083–1102.

Oyama, M. A., Boswood, A., Connolly, D. J., Ettinger, S. J., Fox, P. R., Gordon, S. G., Rush, J.E., *et al.*,(2013). Clinical usefulness of an assay for measurement of circulating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration in dogs and cats with heart disease. *J Am Vet Med Assoc.*, 243(1), 71–82.

Oyama, M.A., Fox, P.R., Rush, J.E., Rozanski, E.A., & Lesser, M. (2008) Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *J Am Vet Med Assoc*;232(10),1496–1503.

Paige, C. F., Abbott, J. A., Elvinger, F., & Pyle, R. L. (2009). Prevalence of cardiomyopathy in apparently healthy cats. *J Am Vet Med Assoc.*, 234(11), 1398– 1403.

Payne, J. R., Brodbelt, D. C., & Luis Fuentes, V. (2015). Cardiomyopathy prevalence in 780 apparently healthy cats in rehoming centres (the CatScan study). *J Vet Cardiol.*17(1), 244–257.

Payne, J. R., Borgeat, K., Connolly, D. J., Boswood, A., Dennis, S., Wagner, T., Menaut, P *et al.* (2013). Prognostic Indicators in Cats with Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Vet Intern Med*, 27(6), 1427–1436.

Peterson, M.E. (2012) Hyperthyroidism in cats: what's causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it?. *J Feline Med Surg.*; 14(11), 804–818.

- Petrič, A. D., Rishniw, M., & Thomas, W. P. (2012). Two-dimensionally-guided M-mode and pulsed wave Doppler echocardiographic evaluation of the ventricles of apparently healthy cats. *J Vet Cardiol.*, 14(3), 423–430.
- Pierce, K. V., Rush, J. E., Freeman, L. M., Cunningham, S. M., & Yang, V. K. (2017). Association between Survival Time and Changes in NT-proBNP in Cats Treated for Congestive Heart Failure. *J Vet Intern Med*, 31(3), 678–684.
- Raskin, A.M., Hoshijima, M., Swanson, E., McCulloch, A.D., & Omens, J.H. (2009) Hypertrophic gene expression induced by chronic stretch of excised mouse heart muscle. *Mol Cell Biomech*; 6(3), 145–159
- Robaei, D., Koe, L., Bais, R., Gould, I., Stewart, T., & Tofler, G. H. (2011). Effect of NT-proBNP testing on diagnostic certainty in patients admitted to the emergency department with possible heart failure. *Ann Clin Biochem*, 48(3), 212–217.
- Rozanski, E & Rush, J. (2016) Cardiology and Respiratory Medicine – Cardiac Blood Tests in S.E Little; Feline Internal Medicine (Volume 7, pp 363 – 367), St Louis: Elsiver
- Ruiz, M. D., Vessièrès, F., Ragetly, G. R., & Hernandez, J. L. (2018). Characterization of and factors associated with causes of pleural effusion in cats. *J Am Vet Med Assoc.*, 253(2), 181–187.
- Sangster, J. K., Panciera, D. L., Abbott, J. A., Zimmerman, K. C., & Lantis, A. C. (2013). Cardiac Biomarkers in Hyperthyroid Cats. *J Vet Intern Med*, 28(2), 465–472.

- Santhekadur, P. K., Kumar, D. P., Seneshaw, M., Mirshahi, F., & Sanyal, A. J. (2017). The multifaceted role of natriuretic peptides in metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother*, 92, 826–835.
- Santiago, S. L., Freeman, L. M., & Rush, J. E. (2019). Cardiac cachexia in cats with congestive heart failure: Prevalence and clinical, laboratory, and survival findings. *J Vet Intern Med*, 34(1), 35-44
- Sarzani, R., Spannella, F., Giulietti, F., Balialetti, P., Cocci, G., & Bordicchia, M. (2017). Cardiac Natriuretic Peptides, Hypertension and Cardiovascular Risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 24(2), 115–126.
- Schober, K. E., & Chetboul, V. (2015). Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in cats: hemodynamic determinants and pattern recognition. *J Vet Cardiol*, 17, 102–133.
- Schober, K. E., Wetli, E., & Drost, W. T. (2014). Radiographic and echocardiographic assessment of left atrial size in 100 cats with acute left-sided congestive heart failure. *Vet Radiol Ultrasound*, 55(4), 359–367.
- Schober, K.E. (2005). Biochemical markers of cardiovascular disease. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (pp. 940-947). 6th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Schober, K.E., Maerz, I., Ludewig, E., & Stern, J. (2007) Diagnostic accuracy of electrocardiography and thoracic radiography in the assessment of left atrial size in cats: comparison with transthoracic 2-dimensional echocardiography. *J Vet Intern Med*, 21(4), 709-718.

- Schultz, H.D., Gardner, D.G., Deschepper, C.F., Coleridge, H.M., & Coleridge, J.C. (1998), Vagal C-fiber blockade abolishes sympathetic inhibition by atrial natriuretic factor. *Am J Physiol*; 255 (2) ,6–13.
- Scotland, R.S., Ahluwalia, A., & Hobbs AJ. (2005) C-type natriuretic peptide in vascular physiology and disease. *Pharmacol Ther* ; 105 (2) : 85–93.
- Sharp, C. R. & Rozanski, E. A. (2013) Physical examination of the respiratory system . *Top Companion Anim Med* 28 (3) , 79 – 85
- Sigrist, N. E., Adamik, K. N., Doherr, M. G., & Spreng, D. E. (2011). Evaluation of respiratory parameters at presentation as clinical indicators of the respiratory localization in dogs and cats with respiratory distress. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*., 21(1), 13–23.
- Silva, A.C., Orbelender, G., Muzzi, R.A.L & Coelho, M.R. (2012). Pulmonary hypertension in dogs and cats: a review. *Revista científica eletrônica de medicina veterinária*, X, 1-13
- Silverstein, D.C (2004). Pleural Space Disease in L.G King; Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats (pp 49 – 52), St. Louis: Saunders
- Singletary, G. E., Rush, J. E., Fox, P. R., Stepien, R. L., & Oyama, M. A. (2012). Effect of NT-pro-BNP Assay on Accuracy and Confidence of General Practitioners in Diagnosing Heart Failure or Respiratory Disease in Cats with Respiratory Signs. *J Vet Intern Med*, 26(3):542-6

