

ANDRÉ DE SOUSA SANTOS

**ATIVAÇÃO DO SISTEMA RENINA-
ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA EM CÃES
ASSINTOMÁTICOS COM DOENÇA
MIXOMATOSA VALVULAR MITRAL**

Orientador: Doutor Luís Lima Lobo

Co-orientador: Prof. Dr. Pedro Morais de Almeida

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

LISBOA

2012



UNIVERSIDADE LUSÓFONA
I Faculdade de Medicina Veterinária

ANDRÉ DE SOUSA SANTOS

**ATIVAÇÃO DO SISTEMA RENINA-
ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA EM CÃES
ASSINTOMÁTICOS COM DOENÇA
MIXOMATOSA VALVULAR MITRAL**

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

Orientador: Doutor Luís Lima Lobo

Co-Orientador: Prof. Dr. Pedro Morais de Almeida

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

LISBOA

2012

Nenhuma tarefa, executada corretamente, é realmente particular. É parte do trabalho do mundo. (Woodrow Wilson)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, pelo esforço incalculável e dedicação incansável que me proporcionaram durante todos estes anos. Sempre foram uma fonte de inspiração e exemplo, pelo que lhes estou totalmente grato. Sempre manifestaram a sua compreensão e apoio incondicional em todas as etapas da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos aqueles que me apoiaram durante estes anos de estudo. Agradeço a todos os professores, a todos os amigos e à minha família que sempre estiveram ao meu lado e me ajudaram a ultrapassar dificuldades.

Um forte e especial agradecimento ao meu Orientador, Dr. Luís Lima Lobo, por sempre ter disponibilizado a sua paciência e empenho na realização deste trabalho, para além da sua partilha de conhecimentos e constante boa disposição que o caracteriza.

Agradeço ao meu Coorientador, Dr. Pedro Morais de Almeida pela sua simpatia, partilha de conhecimentos e por sempre me ter ajudado a encontrar o caminho, tanto na realização deste trabalho como nos anos mais cruciais da minha vida estudantil.

Agradeço ao Prof. Mauro Bragança por toda a sua disponibilidade, dedicação e apoio na parte estatística desta dissertação.

Agradeço a todos os Médicos, Auxiliares e Enfermeiros do Hospital Veterinário do Porto, em especial ao Dr. Mário Santos, Dra. Odete Vaz, Dr. Lénio Ribeiro e à Natividade, que para além da sua boa disposição diária, sempre se mostraram disponíveis na ajuda da realização desta dissertação.

Agradeço à FMV-ULHT (Faculdade de Medicina Veterinária - Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias) e aos seus Professores, que sempre me incentivaram a querer aprender mais e melhor.

Agradeço aos meus bons fiéis amigos Gonçalo e Daniel, pelo bom desencaminhamento que me fizeram ao longo destes anos, e que me possibilitaram manter um equilíbrio entre a minha vida profissional e social.

Agradeço à Mafalda, companheira de curso que sempre me ajudou ao longo destes anos.

Agradeço à Bárbara, que sempre me apoiou nos bons e menos bons momentos e que sempre manteve acesa a minha curiosidade científica, ao qual lhe devo um forte agradecimento e simpatia.

Um Grande Obrigado

RESUMO

As doenças cardíacas são um achado frequente na prática clínica. Saber se pacientes assintomáticos com doença mixomatosa da válvula mitral necessitam ou não de medicação numa fase inicial da doença não é tarefa fácil.

A ativação neuro-hormonal, apesar de ter um efeito benéfico compensatório a curto prazo, torna-se deletéria a longo prazo, sendo que para isso é necessária intervenção farmacológica para inibir a sua atividade

O SRAA (sistema renina angiotensina aldosterona) tem importantes mecanismos patofisiológicos implicados no desenvolvimento da insuficiência cardíaca congestiva e tem como produto final a aldosterona, que contribui para a remodelagem cardíaca.

Neste trabalho verifiquei a inexistência de uma diferença significativa de valores de aldosterona sérica de cães assintomáticos com Doença Mixomatosa Valvular Mitral (estadio B2 da classificação ACVIM) e os valores do intervalo de referência desta hormona. Concluí também não haver relação entre a idade, ureia, creatinina, rácio Proteína-Creatinina, Pressões arteriais sistólica, média e diastólica, frequência de pulso, parâmetros de remodelagem cardíaca e padrão do fluxo transmitral com os valores da aldosterona medidos.

É através da evidência destes achados que sugiro a não instituição de um IECA neste tipo de pacientes. O uso precoce de IECA pode não só não trazer vantagens terapêuticas nesta fase da doença como também vai promover o aparecimento precoce de fenómenos de “escape da aldosterona”.

Palavras-Chave: Cães assintomáticos, Doença Mixomatosa Valvular Mitral, aldosterona, remodelagem cardíaca, “escape da aldosterona”

ABSTRACT

Heart disease is a common finding in clinical practice. Whether asymptomatic patients with myxomatous mitral valve disease need medication at an early stage of disease is no easy task.

The neurohormonal activation, despite having a beneficial compensatory effect in a short term, it becomes deleterious in a long term and pharmacological intervention with ACE inhibitor is required to inhibit its activity.

The RAAS (renin-angiotensin-aldosterone system) has important pathophysiological mechanisms involved in the development of congestive heart failure and aldosterone is its final product, leading to cardiac remodeling.

In this work I checked the absence of a significant difference in the values of serum aldosterone in dogs with asymptomatic mitral valve regurgitation (stage B2 in ACVIM classification) and the reference values of this hormone. I also find no relationship between age, urea, creatinine, protein-creatinine ratio, systolic, mean and diastolic pressure, pulse rate, cardiac remodeling parameters and transmitral flow pattern with the measured aldosterone values.

It is through these findings that I do not suggest the imposition of an ACEI in such patients. Early use ACE inhibitors may not only don't bring therapeutic benefits at this stage of disease but also will promote the early onset of the phenomena of "aldosterone escape".

Keywords: Asymptomatic dogs, myxomatous mitral valve disease, aldosterone, cardiac remodeling, "aldosterone escape".

ÍNDICE DE ABREVIATURAS E DE SÍMBOLOS

α – Alfa

β – Beta

ACVIM – *American College of Veterinary Internal Medicine*

ADH – Hormona Antidiurética

AE – Átrio Esquerdo

Ao - Aorta

BNZ – Benazepril

BUN - Ureia

CAGE - *Chymostatin-sensitive Angiotensin II-Generating Enzyme*

CKCS – *Cavalier King Charles Spaniels*

Crea - Creatinina

DC – Débito Cardíaco

DMVM – Doença Mixomatosa Valvular Mitral

DNA – Deoxyribonucleic Acid

E/A – Rácio da onda E pela onda A do fluxo transmitral

ECA – Enzima Conversora de Angiotensina

ECG - Eletrocardiograma

EDVI - *End diastolic Volume Index*

EPSS - Distância do Ponto E ao Septo

ESVI – *End systolic Volume Index*

ET – Endotelina

FC – Frequência Cardíaca

FE – Fração de Ejeção

FNT – Fator de Necrose Tumoral

FR – Frequência Respiratória

FS – Fração de Encurtamento

IC95 – Intervalo de Confiança a 95%

IECA – Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina

ISACHC – *International Small Animal Cardiac Health Council*

kg – Quilograma

m/s – Metros por segundo

m² – Metro quadrado

mg – Miligrama

ml – Mililitro

mmHg – milímetros de Mercúrio

NADPH-d - *Nicotinamide-Adenine Dinucleotide Phosphate Diaphorase*

NYHA – New York Heart Association

PIIINP - Péptido Aminoterminal Procolagénico III

PAM – Pressão Arterial Média

PD – Pressão Diastólica

PNA – Péptido Natriurético Atrial

PNC – Péptido Natriurético Cerebral

PS – Pressão Sistólica

pg – picograma

Prot - Proteína

Rácio AE/Ao – Rácio Átrio Esquerdo pela Aorta

Rácio Prot/Crea – Rácio Proteína pela Creatinina

RIA - Radioimunoensaio

rho – Coeficiente de Correlação de *Spearman*

SA – Nó Sinusal

SNS – Sistema Nervoso Simpático

SRAA – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

VBPS – *Veterinary Blood Pressure Society*

VE – Ventrículo Esquerdo

VHS – *Vertebral Heart Score*

ÍNDICE GERAL

PÁGINAS

1. INTRODUÇÃO GERAL

1.1 O SISTEMA CARDIOVASCULAR	13
1.2 FISIOPATOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E MECANISMOS DE ATIVAÇÃO NEURO-HORMONAL	14
1.2.1 Remodelagem Cardíaca na Doença Mixomatosa Valvular Mitral	14
1.2.2 Mecanismos Neuro-Hormonais	17
1.2.2.1 O Sistema Renina-Angiotensina- Aldosterona (SRAA)	20
1.3 DOENÇA MIXOMATOSA DA VÁLVULA MITRAL	24
1.3.1 Epidemiologia	24
1.3.2 Etiopatogenia	25
1.3.3 Diagnóstico	28
1.3.3.1 Quadro Clínico	28
1.3.3.2 Exames Complementares	32
1.3.3.2.1 Radiologia	32
1.3.3.2.2 Electrocardiografia	34
1.3.3.2.3 Ecocardiografia	35

1.4	O SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO ACVIM	39
1.5	O TRATAMENTO E O <i>CONSENSUS</i> DE 2009	41
2.	OBJETIVOS	47
3.	MATERIAL E MÉTODOS	48
4.	RESULTADOS	50
4.1	PARÂMETROS BIOQUÍMICOS	50
4.2	PRESSÕES ARTERIAIS E FREQUÊNCIA CARDÍACA	50
4.3	PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS E REMODELAGEM CARDÍACA	51
4.4	ALDOSTERONA	52
4.5	ASSOCIAÇÃO ESTATÍSTICA ENTRE AS VARIÁVEIS	52
5.	DISCUSSÃO DE RESULTADOS	58
6.	CONCLUSÃO	63
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
8.	ANEXOS	I

ÍNDICE DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

Índice de Figuras

Páginas

Figura 1: Insuficiência cardíaca: resposta a lesões	19
Figura 2: O Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona	23
Figura 3: Classificação dos sopros e sua graduação	31
Figura 4: Radiografia torácica na posição Vento-dorsal	33
Figura 5: Radiografia torácica na posição Latero-lateral	33
Figura 6: ECG com prolongamento da onda P	35
Figura 7: ECG com aumento do intervalo QRS em amplitude e duração	35
Figura 8: Ecocardiografia: Dilatação átrio esquerdo (<i>Rácio AE/Ao</i>)	38
Figura 9: Ecocardiografia: Regurgitação valvular mitral (<i>Doppler a Cores</i>)	38
Figura 10: Ecocardiografia: Fluxo mitral restritivo (<i>Doppler Espectral</i>)	38
Figura 11: Ecocardiografia: Hipertensão Pulmonar (<i>Doppler Espectral</i>)	38
Figura 12: Valores ecocardiográficos em cães dos 0,4 aos 11,3 Kg	I
Figura 13: Valores ecocardiográficos em cães dos 11,8 aos 22,7Kg	I
Figura 14: Valores ecocardiográficos em cães dos 23,1 aos 34Kg	II
Figura 15: Valores ecocardiográficos em cães	II
Figura 16: Valores ecocardiográficos em cães	III

Índice de Quadros

Páginas

Quadro 1: Categorização da hipertensão	20
Quadro 2: Diferenciação de doença cardíaca de doença respiratória com base na sintomatologia clínica	30
Quadro 3: Achados ecocardiográficos na DMVM referentes à ecocardiografia a 2-D e Modo-M	39
Quadro 4: Sistema de classificação ACVIM	40

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Índice de Gráficos	Páginas
Gráfico 1: Correlação entre a idade e os valores séricos de Aldosterona	52
Gráfico 2: Correlação entre a ureia e os valores séricos de Aldosterona	53
Gráfico 3: Correlação entre a creatinina e os valores séricos de Aldosterona	53
Gráfico 4: Correlação entre o rácio Prot/Crea e os valores séricos de Aldosterona	53
Gráfico 5: Correlação entre a PS e os valores séricos de Aldosterona	54
Gráfico 6: Correlação entre a PAM e os valores séricos de Aldosterona	54
Gráfico 7: Correlação entre a PD e os valores séricos de Aldosterona	54
Gráfico 8: Correlação entre a Frequência do pulso e os valores séricos de Aldosterona	54
Gráfico 9: Correlação entre o rácio AE/Ao e os valores séricos de Aldosterona	54
Gráfico 10: Correlação entre o aumento da parede livre ventricular em sístole e os valores séricos de Aldosterona	55
Gráfico 11: Correlação entre o aumento da parede livre ventricular em diástole e os valores séricos de Aldosterona	55
Gráfico 12: Correlação entre a fração de ejeção e os valores séricos de Aldosterona	56
Gráfico 13: Correlação entre a fração de encurtamento e os valores séricos de Aldosterona	56
Gráfico 14: Correlação entre o ESVI e os valores séricos de Aldosterona	56
Gráfico 15: Correlação entre o EDVI e os valores séricos de Aldosterona	56
Gráfico 16: Correlação entre o rácio E/A do fluxo transmitral e os valores séricos de Aldosterona	57
Gráfico 17: Correlação entre a desaceleração da onda E do fluxo transmitral e os valores séricos de Aldosterona	57
Gráfico 18: Escape da aldosterona verificado ao longo do tempo, após a instituição de um inibidor da enzima conversora de angiotensina	60

1. INTRODUÇÃO GERAL

1.1 SISTEMA CARDIOVASCULAR

O sistema cardiovascular permite a circulação de sangue, de forma a haver suprimento de oxigénio e remoção de dióxido de carbono no organismo (Guyton, 2002). A grande parte do volume de sangue reside nas veias, ao passo que a maior parte das interferências no fluxo sanguíneo ocorre nas arteríolas sistémicas, sendo que ocorrem variações, dependendo da contração ou relaxamento do músculo envolvente dos vasos. Quando o músculo contrai, a capacidade de armazenamento venosa diminui e a resistência arteriolar aumenta. Apenas uma pequena parte do volume sanguíneo reside nos pulmões e nos capilares sistémicos (Sisson *et al.*, 1999).

A frequência cardíaca (FC) é determinada pela frequência das descargas espontâneas do nó sinoatrial (SA). A componente parassimpática do sistema nervoso diminui a frequência dessas descargas, ao passo que a componente simpática as aumenta, variando assim a FC consoante a estimulação das diferentes componentes do sistema nervoso (Sisson *et al.*, 1999).

A pressão arterial média (PAM) é um importante modificador da FC. Tanto a PAM como a FC estão relacionados com um reflexo dependente de sensores de pressão presentes no arco aórtico e no seio carotídeo, que detetam o nível de pressão sanguínea. Estes sensores enviam informação aferente desde os nervos Vago e Glossofaríngeo até ao Cérebro, que por sua vez envia informação eferente, predominantemente pelo nervo Vago, tanto para aumentar como para diminuir a FC. Em condições fisiológicas, quando a PAM aumenta, a FC diminui, e vice-versa. Este sistema de retroações tende a ajustar a pressão para valores normais, variando a FC e assim, o débito cardíaco (DC), sendo que $DC = FC \times \text{Volume Ejeção}$ (Braunwald *et al.*, 1976)

Segundo a lei de *Frank-Starling*, quanto maior é a quantidade de sangue que enche o ventrículo antes da sua contração, mais vigorosa é a força de contração (Burton, 1972; Braunwald *et al.*, 1976; Rushmer 1976). Uma ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), provoca uma vasoconstrição sistémica e uma estimulação do Sistema Nervoso Simpático (SNS), levando cronicamente a uma hipertrofia vascular e cardíaca (Klabunde, 2011).

1.2 FISIOPATOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E MECANISMOS DE ATIVAÇÃO NEURO-HORMONAL

As influências do sistema nervoso e hormonal sobre o aparelho cardiovascular denominam-se, em conjunto, de mecanismos neurohormonais ou mecanismos de controlo extrínseco. Estes mecanismos são responsáveis por controlar a frequência e a contractilidade cardíaca, de forma a promover uma suficiente quantidade de sangue a todos os órgãos sistémicos (Cunningham & Klein, 2009).

A insuficiência cardíaca ocorre quando o coração é incapaz de suprir sangue para as necessidades metabólicas do organismo de maneira adequada, ou quando o faz apenas sob altas pressões de enchimento. Insuficiência cardíaca não é um diagnóstico específico mas sim uma síndrome causada por um ou mais processos subjacentes (Couto & Nelson, 2003). Uma contractilidade miocárdica deficiente (disfunção sistólica), como causa primária, pode iniciar uma cascata de respostas neurohormonais e outras, que resultam na forma clínica da insuficiência cardíaca.

A fisiopatologia do coração insuficiente é muito complexa e envolve diversas alterações estruturais e funcionais no interior das células cardíacas e vasculares, bem como dentro da matriz extracelular. A síndrome da insuficiência cardíaca pode ser considerada a nível da ocorrência de remodelagem ventricular progressiva, que se desenvolve secundariamente à lesão ou ao stress cardíaco, como por exemplo numa doença mixomatosa valvular mitral.

1.2.1 REMODELAGEM CARDÍACA NA DOENÇA MIXOMATOSA VALVULAR MITRAL

A remodelagem cardíaca pode ser definida como modificações da expressão genómica, molecular, celular e intersticial que têm manifestações clínicas no tamanho, forma e função cardíacas. Este processo é influenciado pelo volume hemodinâmico, ativação neurohormonal e outros fatores ainda sob investigação. Os miócitos são as células mais afetadas no processo de remodelagem, mas existem outros componentes afetados como o interstício, fibroblastos, colagénio e vasculatura coronária. Pode também ocorrer isquémia, necrose celular e apoptose (Cohn *et al.*, 2000).

A fase de remodelagem inicial leva à reparação das áreas de necrose, ocorrendo a formação de uma cicatriz, que até certo ponto, é benéfica. O rearranjo das células da

parede ventricular está associado a uma manutenção ou aumento do débito cardíaco com significativo aumento do volume ventricular esquerdo.

A remodelagem cardíaca pode estar associada a uma anormalidade do tipo ou da quantidade de recetores mitogénicos nas membranas celulares dos fibroblastos. Medidores inflamatórios, neurohormonais ou metabólicos, tanto a nível sistémico como local, podem também influenciar a progressão da lesão valvular ou promover a remodelagem miocárdica e disfunção ventricular, que acompanha a longo termo uma regurgitação valvular com proporções hemodinâmicas (Atkins *et al.*, 2009). Com este processo, há sempre um envolvimento celular, incluindo hipertrofia dos miócitos, necrose (Tan *et al.*, 1991), apoptose, fibrose, aumento do colagénio fibrilar (Weber *et al.*, 1990), formação excessiva de matriz intersticial, dissolução das pontes de colagénio resultante dos efeitos das colagenases miocárdicas ou das metaloproteinases da matriz e proliferação de fibroblastos (Couto & Nelson, 2003). Pensa-se que a angiotensina II circulante ou produzida localmente possa também ter um papel importante na expressão genómica, via ativação de sistemas mensageiros secundários (Sadoshima & Izumo, 1993). Em 5 casos de lesão valvular macroscópica, foi verificado um aumento dos recetores de endotelina, que tinham uma correlação positiva microscópica com o aumento da espessura da válvula, deposição de mucopolissacáridos, degeneração do colagénio e quantidade de fibrose, verificando-se que as zonas valvulares mais afetadas apresentavam uma maior expressão de recetores de endotelina (Mow & Pedersen 1999). Noutro estudo, concluiu-se que o óxido nítrico pode também ter um papel importante na patofisiologia da DMVM, já que se verificou que em válvulas espessadas, havia um aumento da expressão do *NADPH-d* (*nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate diaphorase*), havendo também aumento da degeneração do colagénio e de deposição de mucopolissacáridos (Olsen *et al.*, 2003).

Os estímulos para a remodelagem incluem as forças mecânicas, como por exemplo o aumento do stress da parede por sobrecarga de pressão ou volume, várias neurohormonas, como a angiotensina II, a norepinefrina, a endotelina e a aldosterona, e as citocinas, incluindo o fator de necrose tumoral α (FNT- α). Anormalidades bioquímicas da fosforilação oxidativa, do metabolismo de alta energia do fosfato, do movimento dos iões de cálcio, das proteínas contrácteis, da síntese de proteínas e do metabolismo das catecolaminas têm sido identificados em diversos modelos de insuficiência cardíaca e em pacientes clínicos (Couto & Nelson, 2003; Francis & Tang, 2003).

Aumentos da pré-carga, como observados na insuficiência mitral, levam à remodelagem ventricular de forma a manter a homeostase. Sob determinadas circunstâncias, a remodelagem pode ser vista como um fenómeno adverso, que leva a uma progressiva descompensação (Cohn *et al.*, 2000).