- Sleeper, M. M., Roland, R., & Drobatz, K. J. (2013). Use of the vertebral heart scale for differentiation of cardiac and noncardiac causes of respiratory distress in cats: 67 cases (2002–2003, *J Am Vet Med Assoc*, 242(3), 366–371.
- Smith, K.F., Quinn, R.L & Rahilly, L.J. (2015) Biomarkers for differentiation of causes of respiratory distress in dogs and cats: Part 2.lower airway, tromboembolic, and inflamntory diseases. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 25(3), 330-348.
- Smith, S. & Dukes-McEwan, J. (2012) Clinical signs and left atrial size in cats with cardiovascular disease in general practice . *J Small Anim Pract*, 53 (1), 27 – 33.
- Solter. P.F., Oyama, M.A., Machen, M.C., Trafny , F.J. & Sisson, D.D. (2015) Detection by ELISA of C-terminal proBNP in plasma from cats with cardiomyopathy. *Vet J*, 206 (2), 213-217
- Sudoh, T., Minamino, N., Kangawa, K., & Matsuo, H. (1988) Brain natriuretic peptide-32: N-terminal six amino acid extended form of brain natriuretic peptide identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun*;155(2), 726–732.
- Suga, S., Itoh, H., Komatsu, Y., Ogawa, Y., Hama, N., Yoshimasa, T., Nakao, K., *et al.* (1993). Cytokine-induced C-type natriuretic peptide (CNP) secretion from vascular endothelial cells—evidence for CNP as a novel autocrine/paracrine regulator from endothelial cells. *Endocrinology*; 133 (6), 3038–3041.
- Sumner, C., & Rozanski, E. (2013). Management of Respiratory Emergencies in Small Animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, 43(4), 799–815.

- Swift, S., Dukes-McEwan, J., Fonfara, S., Loureiro, J. F., & Burrow, R. (2009). Aetiology and outcome in 90 cats presenting with dyspnoea in a referral population. *Journal of Small Animal Practice*, 50(9), 466–473.
- Thomas, C.J., & Woods, R.L. (2003) Haemodynamic action of B-type natriuretic peptide substantially outlasts its plasma half-life in conscious dogs. *Clin Exp Pharmacol Physiol*; 30 (5-6), 369–375.
- Tota, B., Cerra, M.C., & Gattuso, A. (2010). Catecholamines, cardiac natriuretic peptides and chromogranin A: evolution and physiopathology of a “whip-brake” system of the endocrine heart. *J Exp Bio*, 213 (18), 3081–3103.
- Trehou-Sechi, E., Tissier, R., Gouni, V., Misbach, C., Petit, A. M. P., Balouka, D., Sampedrano, C.M., *et al.* (2012). Comparative Echocardiographic and Clinical Features of Hypertrophic Cardiomyopathy in 5 Breeds of Cats: A Retrospective Analysis of 344 Cases (2001-2011). *J Vet Intern Med*, 26(3), 532–541.
- Troughton, R.W., Frampton, C.M., Brunner-La Rocca, H.P., Pfisterer, M., Eurlings, L.W., Erntell, H., Persson, H., *et al*, (2014) Effect of B-type natriuretic peptide guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: An individual patient meta-analysis. *Eur Heart J*; 35 (23), 1559–1567
- Trzil, J. E., & Reiner, C. R. (2014). Update on Feline Asthma. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, 44(1), 91–105

- Tsukamoto, O., Fujita, M., Kato, M., Yamazaki, S., Asano, Y., Ogai, A., Okazaki, H., *et al.*, (2009) Natriuretic peptides enhance the production of adiponectin in human adipocytes and in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*; 53(22), 2070–2077.
- Vanderheyden, M., Bartunek, J. & Goethals, M. (2004) Brain and other natriuretic peptides: Molecular aspects. *Eur. J. Heart Fail.*, 6 (3) 261-268
- Visser, L. C., Sloan, C. Q., & Stern, J. A. (2017). Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Size and Function in Cats With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Vet Intern Med*, 31(3), 668–677
- Voelkel, N.F & Tuder, R.M. (1995) Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*: 2129-38
- Volpe, M. (2014). Natriuretic peptides and cardio-renal disease. *Int J Cardiol.*, 176(3), 630–639
- Volpe, M., Carnovali, M., & Mastromarino, V.(2016) The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci (Lond)* ;130(2) ,57–7
- Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, Melniker L, *et al.*, (2012). International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound, *Intensive Care Med* 38(4), 577-591.

- Ward, J. L., Lisciandro, G. R., Ware, W. A., Viall, A. K., Aona, B. D., Kurtz, K. A., Yamir, R., *et al.*, (2018). Evaluation of point-of-care thoracic ultrasound and NT-proBNP for the diagnosis of congestive heart failure in cats with respiratory distress. *J Vet Intern Med.* 32(5), 1530–1540.
- Wolf, J., Gerlach, N., Weber, K., Klima, A., & Wess, G. (2012) Lowered N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in response to treatment predict survival in dogs with symptomatic mitral valve disease. *J Vet Cardiol* ;14:399–408.
- Wurtinger, G., Henrich, E., Hildebrandt, N., Wiedemann, N., Schneider, M., & Hassdenteufel, E. (2017). Assessment of a bedside test for N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) to differentiate cardiac from non-cardiac causes of pleural effusion in cats. *BMC Vet Res*, 13(1), 394
- Yamahara, K., Itoh, H., Chun, T.H., Ogawa, Y., Yamashita, J., Sawada, N., Fukunaga, Y., *et al.*, (2003) Significance and therapeutic potential of the natriuretic peptides/cGMP/cGMP-dependent protein kinase pathway in vascular regeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* ;100 (6), 3404–3409.
- Yancy, C.W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D.E Jr., Drazner, M.H., Fonarow, G.C., *et al.*, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*; 62(16), 147– 23.
- Zeidel, M. L. (1995). Regulation of collecting duct Na⁺ reabsorption by ANP 31-67. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 22(2), 121–124