Os estudos até à data não possibilitam associar especificamente a mortalidade e morbilidade com a remodelagem cardíaca. No entanto, perceber a extensão da remodelagem ventricular esquerda pode auxiliar no prognóstico da insuficiência cardíaca, sendo que quanto maior a remodelagem, pior o prognóstico (Cohn *et al.*, 2000). As medidas para determinar a remodelagem ventricular esquerda incluem o tamanho e forma cardíaca, a fração de ejeção e os volumes sistólico e diastólico finais (Cheng *et al.*, 2010). O tamanho e forma cardíaca não podem ser precisamente verificados com o ECG ou radiografia torácica, pelo que a determinação da espessura da parede livre ventricular esquerda pela ecocardiografia se torna o melhor método para determinar a hipertrofia miocárdica (Cohn *et al.*, 2000). Contudo, este método não consegue determinar a formação de anormalidades estruturais específicas, o grau de deslizamento dos miócitos ou a quantificação específica de hipertrofia dos miócitos ou aparecimento de fibrose. O volume ventricular esquerdo e os índices de função para determinar a remodelagem cardíaca como a fração de ejeção e a fração de encurtamento têm sido associados ao prognóstico a longo termo de insuficiência cardíaca (Cohn *et al.*, 2000).

O volume final diastólico pode indicar tanto remodelagem cardíaca como preenchimento diastólico (diâmetro das fibras dos miócitos no final da diástole). O volume final sistólico é influenciado tanto pelo volume final diastólico como pela fração de encurtamento, mas a contração assimétrica pode tornar esta medida imprecisa. A fração de encurtamento é derivada apenas de uma medida singular, sendo esta a sua principal limitação. Esta medida quantifica a função contráctil ventricular, indicando uma remodelagem estrutural, e a sua redução está associada a um pior prognóstico da insuficiência cardíaca (White *et al.*, 1987).

Apesar da ecocardiografia ser um exame fiável na determinação da remodelagem cardíaca, devem ser efetuadas repetidas medições do tamanho e volume/fração de ejeção do ventrículo esquerdo (Cohn *et al.*, 2000).

1.2.2 MECANISMOS NEURO-HORMONAIS

As síndromes clínicas da insuficiência cardíaca congestiva resultam da ativação crónica e excessiva de diversos mecanismos neurohormonais “compensatórios” (Couto & Nelson, 2003). Embora esses mecanismos mantenham a circulação face à hipotensão e hipovolémia agudas, a sua ativação crónica acelera a posterior deterioração da função cardíaca. As alterações neurohormonais mais comuns incluem o aumento do tónus nervoso simpático, atenuação do tónus vagal, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e libertação da hormona antidiurética (vasopressina /ADH). Estes mecanismos trabalham independentemente ou em conjunto de forma a aumentar o volume vascular e o tónus vascular. A retenção excessiva de volume, resulta em edemas e efusões. A vasoconstrição sistémica prolongada aumenta a carga de trabalho cardíaco, podendo reduzir o débito cardíaco e exacerbar a regurgitação valvular (Couto & Nelson, 2003). A extensão na qual os mecanismos são ativados varia com a gravidade e etiologia da insuficiência cardíaca. Em geral, contudo, conforme a insuficiência progride, a ativação neurohormonal aumenta, e o grau desta ativação parece estar relacionado com a mortalidade e morbilidade dos pacientes (Francis & Tang, 2003).

Os benefícios circulatórios imediatos da estimulação simpática, levando aos aumentos da contractilidade, frequência cardíaca e retorno venoso, são deletérios com o passar do tempo, pois aumentam o stress provocado pela pós-carga e a demanda miocárdica por oxigénio, contribuindo para a remodelagem cardíaca e dano celular, elevando as probabilidades de se desenvolverem arritmias cardíacas. A regulação normal do *feedback* do sistema neurohormonal e do sistema nervoso simpático depende da função dos barorreceptores arteriais e atriais. A capacidade de resposta do barorreceptor é atenuada na insuficiência cardíaca crónica, o que contribui para a manutenção da ativação hormonal e simpática e reduzindo os efeitos vagais inibitórios (Couto & Nelson, 2003). Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, verificou-se um aumento dos níveis séricos de norepinefrina (Meredith *et al.*, 1993). Há um estudo que associa a diminuição da variabilidade da FC em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, ao aumento dos níveis de norepinefrina séricos aumentados (Burger & Aronson, 2001), o que pode explicar muitas vezes a presença de taquicardias compensatórias, mas em ritmo regular. Os aumentos dos níveis séricos de norepinefrina estão também relacionados com um prognóstico a longo termo mais reservado (Cohn *et al.*, 1984).

A vasopressina é libertada pela hipófise posterior e produzida no hipotálamo. Esta hormona causa vasoconstrição por ação direta e promove também reabsorção de líquido livre nos túbulos renais distais. Embora a osmolaridade plasmática aumentada ou o volume sanguíneo reduzido sejam os estímulos normais para a libertação da hormona, o volume circulante efetivo reduzido e outros estímulos não-osmóticos causam libertação contínua da hormona antidiurética em pacientes com insuficiência cardíaca (Couto & Nelson, 2003).

Os péptidos natriuréticos são produzidos e libertados do coração e desempenham um papel importante na regulação do volume e pressão sanguínea. Vários péptidos natriuréticos foram identificados. O péptido natriurético atrial (PNA) é sintetizado pelos miócitos atriais como uma pró-hormona, ao qual é fragmentada num péptido ativo. A sua libertação é estimulada por um mecanismo de estiramento mecânico da parede atrial. O péptido natriurético cerebral (PNC) também é sintetizado no coração, mas é produzido principalmente pelos ventrículos em resposta à disfunção miocárdica e isquémia. Os péptidos natriuréticos causam diurese, natriurese e vasodilatação periférica. A sua atuação é contrária à do SRAA e também pode alterar a permeabilidade vascular e inibir o crescimento de células musculares lisas. Em pacientes com insuficiência cardíaca estes péptidos natriuréticos estão aumentados, e o seu aumento tem sido correlacionado com a pressão da rede capilar pulmonar e com a gravidade da insuficiência cardíaca (Asano *et al.*, 1999; Couto & Nelson, 2003). Em humanos, o PNC plasmático é considerado como um marcador sensível e específico de disfunção crónica de ventrículo esquerdo, sendo que as elevadas concentrações estão relacionadas negativamente com o prognóstico. Um aumento dos péptidos natriuréticos foi verificado por Haggstrom em 1997, em cães com descompensação inicial de doença mixomatosa valvular mitral. Estes pacientes, nestas fases iniciais de descompensação, tinham uma diminuição das concentrações plasmáticas de angiotensina II e de aldosterona, possivelmente devido ao aumento do péptido natriurético atrial verificado (Haggstrom *et al.*, 1997).

As endotelinas são potentes péptidos vasoconstritores, e os seus níveis estão aumentados em pacientes com insuficiência cardíaca (McMurray *et al.*, 1992). O seu bloqueio já foi demonstrado que é benéfico em pacientes que sofrem desta síndrome (Kiowski *et al.*, 1995).

As citocinas são proteínas secretadas pelas células em resposta a uma variedade de estímulos, incluindo o stress ambiental. Os níveis séricos de citocinas,

nomeadamente de $\text{TNF-}\alpha$ estão aumentados em pacientes caquéticos com insuficiência cardíaca, devido a uma maior ativação do sistema renina angiotensina, verificado em pacientes em estadios terminais (Levine *et al.*, 1990). Estudos indicam que aumentos na concentração de $\text{TNF-}\alpha$ provocam um aumento na remodelagem cardíaca, em animais com insuficiência cardíaca (Bozkurt *et al.*, 1998).

O stress oxidativo é o termo usado para descrever o desequilíbrio entre a produção de radicais livres de oxigénio e as defesas antioxidantes, e o seu aumento está relacionado com uma disfunção ventricular esquerda e progressão de insuficiência cardíaca (Ferrari *et al.*, 1998).



Fig.1 Insuficiência cardíaca: resposta a lesões. PNA- péptido natriurético atrial, PNC – péptido natriurético cerebral, SNS – Sistema Nervoso Simpático, SRAA – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, ET – endotelina (adaptado de Vantrimpont *et al.*, 1998).

Num estudo de 1998, realizado por *P. Vantrimpont*, verificou-se que pacientes com elevada ativação do sistema neurohormonal no período pós-enfarte miocárdico, tinham maior probabilidade de sofrer novos eventos, em relação aos que tinham valores mais baixos de norepinefrina, aldosterona e péptidos natriuréticos (Vantrimpont *et al.*, 1998). Aqueles pacientes que não sofreram de eventos cardiovasculares nos 38 meses seguintes ao enfarte miocárdico, demonstraram valores neurohormonais mais baixos, que decresceram mais rapidamente com o tempo.

Em culturas celulares, verificou-se que a angiotensina II aumenta a síntese de DNA em fibroblastos miocárdicos e aumenta a síntese proteica tanto em fibroblastos como em miócitos (Sadoshima & Izumo, 1993). Um aumento na produção de aldosterona face ao aumento dos níveis de angiotensina II tem consequências

hemodinâmicas e estimula a síntese de colagénio pelos fibroblastos miocárdicos. O seu aumento tem também um papel importante na morte dos miócitos devido ao balanço eletrolítico (Sheehan & Seelig, 1984; Brilla *et al.*, 1994 b).

1.2.2.1 O SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (SRAA)

A pressão arterial é fisiologicamente um dos parâmetros mais fortemente controlados em humanos e animais, já que a sua manutenção é vital para garantir a normal função orgânica. Tanto a hipertensão como a hipotensão podem limitar a esperança de vida dos pacientes, especialmente se as alterações persistem por períodos prolongados ou quando as variações são dramáticas. Os barorreceptores, os quimiorreceptores e o controlo central da pressão na medula oblonga, são os principais componentes do sistema de controlo que visa assegurar uma adequada perfusão, através da manutenção de uma pressão arterial normal (Duke *et al.*, 2011). Os animais de companhia sofrem mais frequentemente de hipertensão secundária, ou seja, existe uma doença subjacente que está a provocar um aumento da pressão arterial. Quando não é possível identificar a causa, designa-se de hipertensão idiopática.

De acordo com as orientações do painel de consenso de hipertensão da *American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM)* e da *Veterinary Blood Pressure Society (VBPS)*, a hipertensão em cães é, de acordo com o risco de lesão nos órgãos alvo, categorizada da seguinte forma: (Brown *et al.*, 2007).

Quadro 1 – Categorização da hipertensão (adaptado de Duke *et al.*, 2011).

Categoria de risco	Pressão arterial sistólica	Pressão arterial diastólica	Risco de futura lesão nos órgãos alvo
I	<150	<95	Mínimo
II	150 – 159	95 – 99	Moderado
III	160 – 179	100 – 119	Médio
IV	>180	>120	Severo

Tanto a hipertensão diastólica isolada como a hipertensão sistólica isolada, podem causar lesão nos órgãos alvo. Assim, para uma avaliação mais correta, é sempre recomendada a medição de ambas (Duke *et al.*, 2011).