Apêndices

Apêndice 1 – Características dos vários tipos de efusão pleural e os respetivos diagnósticos diferenciais (adaptado de Johnson & Gretchen, 2016 e Ruiz et al., 2018)

Classificação	Proteína Total (g/dl)	Contagem de células nucleadas (células / μ)	Tipo Celular predominante	Diagnósticos Diferenciais
Transudado	< 2,5	<1000	- Células mesoteliais - Fagócitos mononucleares	-Insuficiência cardíaca congestiva -Estado de baixa pressão oncótica -Excesso de volume intravascular
Transudado modificado	2,5 a 3,5	500 a 10000	-Células Mononucleares -Células neoplásicas (neoplasia)	-Insuficiência cardíaca congestiva - Neoplasia - Quilotoráx
Exsudado	>3,5	> 5000	-Neutrófilos degenerados (piotoráx) -Neutrófilos não degenerados - Células Neoplásicas (neoplasia) - Linfócitos (Quilotoráx)	- Peritonite Infeciosa Felina (PIF) - Neoplasia - Quilotoráx - Pioráx
Classificação	Proteína Total (g/dl)	Contagem de células nucleadas (células / μ)	Tipo Celular predominante	Diagnósticos Diferenciais
Transudado	< 2,5	<1000	- Células mesoteliais - Fagócitos mononucleares	-Insuficiência cardíaca congestiva -Estado de baixa pressão oncótica -Excesso de volume intravascular
Transudado modificado	2,5 a 3,5	500 a 10000	-Células Mononucleares -Células neoplásicas (neoplasia)	-Insuficiência cardíaca congestiva - Neoplasia - Quilotoráx
Exsudado	>3,5	> 5000	-Neutrófilos degenerados (piotoráx) -Neutrófilos não degenerados - Células Neoplásicas (neoplasia) - Linfócitos (Quilotoráx)	- Peritonite Infeciosa Felina (PIF) - Neoplasia - Quilotoráx - Pioráx

Apêndice 2 – Formulário utilizado neste estudo para recolha de dados



**“ Utilidade do uso do Snap-test NT-proBNP felinos:
Diferenciação dos pacientes cardíacos e não cardíacos”**

História Geral

Nome Proprietário: _____ Data: __/__/__

Paciente: _____ Espécie: _____ Raça: _____ DN: __/__/__ Sexo: M I M C F I F E

Peso: __ Kg Pelagem: _____ Sinais Clínicos _____

Duração e evolução das alterações assinaladas:

Modo de vida: _____

Área onde vive o paciente: _____

Existem outros animais em casa: _____

Vacinações/Desparasitações: _____

Dieta: _____

Passado médico e cirúrgico: _____

Data das últimas vacinas: _____

O paciente já foi tratado para este problema: _____

Análises anteriores: _____

Medicação atual: _____

Apetite: _____

Consumo de água: _____

Fezes/Urina: _____

Tolerância ao exercício / grau de actividade: _____

Tosse: _____

Outros dados relevantes: _____

Exame Físico

Exame distância:

Condição corporal:

Comportamento:

Tosse:

Corrimento nasal:

Locomoção:

Exame Oftalmológico:

Mucosas:

TRC:

Linfonodos:

Hidratação:

Condição corporal (1-5):

Exame respiratório

: Frequência: _____

Tipo: _____

Ritmo: _____

Profundidade: _____

Outras informações:

Exame Cardiovascular

:

Auscultação cardíaca (descrição do sopro se existente):

Frequência cardíaca: _____

Pulso(Ritmo/Amplitude/Simetria): _____

Outras informações: _____

Exames Complementares

Hemograma: _____

Bioquímicas: _____

Snap-test NT-proBNP _____

Raio-X Torácico (se possível por favor anexar):

Ecocardiografia (se possível por favor anexar relatório):

ECG (se possível por favor anexar) :

Pressão arterial: _____

Lista de Problemas: _____

Lista de Diagnósticos Diferenciais

Diagnóstico: _____

Tratamento: _____

Plano Futuro

(Se for possível anexar todo o historial do paciente e os resultados dos exames feitos)

CrITÉRIOS de exclusão

- Doença renal crónica,
- Anemia,
- Hipertiroidismo,
- Hipertensão sistémica,
- Hipertensão Pulmonar
- Gatos politraumatizados,
- Gatos com agravamento de doença previamente diagnosticada,
- Detecção ao exame físico de doença das vias aéreas superiores

Apêndice 3 – Resultado da análise à tiroxina total felina (TT4) feita nos laboratórios INNO num elemento do estudo

1 / 1

FICHA DE RESULTADOS

Clinica: Dr. João Rodrigues dos Santos

Médico:

Animal: ZASHA

Espécie: Felina

Sexo: M

Raça: Persa

Idade: 14 A

Tutor: Patricia Nunes

inno
laboratório veterinário

Serviços Especializados em Veterinária, Lda
Rua Lúcio de Sousa, 87-15, 5.º andar
4700-511 Braga

CE: 253 054 820 – www.inno.pt
tax: 253 291 113 – geral@inno.pt
fax: 253 054 820

NID: 318820

Nord / N° Tubo: 313214 / EJS104

Data: 04-11-2019

Microchip:

Endocrinologia

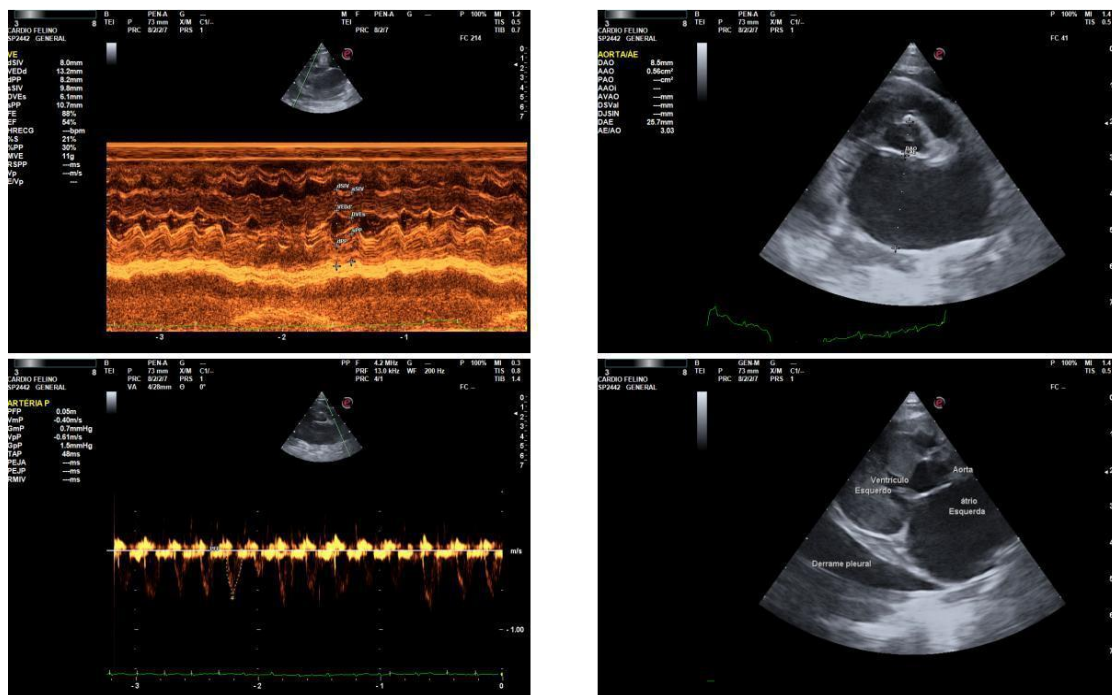
Análises	Resultados / Unidades	Val. Referência	Resultados Anteriores
T4 Total	1.15 ug/dL	0.8 - 4.0	
Quimoluminiscência			

Masdata Informática, Lda.

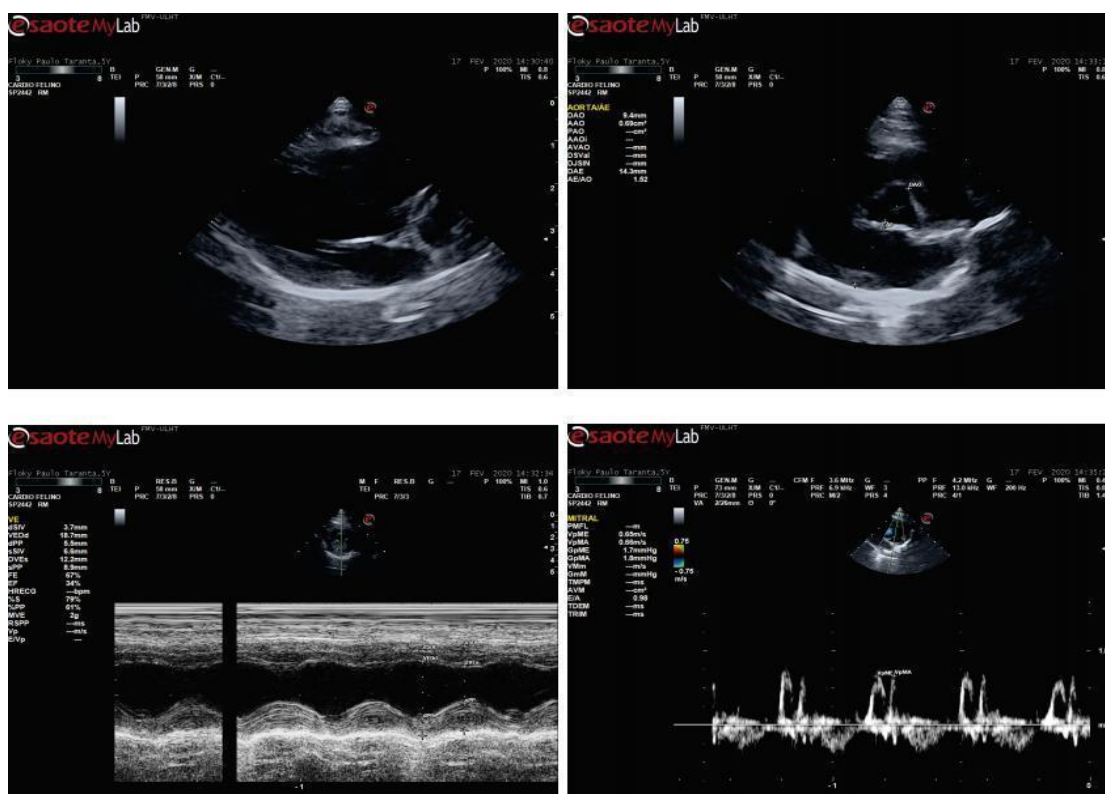
Com os melhores cumprimentos,


Rui Gomes, Dr.
Médico Veterinário
Lusobranco Laboratório Veterinário

Apendice 4 – Imagens ecocardiográficas de um gato do Grupo I – C



Apêndice 5 – Imagens ecocardiográficas de um gato do grupo II – NC



Apêndice 7– Estatística descritiva dos parâmetros obtidos no exame físico e nos exames complementares no grupo I – C e no grupo II – NC