O SRAA age como um mecanismo regulador neuro-hormonal no controle da normalidade da pressão arterial e está fundamentalmente envolvido no desenvolvimento de condições clínicas, como hipertensão arterial e insuficiência cardíaca congestiva.

A renina é uma enzima proteolítica e aquela que, no seu papel modulador da função cardiovascular tem mais ênfase é a de origem renal, que origina angiotensina. Porém, recentemente, foi comprovado que a angiotensina gerada fora dos rins contribui para o controle da pressão arterial mediante efeitos locais e sistêmicos (Eiler, 2006). Outros locais de produção de renina são os vasos sanguíneos, miocárdio, glândulas adrenais, cérebro e órgãos reprodutores (Martelli, 2010).

A renina cliva a α 2-globulina angiotensinogénio (oriunda do fígado), formando um decapeptídeo relativamente vasoativo, a angiotensina I. De seguida, a enzima conversora de angiotensina (ECA) converte a angiotensina I em angiotensina II, um octapeptídeo vasopressor ativo. Esta ECA deriva principalmente do endotélio capilar do pulmão (Rogerson *et al.*, 1992), mas também é encontrada no plasma circundante e rins. Depois da vasopressina, a angiotensina II é o vasoconstritor mais potente produzido no corpo, sendo rapidamente destruída nos leitos capilares periféricos por *angiotensinases*.

A angiotensina III é um dos metabolitos produzidos pela degradação da angiotensina II por angiotensinases, e pode ser o mediador da libertação da aldosterona no córtex supra-renal, sendo o componente fisiologicamente mais ativo do SRAA no cérebro.

O aparelho justaglomerular é o local de produção de renina no rim. Neste órgão, a produção de renina é aumentada por redução da pressão renal, diminuição no volume no líquido extracelular, estimulação de nervos simpáticos destinados ao rim ou alterações da carga de sódio nos túbulos distais. Níveis elevados de sódio, angiotensina II ou hormona antidiurética no sangue inibem a libertação de renina. Assim o SRAA é um circuito fechado, um sistema de retroação negativa. Como a angiotensina II estimula a libertação de aldosterona pelo córtex supra-renal, o SRAA desempenha um papel fundamental no conteúdo corporal de sódio e água, e no equilíbrio de potássio. Assim, este sistema de retroação contribui para o controlo da pressão arterial por regulação do equilíbrio hídrico extracelular (Samavat *et al.*, 2011), contribuindo então para a regulação do volume plasmático.

Pequenas reduções na perfusão renal entre os 100 e os 65mm Hg libertam renina suficiente para causar um aumento da pressão arterial e, dentro de 20min, levando a uma compensação de 65% da queda da pressão renal. Assim o SRAA tem um ganho suficiente e opera com velocidade apropriada para funcionar continuamente no controlo da pressão arterial. A angiotensina II desempenha um papel significativo na manutenção da pressão arterial em condições de stress (ex.: deficiência em sal, remoção da supra-renal, administração de diuréticos, redução da perfusão na pressão renal) mediante as suas ações vasoconstritoras e estimulantes da aldosterona. A angiotensina II promove também a exacerbação da sede e do apetite por sal, o auxílio na síntese e libertação de norepinefrina e a inibição da sua captação, estimulação da libertação de vasopressina, o aumento da secreção de epinefrina pelas adrenais e pode mesmo levar ao crescimento das células musculares cardíacas (Francis *et al.*, 1993; Couto & Nelson, 2003).

As ações da aldosterona, apesar de benéficas a curto prazo, tornam-se deletérias a longo termo, contribuindo para a progressão da insuficiência cardíaca (Schuller *et al.*, 2011). Esta hormona promove a reabsorção de sódio e cloreto, a perda de magnésio, hidrogénio e potássio, ativação simpática e inibição parassimpática (MacFadyen *et al.*, 1997; Couto & Nelson, 2003). Os efeitos deletérios diretos provocados por esta hormona englobam fibrose miocárdica e vascular, disfunção dos barorreceptores (Wang, 1994), redução do *turnover* do colagénio miocárdico (MacFadyen *et al.*, 1997), arritmias ventriculares (Barr *et al.*, 1995) e dano vascular, prejudicando a complacência arterial (Pitt *et al.*, 1999; Struthers, 2004).

A aldosterona para além das ações mencionadas anteriormente, contribui também a longo prazo para a degradação e remodelagem cardíaca (alteração estrutural ou bioquímica dos compartimentos muscular, vascular e intersticial do coração (Mady, 1996), levando à ocorrência de uma hipertrofia patológica miocárdica (Mady, 1996) e ao aparecimento de fibrose do miocárdio (Brilla & Weber, 1992; Brilla *et al.*, 1993; Zannad *et al.*, 2000; Tan *et al.*, 2004). O SRAA foi considerado um importante agente na remodelagem do miocárdio em vários modelos animais com insuficiência cardíaca (Lindpaintner *et al.*, 1987; Lee *et al.*, 1993; Brilla & Maisch, 1994).

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, o SRAA está ativado como mecanismo compensatório, havendo uma elevação sérica da concentração de aldosterona e/ou angiotensina II. Mesmo em pacientes com tratamento adequado, estas hormonas podem estar aumentadas, um fenómeno designado de “escape da aldosterona” (MacFadyen *et al.*, 1999), já que o organismo consegue encontrar outras formas de

produção de angiotensina II a partir de angiotensina I sem ser a partir da ECA, usando a quimase, catepsina G e CAGE (*chymostatin-sensitive angiotensin II-generating enzyme*) (Roig *et al.*, 2000). Nos pacientes em tratamento, os valores de renina estão aumentados devido a mecanismos de retroação negativa, promovendo assim uma maior transformação de angiotensina I em II por estas vias alternativas, com consequente formação de aldosterona dando-se o aparecimento do “escape de aldosterona” (Roig *et al.*, 2000; van de Wal *et al.*, 2006).

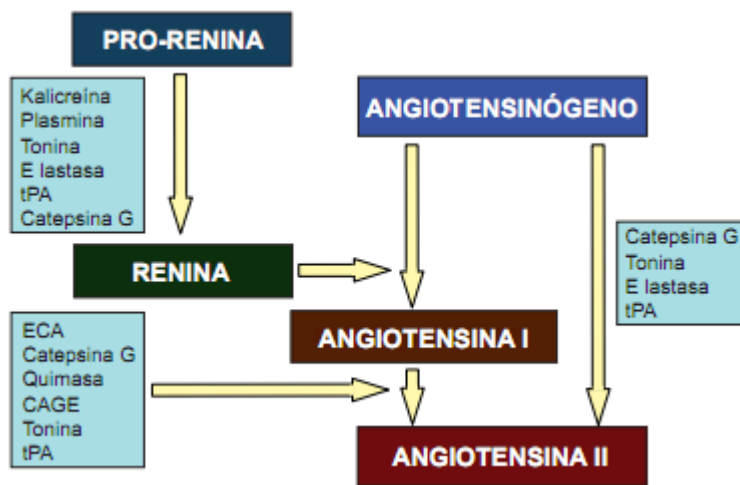


Fig.2 O Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA – adaptado de Martelli, 2010).

As consequências finais dos efeitos da aldosterona poderão ser a disfunção diastólica, perda de capacidade de bombeamento por parte do coração e perda da capacidade antiaritmogénica (Swynghedauw, 1999), que consigo acarreta todas as suas complicações, podendo levar à morte do paciente (Pitt *et al.*, 1999)

Num estudo em humanos que analisava os efeitos da espironolactona (RALES), inibidor competitivo da aldosterona, na morbilidade e mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca severa, verificou-se que no grupo tratado com este fármaco houve uma diminuição de 35% de hospitalizações derivadas de um problema cardíaco e que houve melhoras nos sintomas cardíacos destes pacientes (Pitt *et al.*, 1999), concluindo que a inibição dos recetores da aldosterona, em adição à terapia usual, pode ser benéfica. Não há evidências que doses altas de espironolactona suprimem mais eficazmente a aldosterona num longo período de tempo.

Os IECAs não conseguem suprimir totalmente a produção de aldosterona porque outros fatores para além da angiotensina II influenciam a sua produção, como por

exemplo o potássio sérico (Okubo *et al.*, 1997). A partir do momento em que a aldosterona entra em circulação, somente a presença de bloqueadores dos recetores da aldosterona é que a conseguem suprimir totalmente. Os efeitos benéficos da espironolactona na sobrevivência foram mais pronunciados em pacientes com uma elevação sérica da concentração do péptido aminoterminal procolagénico III (PIIINP), um marcador sérico de aumento da renovação da matriz extracelular, o que é sugestivo dos efeitos deste fármaco quando ocorre remodelagem miocárdica, em particular fibrose miocárdica (Zannad *et al.*, 2000). Um estudo do ano 2010 (Bernay *et al.*, 2010), verificou que ocorria uma diminuição da mortalidade em 69% e da morbilidade em 55% dos cães com doença valvular mitral moderada a severa, quando adicionada a espironolactona ao tratamento convencional (Bernay *et al.*, 2010; Schuller *et al.*, 2011). J.D.Bonagura e M.D.Kittleson criticaram este estudo, afirmando não ter existido uma correta categorização dos pacientes, uma definição clara de falha cardíaca, ter havido uma grande heterogeneidade na severidade de regurgitação mitral e falha cardíaca dentro de grupos e o facto de ter havido um baixo número de eventos num elevado número de casos.

1.3 DOENÇA MIXOMATOSA VALVULAR MITRAL (DMVM)

1.3.1 EPIDEMIOLOGIA

A doença valvular crónica degenerativa atrioventricular, nomeadamente da válvula mitral, é a causa mais comum de insuficiência cardíaca no cão, constituindo cerca de 75% das doenças cardiovasculares (Das & Tashjian, 1965; Detweiler & Patterson, 1965). Endocardiose, degeneração mixomatosa da válvula mitral e fibrose valvular crónica são outros termos usados para esta condição. Em gatos, lesões valvulares degenerativas com importância clínica são extremamente raras (Couto & Nelson, 2003).

A etiologia da DMVM é desconhecida, mas parece haver uma base hereditária. Acredita-se que muitos fatores, incluindo a degeneração do colagénico, a atividade excessiva do folheto valvular e possivelmente a função endotelial estão envolvidos. Parece haver uma relação da DMVM com a idade e certas raças, e os machos parecem ser mais predispostos a sofrerem desta patologia, sendo cerca de 1,5 vezes mais afetados que as fêmeas (Atkins *et al.*, 2009), bem como a desenvolverem estados mais severos

(Buchanan, 1977). Estima-se que em 30% nos casos de DMVM há envolvimento da válvula tricúspide (Atkins *et al.*, 2009).