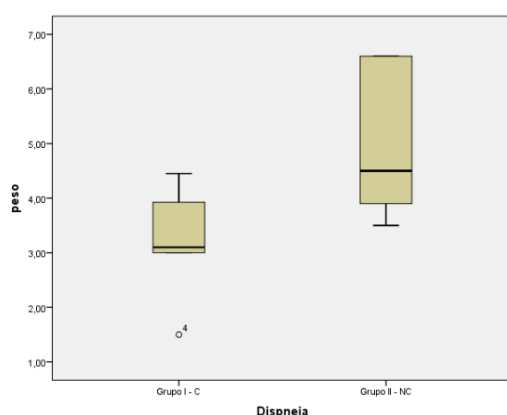
- Estatística Descritiva: Medidas de Localização, Dispersão, assimetria e curtose

Variável	Dispneia	Média	Erro Padrão Média	Mínimo	Máximo	Desvio Padrão	Mediana	Assimetria	Curtose
idade		*	*	*	*	*	*	*	*
	Cardíaca	7,00	1,80	1,00	14,00	4,76	9,00	0,039	-1,298
	Não Cardíaco	6,600	0,748	5,00	8,00	1,673	7,000	-0,541	0,913
peso		*	*	*	*	*	*	*	*
	Cardíaca	3,271	0,381	1,50	4,45	1,009	3,100	-0,529	0,794
	Não Cardíaco	5,020	0,664	3,50	6,60	1,486	4,500	0,360	-3,009
ureia		*	*	*	*	*	*	*	*
	Cardíaca	35,80	3,50	22,3	47,9	9,25	33,00	-0,032	-1,236
	Não Cardíaco	23,48	4,75	14,3	41,00	10,63	18,20	1,499	2,077
creatinina		*	*	*	*	*	*	*	*
	Cardíaca	1,2871	0,0753	0,98	1,52	0,1992	1,3000	-0,351	-1,095
	Não Cardíaco	0,962	0,145	0,52	1,30	0,324	0,940	-0,035	-1,312
tiroxina total		*	*	*	*	*	*	*	*
	Cardíaca	1,727	0,219	1,15	2,84	0,580	1,600	1,344	1,658
	Não Cardíaco	0,998	0,157	0,54	1,30	0,351	1,210	-0,686	-2,604
temperatura		*	*	*	*	*	*	*	*
	Cardíaca	37,429	0,220	36,60	38,20	0,582	37,600	2,646	7,000
	Não Cardíaco	38,640	0,420	37,90	39,90	0,940	38,000	0,758	-2,406
FC		*	*	*	*	*	*	*	*
	Cardíaca	204,57	7,77	180	225	20,57	200,00	-0,124	0,794
	Não Cardíaco	184,80	3,88	182	204	8,67	180,00	2,032	4,151
FR		*	*	*	*	*	*	*	*
	Cardíaca	91,43	8,56	62	124	22,64	84,00	0,281	-1,460
	Não Cardíaco	83,4	13,1	48	120	29,4	89,0	-0,056	-1,703
PAS		*	*	*	*	*	*	*	*
	Cardíaca	128,14	5,93	95	141	15,69	130,00	0,913	0,391
	Não Cardíaco	111,60	4,23	102	126	9,45	110,00	-1,953	4,260
SIVd		3,95	2,92	*	*	4,13	3,95	*	*
	Cardíaca	6,871	0,453	5,2	8,5	1,198	7,300	-0,559	0,794
	Não Cardíaco	5,680	0,616	4,1	8,2	1,377	5,100	0,776	-0,343
DVEd		5,59	3,36	*	*	4,76	5,59	*	*
	Cardíaca	8,957	0,910	9,7	15,3	2,408	8,000	1,165	0,249
	Não Cardíaco	12,960	0,908	6,4	13,2	2,031	13,400	-1,078	2,515
PVEd		*	*	*	*	*	*		
	Cardíaca	6,871	0,421	4,8	7,2	1,115	7,000	-1,016	1,396

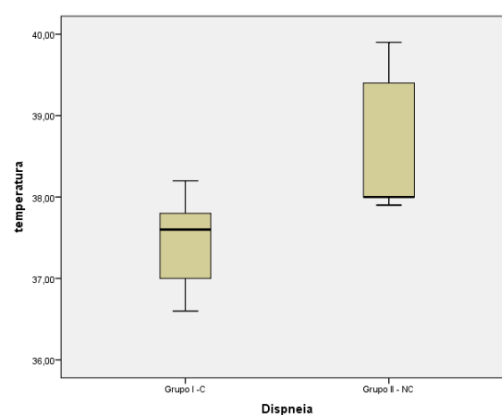
	Não Cardíaco	4,680	0,307	4,0	5,8	0,687	4,400	1,347	2,099
FE%		*	*	*	*	*	*		
	Cardíaca	0,8618	0,0128	82,8	92,63	0,0338	0,8482	-0,032	-1,236\
	Não Cardíaco	0,9080	0,0211	86,0	98,69	0,0471	0,9000	1,500	3,192
Fe %		*	*	*	*	*	*	*	*
	Cardíaca	0,5092	0,0188	45,00	60,26	0,0498	0,5000	1,098	1,488
	Não Cardíaco	0,6000	0,0470	51,49	78,35	0,1051	0,5700	1,956	4,189
Ae/AO		*	*	*	*	*	*		
	Cardíaca	2,241	0,58674	1,34	3,20	0,663	2,24	0,259	-1,765
	Não cardíaco	1,3620	0,07497	1,28	1,46	0,067	1,36	0,195	-0,499