O prolapso da válvula mitral pode ser importante na patogénese da doença, pelo menos em algumas raças, maioritariamente de pequeno porte (com menos de 20Kg), sendo que mais de 30% dos cães de raças de pequeno porte, com idade superior a 10 anos, são afetados. As raças mais afetadas são os *Caniches*, *Schnauzers Miniatura*, *Chihuahuas*, *Fox Terrier*, *Cocker Spaniels* e *Boston Terriers* (Atkins *et al.*, 2009). Pensa-se que 5% dos cães com menos de um ano de idade, e 75% com idade superior a 12 anos, com maior prevalência em machos, possam sofrer desta patologia (Detweiler & Patterson, 1965). Em raças de pequeno porte, a doença tem geralmente uma progressão lenta e imprevisível, podendo aparecer um sopro cardíaco anos antes da sintomatologia. Quando são afetadas raças de maior porte, a progressão da doença parece ser mais rápida (Borgarelli *et al.*, 2004).

Uma alta prevalência de prolapso mitral é observada em animais clinicamente normais de algumas raças predispostas e, além disso, este prolapso pode estar associado à gravidade da doença (Pedersen *et al.*, 1999). Uma prevalência especialmente alta e um início precoce da DMVM, tem sido observado em *Cavalier King Charles Spaniels*, sendo que mais do que 50% destes cães apresentam um sopro característico após os 4 anos. Nesta raça, acredita-se que a transmissão hereditária seja poligénica, com o sexo e a idade influenciando a expressividade (Swenson *et al.*, 1996). Muitas vezes, o subsequente sopro cardíaco de insuficiência mitral é um achado acidental, podendo levar anos até que um cão com um sopro resultante da doença degenerativa mitral se torne sintomático. Esta raça, à semelhança das outras afetadas de pequeno porte, tem um curso progressivo da doença lento, mas difere na idade em que lhes é diagnosticada, já que estes apresentam sinais em idades mais jovens (Haggstrom *et al.*, 1992; Beardow & Buchanan, 1993).

1.3.2 ETIOPATOGENIA

Uma regurgitação da válvula mitral, ou insuficiência mitral, é o extravasamento de sangue pela válvula mitral, desde o ventrículo esquerdo (VE) até ao átrio esquerdo (AE), durante a sístole. Uma anormalidade em qualquer um dos constituintes da válvula mitral pode provocar esta insuficiência. Alterações que levam à regurgitação valvular

podem ser: (1) dilatação do anel e displasia do ponto de coaptação da válvula (*rough zone*), como acontece na Cardiomiopatia Dilatada, (2) anomalias nos folhetos valvulares que incluem doença mixomatosa e endocardite, (3) anomalias nas cordas tendíneas com consequente rutura, como acontece na DMVM e (4) onde os folhetos valvulares se apresentam contraídos e amplamente distorcidos, podendo assumir várias formas de acordo com a doença cardíaca (Buchanan, 1977). Há anomalias nos músculos papilares que geralmente ocorrem devido a uma hipertrofia ventricular esquerda, como por exemplo na Cardiomiopatia Hipertrófica (Kittleson & Kienle, 1998).

O aparelho da válvula mitral é composto pelos folhetos da válvula, o parietal/posterior e o septal/anterior (Barone, 1996), o anel da válvula, as cordas tendíneas e os músculos papilares do VE (Kittleson & Kienle, 1998).

As alterações patológicas das válvulas dos cães afetados desenvolvem-se gradualmente com a idade. As lesões iniciais aparecem primariamente nos folhetos valvulares e cordas tendíneas (Buchanan, 1977; Black *et al.*, 2005) e consistem em pequenos nódulos nas margens livres da válvula. Estas lesões vão progressivamente aumentando e formando placas maiores e coalescentes que distorcem a válvula. Os folhetos valvulares tornam-se espessados e podem formar uma saliência (prolapso) na direção do átrio. A válvula começa gradualmente a regurgitar, pois não há uma aproximação adequada das extremidades. Este prolapso é uma complicação comum da DMVM e representa um fator importante de doença cardíaca valvular crónica em algumas raças (Pedersen *et al.*, 1999). Conforme as lesões progridem, a DMVM torna-se clinicamente evidente (Couto & Nelson, 2003). *J.W.Buchanan* verificou que em relação às doenças valvulares crónicas: em 62% dos casos somente ocorre DMVM, em 32,5% aparece DMVM conjuntamente com insuficiência da válvula tricúspide, 2,5% aparece DMVM associada à insuficiência da válvula aórtica, 1,3% apenas insuficiência da válvula tricúspide e 1,3% apenas insuficiência da válvula aórtica (Luginbuhl & Detweiler, 1965; Buchanan, 1977).

K.Kogure classificou a doença em três fases. Na fase I, a lesão usualmente é pequena com nódulos pequenos. Estes nódulos tendem a coalescer e a ficarem maiores, atingindo a porção livre do folheto. Na fase II o folheto e as margens valvulares tendem a ficar cada vez mais espessas e irregulares, à medida que a doença progride. Já nesta fase da DMVM poderá haver afeção do ponto de coaptação da válvula. Na fase III as margens valvulares estão muito espessas e nodulares, com aparecimento de tecido redundante, o que pode resultar num prolapso deste tecido para o AE. Nesta fase de

progressão da doença poderá também ocorrer uma rutura da corda tendínea, que resultará em falha mitral. É comum a corda tendínea do folheto anterior estar muito espessa nesta fase (Whitney, 1967; Kogure, 1980).

A fisiopatologia da doença relaciona-se com a sobrecarga de volume do átrio esquerdo (AE), anel valvular e ventrículo esquerdo (VE). Com a progressão da doença, um volume constantemente maior de sangue se move, de forma inefetiva, entre o VE e o AE, diminuindo o fluxo anterógrado para a aorta. Mecanismos compensatórios são assim ativados de forma a aumentar o fluxo sanguíneo para alcançar as necessidades circulatórias do corpo. Estes incluem uma estimulação do SNS, diminuição do tónus vagal e ativação do RAAS. A libertação do péptido natriurético atrial (PNA) pode auxiliar a antagonizar os efeitos da ativação do RAAS nos estadios iniciais da doença. O VE e o AE dilatam resultante da elevação do volume regurgitante e do volume ejetado necessário (Couto & Nelson, 2003).

Estas mudanças compensatórias no tamanho do coração e no volume sanguíneo permitem que a maioria dos cães permaneça assintomática por um período prolongado. Pode haver um grande aumento do AE antes que apareça qualquer manifestação de insuficiência cardíaca. A velocidade com que a regurgitação piora, bem como o grau de capacidade de distensão atrial e contractilidade ventricular, influenciam a capacidade de tolerância do animal à doença (Haggstrom *et al.*, 1995). O mecanismo compensatório por parte do coração inclui dilatação das câmaras cardíacas para acomodar um incremento de volume sanguíneo, seguindo-se uma hipertrofia do miocárdio com a finalidade de manter a funcionalidade ventricular e normalizar a pressão exercida na parede. Esta resposta designa-se de hipertrofia excêntrica (Brown *et al.*, 1975). A capacidade dos mecanismos compensatórios de manter a homeostase é eventualmente excedida em muitos cães, levando à elevação da pressão atrial com ou sem uma diminuição do Débito Cardíaco (DC). A descompensação surge quando os aumentos das pressões atrial, venosa pulmonar e hidrostática capilar levam a um aumento da pressão linfática pulmonar e a um comprometimento da função vasomotora pulmonar, levando ao aparecimento de edema pulmonar (Straeter-Knowlen *et al.*, 1999).

Em muitos cães, a função ventricular parece manter-se razoavelmente boa até estadios avançados da doença, embora possa existir insuficiência cardíaca congestiva grave. Por fim, a sobrecarga crónica de volume diminui a contractilidade do miócito, embora tudo isto possa ser mascarado pela elevada atividade simpática. Há evidências que os radicais livres de oxigénio possam estar associados à sobrecarga de volume

(Prasad *et al.*, 1996). A melhor forma de medir a contractilidade cardíaca é medindo o volume sistólico final, na Ecocardiografia.

1.3.3 DIAGNÓSTICO

1.3.3.1 Quadro Clínico

A sintomatologia associada à DMVM é muito vasta, podendo haver desde animais assintomáticos, que nunca chegam a desenvolver sinais de insuficiência cardíaca, àqueles que apresentam sintomatologia mais severa desde a intolerância ao exercício e à congestão e edema pulmonares. Os animais que se apresentam sintomáticos, encontram-se geralmente entre os 5 e os 7 anos (Detweiler *et al.*, 1968). A reduzida tolerância ao exercício e tosse ou taquipnéia durante o mesmo são queixas iniciais muito comuns. Muitas vezes estes pacientes apresentam-se à consulta para vacinação ou outro problema, e é-lhes auscultado um sopro cardíaco durante o exame físico. Neste achado é importante comunicar aos donos que a DMVM é uma doença progressiva e que culmina em insuficiência cardíaca, podendo ter uma evolução rápida (que acontece por exemplo em ruturas de cordas tendíneas) ou lenta (Kittleson & Kienle, 1998). Conforme a congestão pulmonar e o edema intersticial pioram, a frequência respiratória (FR) em repouso também aumenta.

Três complicações graves podem surgir e interromper a lenta progressão característica da doença e levar a uma descompensação rápida do paciente. Em primeiro lugar as arritmias podem aumentar quando o átrio se apresenta dilatado e com excesso de esforço de contração, sendo as mais comuns as taquiarritmias supraventriculares (complexos prematuros atriais, taquicardia atrial paroxística e fibrilhação atrial) (Couto & Nelson, 2003), que reduzem o tempo para o enchimento ventricular, aumentam as necessidades de oxigénio pelo miocárdio, diminuem as contrações atriais efetivas levando a um aumento da pressão dentro do átrio e exacerbam o edema pulmonar. Em segundo lugar um grande aumento da dilatação e hipertrofia do AE podem levar à exaustão da sua capacidade elástica e pode ocorrer rompimento atrial, resultando em tamponamento cardíaco e colapso cardiovascular. Por último, as cordas tendíneas

podem rupturar resultando assim num volume regurgitante abrupto e um aumento severo da pressão no AE, ocorrendo complicações graves de edema pulmonar (Keene, 1988).