Apêndice 8 - Teste de Grubbs para identificação de *Outlier*

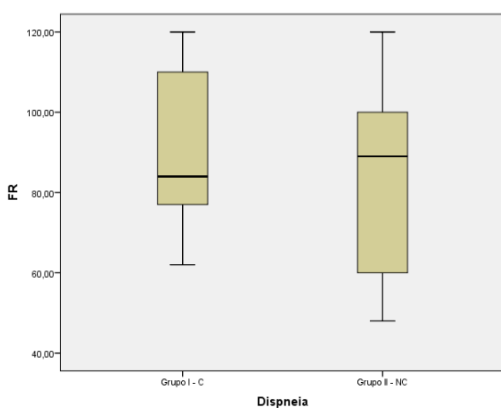
A) Peso



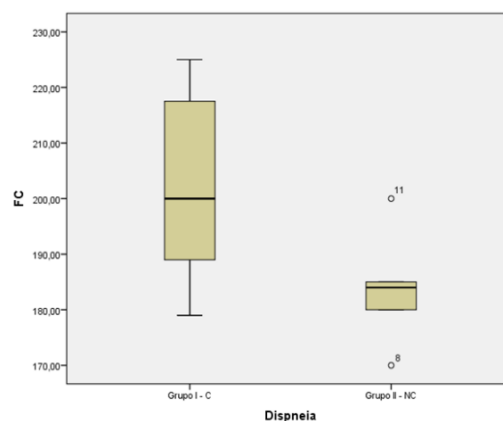
B) Temperatura



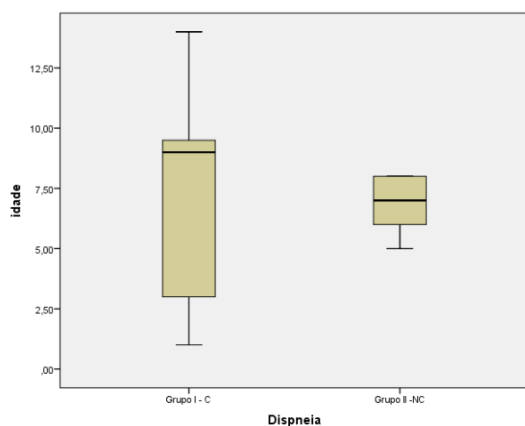
C) Frequência Respiratória



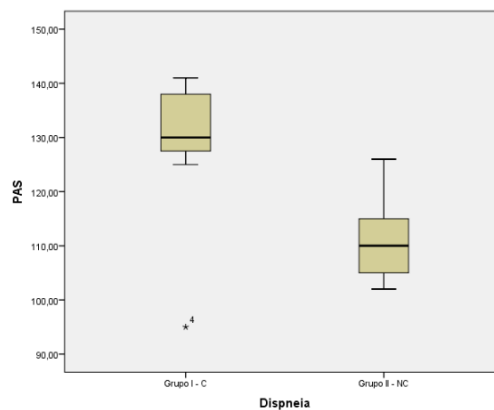
D) Frequência Cardíaca



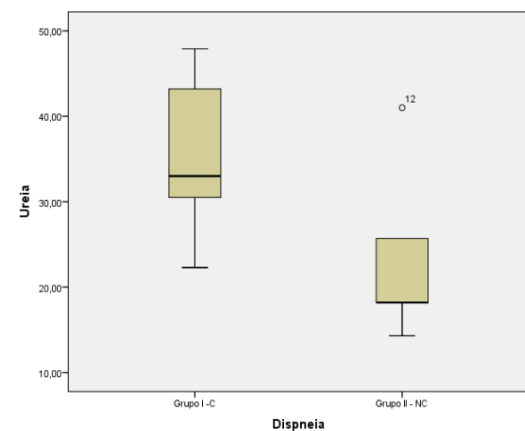
E) PAS



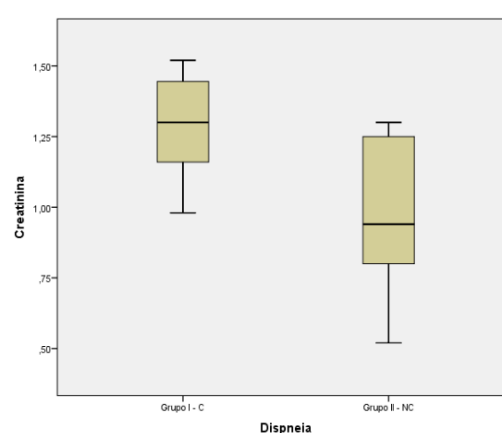
F) Idade



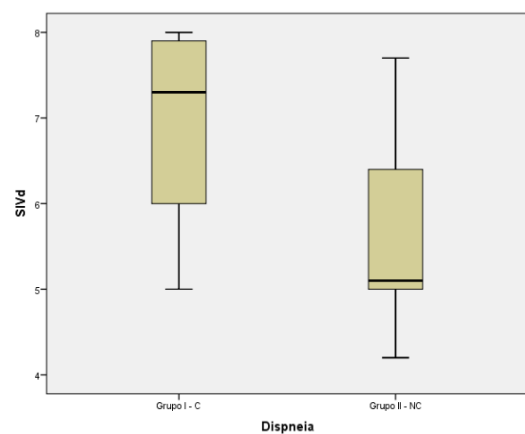
G) Ureia



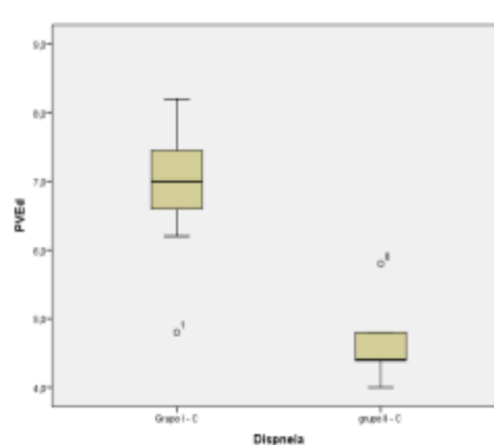
H) Creatinina



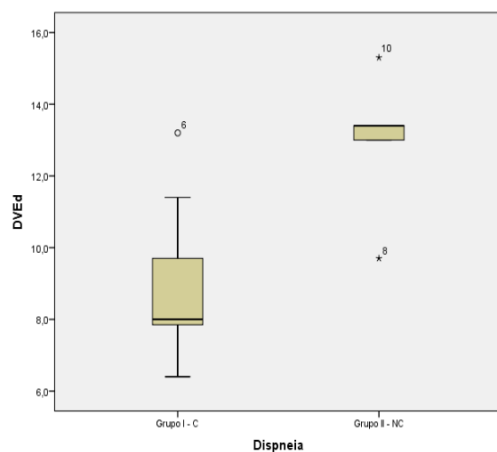
I) SIVd



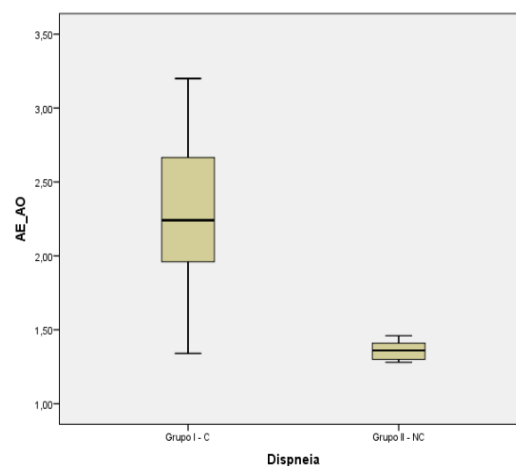
J) PVEd



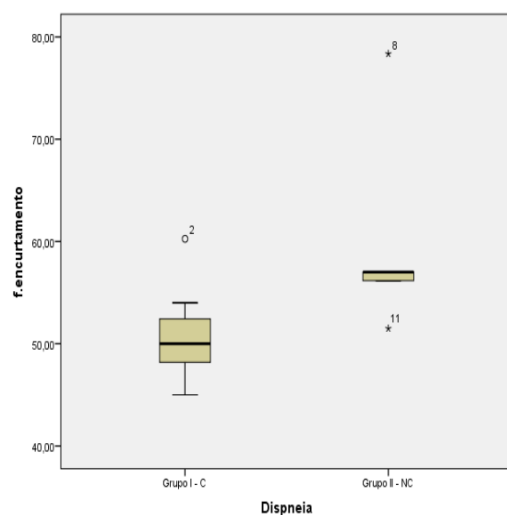
K) DVEd



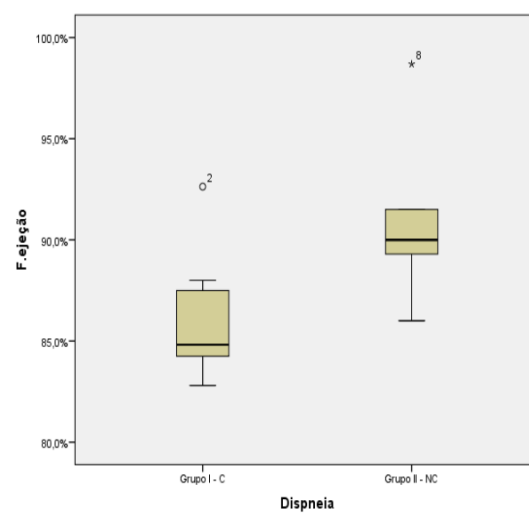
L) Ae/AO



M) Fe%



N) FE%



Apêndice 9 - Teste de Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade da distribuição

	Dispneia	Shapiro-Wilk			Distribuição
		Estatística	Número de elementos	Valor da prova	
peso	Não Cardíaca	,833	5	,147	Normal
	Cardíaca	,892	7	,284	Normal
temperatura	Não Cardíaca	,787	5	,063	Não Normal
	Cardíaca	,456	7	,000	Não Normal
FC	Não Cardíaca	,676	5	,005	Não Normal
	Cardíaca	,820	7	,065	Não Normal
FR	Não Cardíaca	,959	5	,804	Normal
	Cardíaca	,915	7	,435	Normal
PAS	Não Cardíaca	,944	5	,696	Normal
	Cardíaca	,778	7	,025	Não Normal
SIVd	Não Cardíaca	,935	5	,633	Normal
	Cardíaca	,865	7	,167	Normal
idade	Não Cardíaca	,902	5	,421	Normal
	Cardíaca	,927	7	,528	Normal
Ureia	Não Cardíaca	,846	5	,183	Normal
	Cardíaca	,954	7	,766	Normal