A tosse é um sintoma comum e ocorre predominantemente à noite ou no início da manhã, e em casos de edema pode ocorrer uma angústia respiratória (Couto & Nelson, 2003). Esta tosse é exacerbada pelo exercício ou excitação, e pode ser seca ou áspera, sendo que nos animais de grande porte é mais comum a seca (Kittleson & Kienle, 1998). À medida que há um aumento do AE e um aumento da pressão na veia pulmonar, a tosse torna-se mais frequente e pode ser acompanhada de um aumento da frequência respiratória (taquipneia) ou por um aumento do esforço respiratório (dispneia) (Bonagura, 1994). Em casos de edema pulmonar poderá ocorrer uma tosse húmida. Podem acontecer episódios de fraqueza temporária ou colapso agudo (síncope), secundariamente à ocorrência de arritmias, à tosse ou ao rompimento atrial (Abbott, 2000).

Os sons pulmonares podem estar normais ou alterados. Sons respiratórios acentuados ou crepitações no fim da inspiração (nomeadamente nos campos pulmonares ventrais) desenvolvem-se conforme o edema piora. Alguns cães com DMVM têm sons pulmonares anormais associados à doença pulmonar ou de vias aéreas subjacentes, em vez de associados à insuficiência cardíaca. No caso de insuficiência cardíaca congestiva é comum ocorrer taquicardia sinusal, enquanto na doença pulmonar crónica é mais comum uma arritmia sinusal marcada e FC normal (Keene, 1988). Mesmo com severo edema, alguns cães não apresentam alterações na auscultação pulmonar. Num estudo, apenas 68% dos cães que apresentavam edema pulmonar severo apresentavam crepitações (Amberger *et al.*, 1995).

Apesar de ocorrerem exceções, regra geral é possível distinguir um paciente com uma doença cardíaca dum paciente com uma doença respiratória, mediante os sinais apresentados no seguinte quadro.

Quadro 2 – Diferenciação de doença cardíaca de doença respiratória com base na sintomatologia clínica (adaptado de Abbott, 2001).

	DOENÇA CARDÍACA	DOENÇA RESPIRATÓRIA
Condição corporal	Magro	Obeso
Sons cardíacos	Aumentados	Geralmente diminuídos
Frequência cardíaca	Aumentada	Normal ou baixa
Ritmo	Regular, exceto quando há doenças arritmias subjacentes	Arritmia sinusal respiratória
Tosse	Tosse exsudativa	Tosse crônica não evolutiva

A regurgitação mitral é acompanhada de um sopro holossistólico, mais audível no hemitórax esquerdo, na área junto ao ápex cardíaco (4º ao 6º espaço intercostal esquerdo), embora na presença de apenas uma discreta regurgitação não se ouça nenhum sopro ou este seja apenas no início da sístole (protossistólico) (Couto & Nelson, 2003). Sopros mais intensos têm sido associados a casos de doença mais avançada porém, é importante aferir que o sopro pode ser discreto, ou até mesmo inaudível, em cães com regurgitação importante e insuficiência cardíaca grave (Shillingford, 1962; Couto & Nelson, 2003). A figura (fig.) 1 mostra as características gerais dos sopros assim como a sua classificação gradual. Num estudo de *J.Haggstrom*, todos os cães com grau II ou inferior de sopro cardíaco tinham leve severidade de doença, enquanto os que apresentavam grau V ou VI apresentavam uma severidade elevada. Nenhum tinha doença moderada. Os cães que apresentavam sopros de grau III e IV, os mais comuns na prática clínica, apresentavam patologia moderada a severa (Haggstrom *et al.*, 1995). Em cães com DMVM avançada poderão ser audíveis sons cardíacos S3 e S4. Estes sons podem ser facilmente confundidos com o segundo som cardíaco, quando o sopro holossistólico é muito intenso (Ettinger & Suter, 1970).

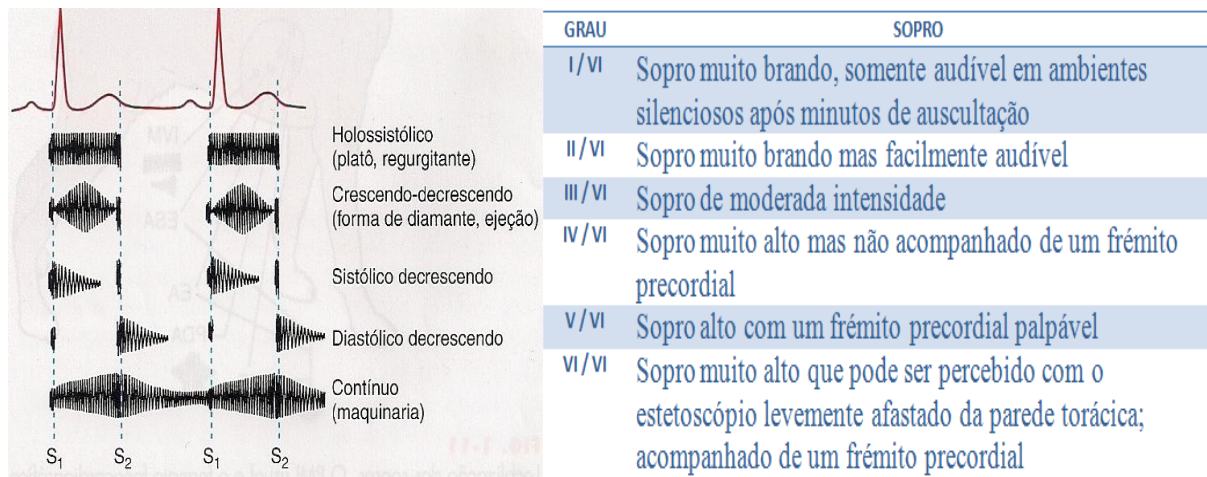


Fig.3 Classificação dos sopros e sua graduação (adaptado de Couto & Nelson 2003).

A pressão sistólica no VE mantém-se entre os 120 e os 150 mm/Hg até estadios avançados da doença. A pressão no átrio esquerdo pode aumentar desde menos de 10mm/Hg até valores superiores a 30 mm/Hg à medida que a doença cardíaca progride. Isto significa que o gradiente de pressão pode aumentar de 90 mm/Hg até 140 mm/Hg e consequentemente, a velocidade aumenta de 4,7 m/s até 5,9 m/s. Aumentos da pré ou pós-carga e diminuição da contractilidade resultam em dilatação ventricular, que consequentemente, resultam em aumento do volume regurgitante (Yoran *et al.*, 1979 a; Pierpont & Talley, 1982). Estão documentados tanto fluxos lentos pela válvula mitral, desde os 40 ml/s, em pacientes com regurgitação mitral moderada, como fluxos bastante elevados, na ordem dos 800 ml/s, em pacientes com regurgitação severa (Brown & Kittleson, 1994). Mecanismos compensatórios que são naturalmente estimulados durante a regurgitação mitral aumentam tanto a pré-carga como a pós-carga, originando um ciclo vicioso, que culmina em dilatação ventricular e consequentemente num aumento da regurgitação valvular. A diminuição da contractilidade cardíaca resulta na aceleração deste ciclo vicioso (Yoran *et al.*, 1979 b).

Outros achados de exame físico podem aparecer. A perfusão capilar periférica e a intensidade do pulso arterial geralmente são bons indicadores desta patologia cardíaca, apesar de um deficit de pulso acompanhar algumas taquiarritmias. Um frémito precordial acompanha sopros altos (graus V a VI) (Couto & Nelson, 2003). Os animais poderão ter síncope, como consequência de arritmias ou vasodilatação aguda, ou secundariamente à tosse (Kittleson & Kienle, 1998).

1.3.3.2 Exames Complementares

1.3.3.2.1 Radiologia

Na radiografia torácica é possível observar algum grau de aumento do AE e dos ventrículos (Fig. 3), que progride ao longo dos anos. Na projeção dorsoventral um aumento do AE é reconhecido inicialmente como uma pequena dilatação na parte cranial esquerda do coração (da 1 as 3h, usando a analogia do relógio). A projeção latero-lateral revela um desvio da traqueia a nível dorsal, devido ao aumento do AE, diminuindo o ângulo entre a traqueia e a medula torácica. Aqui, a deflexão ventral da traqueia desaparece. Um grande aumento do AE combinando com uma dilatação das porções proximais das veias pulmonares resultam na formação de uma radiopacidade em “forma de cunha” que se estende na direção do campo pulmonar diafragmático (Bonagura, 1994). Consequências de um aumento demarcado do AE levam também a uma elevação do brônquio principal esquerdo ou do brônquio do lobo acessório e, em alguns casos, do direito, o que explica o aparecimento de tosse na sintomatologia. Em alguns casos esta situação está associada a um aumento severo do AE, podendo resultar em colapso devido à compressão severa das vias aéreas (Kittleson & Kienle, 1998; Ware, 2007). Para avaliar o tamanho da silhueta cardíaca deve proceder-se à sua medição em eixo curto e longo de uma radiografia torácica lateral. A soma destas medições é assim comparada com os corpos vertebrais torácicos (início na porção cranial da 4^o vértebra torácica) para obter um índice designado de *Vertebral Heart Score* (VHS) (Buchanan & Bucheler, 1995). Em cães o valor normal é de 8,7 – 10,7 embora estudos do *Royal Veterinary College* demonstrem algumas diferenças entre raças pelo que idealmente a medição do VHS deve ser comparada com um cão normal da raça correspondente (Buchanan, 2000; Sleeper & Buchanan, 2001).