Creatinina	Não Cardíaca	,938	5	,650	Normal
	Cardíaca	,955	7	,772	Normal
DVEd	Não Cardíaca	,884	5	,328	Normal
	Cardíaca	,820	7	,064	Não Normal
PVEd	Não Cardíaca	,885	5	,334	Normal
	Cardíaca	,919	7	,463	Normal
Ae/AO	Não Cardíaca	,951	5	,742	Normal
	Cardíaca	,945	7	,685	Normal
FE %	Não Cardíaca	,833	5	,147	Normal
	Cardíaca	,881	7	,231	Normal
Fe%	Não Cardíaca	,738	5	,023	Não Normal
	Cardíaca	,931	7	,563	Normal

Apêndice 10 – Teste de Levene para avaliar a homogeneidade entre duas variâncias

Teste de Homogeneidade de Variâncias					
	Estatística de Levene	df1	df2	Sig.	Variância entre os dois grupos
peso	2,617	1	10	,137	Igual
temperatura	3,920	1	10	,076	Igual
FC	7,510	1	10	,021	Diferente
FR	,509	1	10	,492	Igual
PAS	,371	1	10	,556	Igual
idade	10,064	1	10	,010	Diferente
Ureia	,005	1	10	,943	Igual
Creatinina	1,442	1	10	,257	Igual
DVEd	,622	1	10	,449	Igual
PVEd	,633	1	10	,445	Igual
SIVd	,043	1	10	,840	Igual
Ae/ AO	5,402	1	10	,042	Diferente
FE%	,151	1	10	,705	Igual
Fe%	1,799	1	10	,210	Igual

Apêndice 11 – Estatística inferencial - Teste U de Mann – Whitney para cruzamento das variáveis quantitativas sem distribuição normal

Estatísticas de teste ^a					
	temperatura	FC	PAS	DVEd	Fe%
U de Mann-Whitney	5,000	8,500	6,000	3,000	5,000
Z	-2,052	-1,530	-1,871	-2,363	-2,034
Significância Sig. (2 extremidades)	,040	,126	,061	,018	,042

Apêndice 12 – Estatística inferencial - Teste *T de student* para cruzamento das variáveis quantitativas com distribuição normal