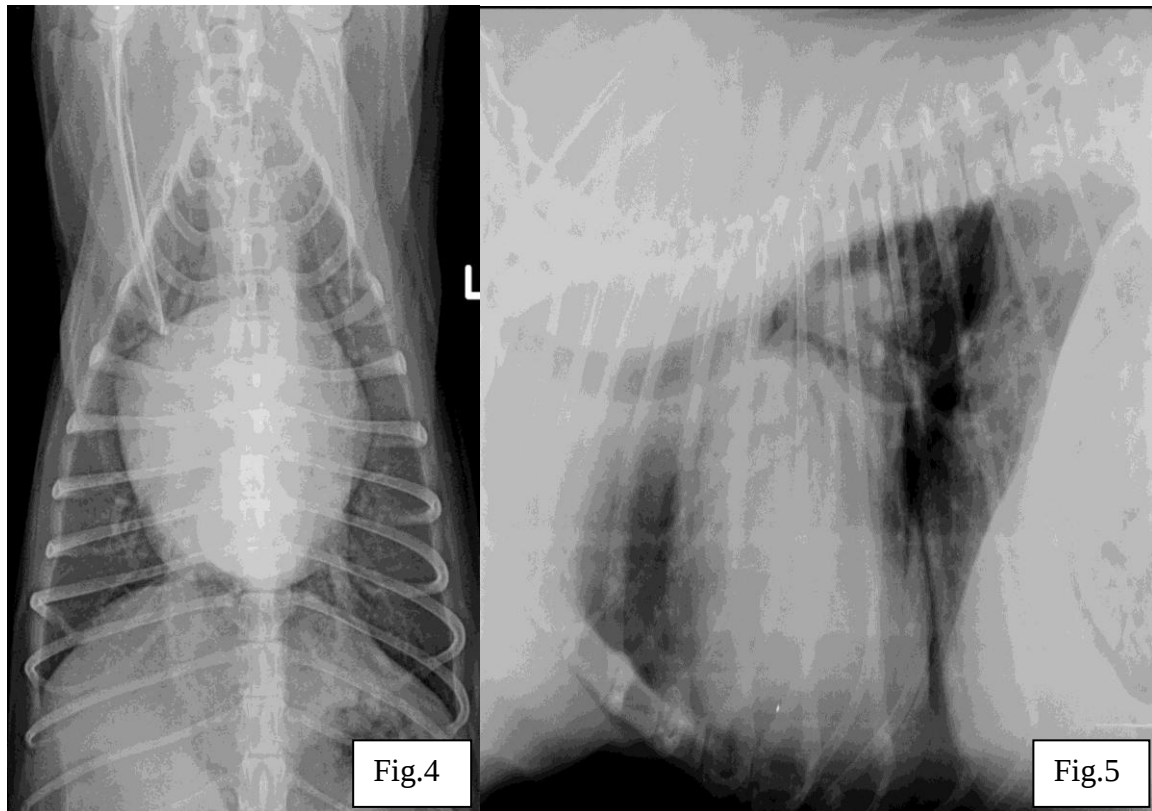


Fig.4 e 5: Na Figura 4, verifica-se uma marcada cardiomegália generalizada, com dilatações atriais esquerda e direita, consequência de Doença Mixomatosa das válvulas mitral e tricúspide, num macho de raça *Indeterminada*, com 14 anos (posição Ventro-dorsal). Na Fig.5 (posição Latero-lateral) observa-se uma generalizada cardiomegália, com um VHS (*Vertebral Heart Score*) de 16 corpos vertebrais. O aumento atrial esquerdo é bem demarcado e há uma consequente elevação do brônquio principal esquerdo. Verifica-se uma marcada congestão venosa. (*Black*, Labrador, 14 anos, macho, seguido no Hospital Veterinário do Porto).

A radiografia torácica é o indicador clínico mais sensível de avaliação de congestão pulmonar na prática clínica (Ettinger & Suter, 1970; Suter, 1984). À medida que a pressão venosa pulmonar aumenta, as veias pulmonares distendem e começam a evidenciar-se tanto nos campos pulmonares centrais como nos periféricos. Estas veias começam a ficar mais distendidas e largas que as artérias que as acompanham. Numa fase inicial da doença não é possível visualizar edema pulmonar porque existe uma compensação por parte dos vasos linfáticos pulmonares do excesso de fluido que é secretado e então, este é drenado (Bonagura, 1994). Quando a produção de fluido intersticial excede a capacidade de remoção por parte dos vasos linfáticos, surge o edema pulmonar. Esta congestão venosa pulmonar e o edema intersticial surgem no início da insuficiência cardíaca congestiva esquerda, sendo que o edema intersticial progressivo e o edema pulmonar alveolar podem sucedê-los. O padrão radiográfico de edema pulmonar nos cães é classicamente hilar, dorsocaudal e com simetria bilateral. A presença e a gravidade do edema pulmonar não se correlacionam, necessariamente, com

o grau de cardiomegália, já que por exemplo, numa regurgitação mitral repentina e grave, como acontece no caso de rutura duma corda tendínea, haverá edema pulmonar cardiogénico, com um mínimo aumento do AE, enquanto numa regurgitação com progressão lenta, poderá ocorrer um grande aumento do AE, sem evidências de insuficiência cardíaca congestiva (Couto & Nelson, 2003).

1.3.3.2 Eletrocardiografia (ECG)

Este exame revela-se importante para indicar um aumento atrial esquerdo, ou biatrial nalguns casos e dilatação ventricular, apesar do traçado ser frequente normal na DMVM. Em situações de dilatação atrial esquerda, ocorre um aumento de duração da onda P, sendo superior a 0,04 segundos nos cães (*P mitrale*), que pode apresentar-se por vezes, com uma forma dentada. Esta forma dentada é resultante da despolarização assíncrona dos átrios, onde a fração de despolarização do átrio esquerdo, dilatado, ocorre posteriormente à do direito (Martin, 2007). Contudo, esta alteração na onda P apenas ocorre em 40% dos casos de pacientes com aumento atrial moderado a severo (Lombard & Spencer, 1985). Um aumento do VE é caracterizado por um aumento de duração do complexo QRS, sendo maior que 0,05 segundos em cães de raça média e superior a 0,06 segundos em cães de raça grande. Um aumento da amplitude da onda R nas derivações II, III e avF também representam uma dilatação ventricular esquerda (Tilley, 1985). Complexos ventriculares e supraventriculares prematuros são os distúrbios de ritmo mais comuns nesta doença. Podem ocorrer em alguns casos taquicardias ventriculares e supraventriculares, e no caso de DMVM avançada, acompanhada de uma dilatação severa do AE, poderá ocorrer fibrilhação atrial, sendo esta arritmia mais comum em machos que em fêmeas e é um mau fator de prognóstico (Buchanan, 1977; Tilley, 1985). A electrocardiografia não é usada para fazer decisões terapêuticas para além daquelas que envolvem o manejo de distúrbios de ritmo.

Num paciente que apresenta tosse ao exame clínico e suspeito de ter insuficiência cardíaca devido a uma DMVM, mas que tenha uma marcada arritmia sinusal, deve ser imediatamente reconsiderada a causa destes sinais clínicos, já que nestes casos não há uma ativação constante do sistema nervoso simpático, sinal que não está a ocorrer um aumento da frequência cardíaca, e assim, sinais de compensação cardíaca (Keene, 1988).



Fig. 6 ECG do Speed, macho *Perdigueiro* de 12 anos com DMVM, demonstrando um prolongamento (0,069seg) da onda P, sugestivo de dilatação atrial esquerda. (50mm/seg e 10mm/mV). Animal seguido no HVP



Figs. 7 Observa-se o ECG, dum *Caniche*, fêmea de 10 anos, com DMVM, com aumento do intervalo QRS tanto em amplitude como em duração, sugestivo de dilatação do ventrículo esquerdo. Neste caso, o complexo QRS apresenta 0,096seg de duração e 3,73mv de amplitude (animal seguidos no HVP).

1.3.3.2.3 Ecocardiografia

Este exame complementar permite distinguir uma regurgitação fisiológica de uma regurgitação patológica. Uma regurgitação fisiológica apresenta geralmente uma baixa velocidade, ocupa uma pequena porção atrial e raramente acompanha toda a fase de sístole ou diástole (Yosida *et al.*, 1988; Boon, 2011). Este tipo de regurgitação é frequentemente designado de volume de encurtamento mitral ou regurgitação vestigial. Um estudo indica que cerca de 10% de cães saudáveis apresenta uma regurgitação mitral vestigial a suave (Bonagura & Miller, 1998).

Uma regurgitação fisiológica apresenta uma baixa velocidade e baixo fluxo, tem um reduzido tamanho logo atrás da válvula, geralmente não é turbulento e não se apresenta holossistólico ou holodiastólico (Boon, 2011). As alterações ecocardiográficas mais comuns numa DMVM são um aumento ventricular e atrial esquerdos, hipertrofia da parede livre e do septo interventricular, aumento da espessura, alterações nodulares ou prolapso de um ou mais folhetos valvulares, aumento dos parâmetros da função sistólica e uma hiperdinâmica no movimento septal e da parede livre (Boon, 2002). Alterações menos comuns podem ser a efusão pericárdica, ausência de hipertrofia, diminuição da função sistólica e rutura de corda tendínea. As raças grandes com DMVM parecem apresentar menos alterações nos folhetos valvulares apesar da regurgitação significativa (Borgarelli *et al.*, 2004). Quando ambos os folhetos valvulares estão envolvidos no processo degenerativo, ocorrendo prolapso ou irregularidades valvulares, o prognóstico de sobrevivência torna-se pior (Borgarelli *et al.*, 2008). Um prolapso da válvula mitral pode ser visualizado sem quaisquer sinais de insuficiência e parece ter uma componente genética em raças *Cavalier King Charles Spaniels* (CKCS) e *Dachshunds*. Estes cães tendem a apresentar um prolapso valvular logo aos 3 anos sem quaisquer sinais ou sopros cardíacos e tendem a desenvolver insuficiência mitral mais tarde (Beardow & Buchanan, 1993; Pedersen *et al.*, 1995). Em 19 CKCS com insuficiência mitral, 84% apresentava um prolapso valvular e *Dachshunds* com 3 anos de idade sem sopros cardíacos, tem 47% de incidência de prolapso (Pedersen *et al.*, 1995; Pedersen *et al.*, 1996).

A Ecocardiografia *Bi-Dimensional* permite ao clínico examinar a anatomia da válvula afetada bem como identificar a lesão nodular valvular e um possível prolapso de um folheto da válvula para o AE durante a sístole. A informação mais útil da Ecocardiografia a 2D é o tamanho do átrio esquerdo. Quando medido na sua maior largura, numa Ecocardiografia a 2D, o diâmetro do AE a dividir pelo diâmetro da porção inicial da aorta (Ao), deve ser inferior ao intervalo entre 1.5 e 1.7, sendo desta forma estimado o tamanho atrial esquerdo (*Rácio AE/Ao*) (Haggstrom *et al.*, 1996; Kittleson & Brown, 2003; Borgarelli *et al.*, 2008). Quando o ratio entre estas duas estruturas supera o valor máximo do intervalo, então o valor prognóstico de sobrevivência diminui (Borgarelli *et al.*, 2008). Cães com insuficiência cardíaca apresentam geralmente um rácio maior que 2.0 (Haggstrom *et al.*, 1994). De acordo com a classificação NYHA (*New York Heart Association*), cães no estadio 3 e 4 têm um átrio esquerdo maior que os que se encontram em estadio 2, que por sua vez é maior que

os de estadio 1. Os cães em estadio 1 não apresentam um átrio esquerdo maior que os cães sem doença cardíaca (Haggstrom *et al.*, 1996).

Dependendo do grau de sobrecarga de volume, o aumento das câmaras atrial e ventricular podem estar mais ou menos pronunciados. Na presença de regurgitação mitral e quando a contractilidade permanece normal, os movimentos da parede ventricular e do septo são acentuados (Couto & Nelson, 2003). A distância do ponto E ao septo (EPSS) é pequena ou ausente e há uma elevada fração de encurtamento. Até ocorrer falha ao nível do músculo miocárdico, o diâmetro ventricular diastólico está aumentado e o sistólico normal. O índice de volume sistólico final pode ser útil na avaliação da função miocárdica (Kittleson *et al.*, 1984). Cães pequenos com doença mitral severa apresentam geralmente uma fração de encurtamento superior a 50% (Amberger *et al.*, 1995). Os folhetos valvulares afetados estão geralmente espessados (nomeadamente o folheto anterior) e podem sofrer um arredondamento nas pontas.