Teste <i>T de student</i> para 2 amostras independentes				
		teste-t para Igualdade de Médias		
		t	df	Sig. (2 extremidades)
peso	Variâncias iguais assumidas	-2,443	10	,035
	Variâncias iguais não assumidas	-2,283	6,593	,059
FR	Variâncias iguais assumidas	,537	10	,603
	Variâncias iguais não assumidas	,512	7,249	,624
idade	Variâncias iguais assumidas	,090	10	,930
	Variâncias iguais não assumidas	,106	7,207	,919
Ureia	Variâncias iguais assumidas	2,141	10	,058
	Variâncias iguais não assumidas	2,087	7,951	,071
Creatinina	Variâncias iguais assumidas	2,166	10	,056
	Variâncias iguais não assumidas	1,992	6,156	,092
SIVd	Variâncias iguais assumidas	1,599	10	,141
	Variâncias iguais não assumidas	1,558	7,946	,158
PVEd	Variâncias iguais assumidas	3,872	10	,003
	Variâncias iguais não assumidas	4,203	9,885	,002
Ae/AO	Variâncias iguais assumidas	3,155	10	,010
	Variâncias iguais não assumidas	3,768	6,225	,009
F.ejeção	Variâncias iguais assumidas	-1,990	10	,075
	Variâncias iguais não assumidas	-1,875	6,856	,104

Apêndice 13 – Estatística inferencial - Teste Exato de Fisher para duas proporções

A) Raça

Testes qui-quadrado						
	Valor	df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)	Probabilidade de ponto
Qui-quadrado de Pearson	4,286 ^a	1	,038	,081	,071	
Correção de continuidade ^b	2,100	1	,147			
Razão de verossimilhança	5,716	1	,017	,081	,071	
Teste Exato de Fisher				,081	,071	
Associação Linear por Linear	3,929 ^c	1	,047	,081	,071	,071
N de Casos Válidos	12					

a. 4 células (100,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 1,67.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

c. A estatística padronizada é -1,982.

B) Género

Testes qui-quadrado						
	Valor	df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)	Probabilidade de ponto
Qui-quadrado de Pearson	,343 ^a	1	,558	1,000	,500	
Correção de continuidade ^b	,000	1	1,000			
Razão de verossimilhança	,345	1	,557	1,000	,500	
Teste Exato de Fisher				1,000	,500	
Associação Linear por Linear	,314 ^c	1	,575	1,000	,500	,379
N de Casos Válidos	12					

a. 4 células (100,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 2,50.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

c. A estatística padronizada é -,561.

C) Mucosas com coloração alterada

Testes qui-quadrado

	Valor	df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)	Probabilidade de ponto
Qui-quadrado de Pearson	1,714 ^a	1	,190	,470	,318	
Correção de continuidade ^b	,274	1	,600			
Razão de verossimilhança	2,438	1	,118	,470	,318	
Teste Exato de Fisher				,470	,318	
Associação Linear por Linear	1,571 ^c	1	,210	,470	,318	,318
N de Casos Válidos	12					

a. 3 células (75,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,83.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

c. A estatística padronizada é -1,254.

D) Sopro Cardíaco

Testes qui-quadrado

	Valor	df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)	Probabilidade de ponto
Qui-quadrado de Pearson	2,857 ^a	1	,091	,205	,159	
Correção de continuidade ^b	1,029	1	,310			
Razão de verossimilhança	3,935	1	,047	,205	,159	
Teste Exato de Fisher				,205	,159	
Associação Linear por Linear	2,619 ^c	1	,106	,205	,159	,159
N de Casos Válidos	12					

a. 3 células (75,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 1,25.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

c. A estatística padronizada é -1,618.

E) Ritmo de Galope

Testes qui-quadrado

	Valor	df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)	Probabilidade de ponto
Qui-quadrado de Pearson	1,714 ^a	1	,190	,470	,318	
Correção de continuidade ^b	,274	1	,600			
Razão de verossimilhança	2,438	1	,118	,470	,318	
Teste Exato de Fisher				,470	,318	
Associação Linear por Linear	1,571 ^c	1	,210	,470	,318	,318
N de Casos Válidos	12					

a. 3 células (75,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,83.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

c. A estatística padronizada é -1,254.

F) Efusão Pleural

Testes qui-quadrado

	Valor	df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)	Probabilidade de ponto
Qui-quadrado de Pearson	,010 ^a	1	,921	1,000	,689	
Correção de continuidade ^b	,000	1	1,000			
Razão de verossimilhança	,010	1	,921	1,000	,689	
Teste Exato de Fisher				1,000	,689	
Associação Linear por Linear	,009 ^c	1	,925	1,000	,689	,442
N de Casos Válidos	12					

a. 4 células (100,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 2,08.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

c. A estatística padronizada é ,095.

G) Dilatação atrial esquerda – Ecocardiografia (Variável qualitativa)

Testes qui-quadrado

	Valor	df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)	Probabilidade de ponto
Qui-quadrado de Pearson	8,571 ^a	1	,003	,015	,008	
Correção de continuidade ^b	5,486	1	,019			
Razão de verossimilhança	10,894	1	,001	,015	,008	
Teste Exato de Fisher				,015	,008	
Associação Linear por Linear	7,857 ^c	1	,005	,015	,008	,008
N de Casos Válidos	12					

a. 4 células (100,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 2,50.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

c. A estatística padronizada é -2,803.

H) Efusão Pericárdia

Testes qui-quadrado

	Valor	df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)	Probabilidade de ponto
Qui-quadrado de Pearson	,779 ^a	1	,377	1,000	,583	
Correção de continuidade ^b	,000	1	1,000			
Razão de verossimilhança	1,142	1	,285	1,000	,583	
Teste Exato de Fisher				1,000	,583	
Associação Linear por Linear	,714 ^c	1	,398	1,000	,583	,583
N de Casos Válidos	12					

a. 3 células (75,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,42.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

c. A estatística padronizada é -,845.