O movimento inicial das válvulas é composto por uma diástole inicial e um enchimento ventricular rápido, originando no fluxo transmitral um pico inicial “E” (enchimento inicial), que deve quase chegar ao septo interventricular. Este pico corresponde ao enchimento inicial do ventrículo, e é guiado pelo gradiente de pressão. À medida que vai decorrendo o enchimento ventricular, o diferencial de pressões entre o átrio e o ventrículo vai diminuindo, diminuindo conseqüentemente o fluxo transmitral. Este fenómeno vai desencadear o aparecimento do segundo pico no fluxo transmitral, onde os folhetos da válvula mitral já não estão totalmente abertos. Este é o pico “A” (contração atrial), e corresponde a uma fase de enchimento ventricular lenta. Em casos de batimentos cardíacos elevados, este fluxo transmitral torna-se único, sem distinção dos picos “E” e “A”, já que o enchimento ventricular inicial e a contração atrial coincidem (Boon, 2011).

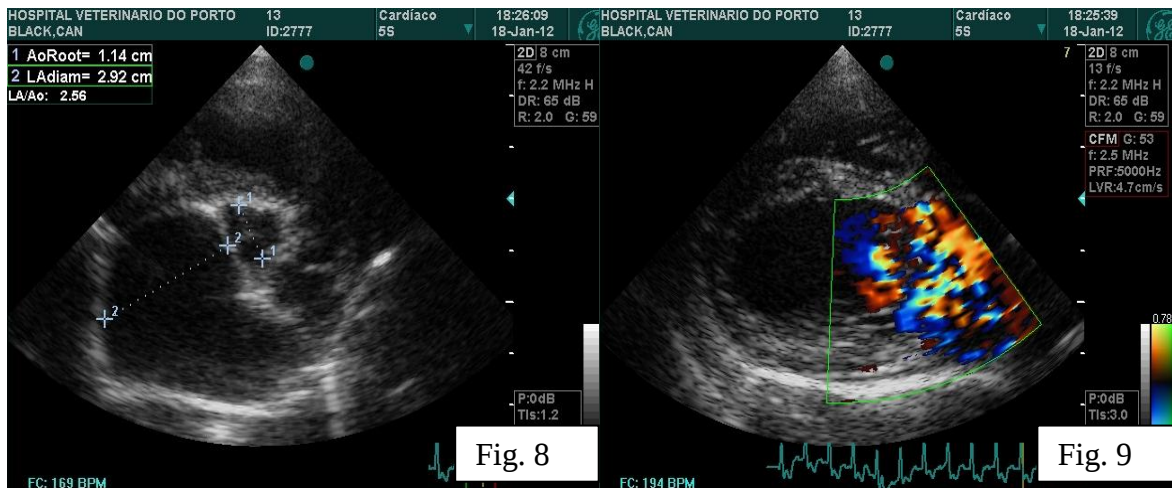


Fig.8 e 9. Na Fig.8 verifica-se uma marcada dilatação do átrio esquerdo, notando-se um $Ratio\ AE/Ao$ de 2,56 cm. O *Doppler* a cores visualizado na Fig.9 demonstra a severa regurgitação ao nível da válvula mitral. (Imagens referentes a um macho, de raça Indeterminada de 14 anos, caso seguido no HVP).

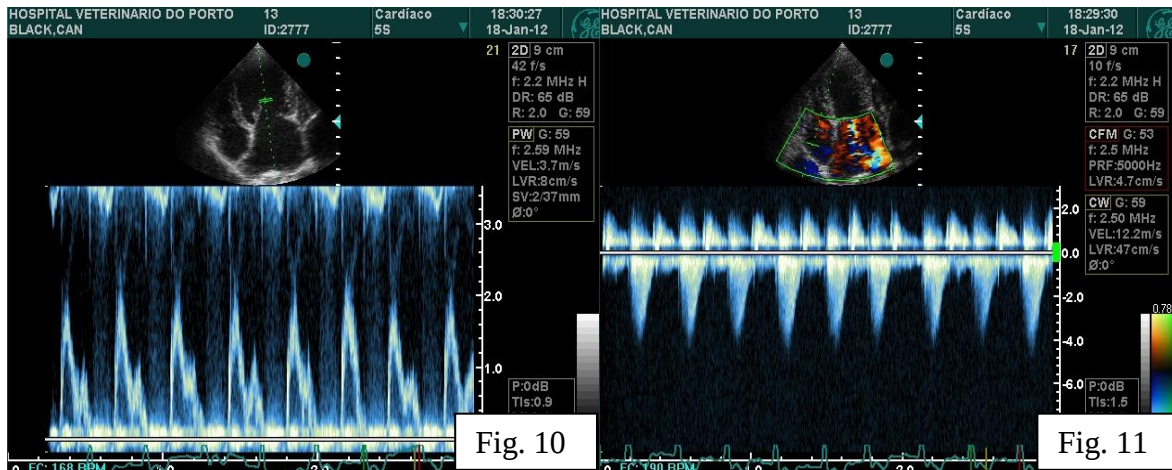


Fig.10 e 11. No *Doppler* pulsado da Fig. 10 verifica-se um padrão mitral restritivo, sendo o $ratio\ E/A$ superior a 2. O *Doppler* espectral contínuo demonstrado na Fig.11 evidencia uma hipertensão pulmonar, uma complicação por vez associada a cães com DMVM. (Imagens referentes a um macho, de raça Indeterminada de 14 anos, seguido no HVP).

No modo M é possível visualizar-se um movimento exacerbado e ecos espessos da mitral. Na DMVM pode ocorrer prolapso sistólico ou encurvamento, para o átrio, de parte de um ou ambos os folhetos (Davila-Roman *et al.*, 1993). A tentativa de diagnóstico de DMVM pela separação dos folhetos da válvula mitral durante a sístole não tem geralmente sucesso no modo – M e só ocasionalmente é bem sucedida na ecocardiografia Bi-Dimensional (Feigenbaum, 1981).

Quadro 3 - Achados ecocardiográficos na DMVM referentes à ecocardiografia a 2-D e Modo-M (adaptado de Boon, 2011)

Achados ecocardiográficos na DMVM referentes à ecocardiografia a 2-D e Modo-M
- Lesões valvulares degenerativas
- Dilatações ventricular e atrial esquerdas
- Movimento exacerbado do septo interventricular e da parede livre
- Possível atraso no encurtamento valvular mitral
- Possível encurtamento gradual da válvula aórtica

No *Doppler a cores* é possível visualizar-se a direção e extensão do volume regurgitado para o átrio podendo mapear-se a área de regurgitação e a sua severidade, e no *Doppler espectral* estima-se o gradiente de pressão sistólico entre o átrio e o ventrículo afetados (Boon, 2002; Boon, 2011). Em humanos, uma regurgitação mitral ou tricúspide que ocupe menos que 20% do tamanho do átrio é considerada leve, se ocupar 20 a 40% é moderada, e mais que 50% é considerada severa (Helmcke *et al.*, 1987; Muzzi *et al.*, 2003). Poderá ocorrer uma hipertensão pulmonar secundária à dilatação atrial esquerda (Johnson *et al.*, 1999).

1.4 O SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO ACVIM (*American College of Cardiology/American Heart Association*)

A capacidade de exercício é muitas vezes difícil de avaliar, o que faz com que a classificação NYHA (*New York Heart Association*) deixe de ser tão conveniente para classificar a gravidade da insuficiência cardíaca em pequenos animais. Em 1992, o ISACHC propôs uma nova classificação com base no diagnóstico anatómico e gravidade dos sinais clínicos em repouso (McEwan, 1998). Já em 2001, a ACVIM (*American College of Veterinary Internal Medicine*) extrapolou uma classificação da medicina humana da *American College of Cardiology/American Heart Association* para

Doenças Valvulares Cardíacas Crónicas que engloba animais com risco de desenvolverem doença cardíaca, como os *Cavalier King Charles Spaniels* sem sopro cardíaco. Esta é uma classificação mais atualizada que é comumente utilizada para pacientes com Doença Mixomatosa Valvular Crónica.

Quadro 4 - Sistema de classificação ACVIM (*American College of Veterinary Internal Medicine, 2009*).

Grau de insuficiência cardíaca	Sinais Clínicos	
ESTADIO A	Pacientes com elevado risco de desenvolver doença cardíaca, mas ainda não apresentam desordens estruturais	
ESTADIO B	Doença cardíaca estrutural (sopro) mas sem sinais clínicos de insuficiência cardíaca	B1 – pacientes assintomáticos sem sinais radiográficos ou ecocardiográficos de remodelagem cardíaca
		B2 – pacientes assintomáticos que apresentam regurgitação valvular hemodinamicamente significativa, e achados radiográficos ou ecocardiográficos de dilatação /espessamento ventricular esquerdo
ESTADIO C	Pacientes com doença cardíaca estrutural que já apresentaram ou apresentam sinais de insuficiência cardíaca congestiva	
ESTADIO D	Pacientes em estadio final de doença cardíaca com sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva que não respondem à terapia convencional	

1.5 O TRATAMENTO E O CONSENSUS DE 2009

O objetivo geral do tratamento num animal com doença cardíaca é prolongar a e manter ao máximo a sua qualidade de vida (Bonagura, 1994). Em pacientes com regurgitação mitral, este objetivo pode ser esclarecido de forma mais específica ao reduzir a regurgitação da válvula mitral, prevenir ou aliviar a congestão pulmonar, manter o débito cardíaco prevenir ou tratar complicações ou situações agravantes e preservar os mecanismos compensatórios cardíacos de reserva. Estes objetivos devem ser alcançados da forma menos dispendiosa possível e com o mínimo de efeitos secundários. Como já referido anteriormente, a regurgitação mitral tende a progredir e piorar, não só pelo progresso das lesões valvulares, mas também pelos mecanismos patofisiológicos de compensação que se exacerbam e perpetuam com o tempo. O método ideal de tratamento é a substituição cirúrgica da válvula, antes que qualquer mecanismo compensatório fosse ativado, mas em animais de companhia esta forma terapêutica ainda não é praticável (Bonagura, 1994). Assim sendo, a única alternativa disponível é tentar modificar o curso natural da doença, através de intervenção médica, reduzindo a severidade da regurgitação mitral e moderar o excesso de resposta aos mecanismos patofisiológicos.

No passado ano de 2009, vários especialistas da área juntaram-se na tentativa de decidir em que estadios da doença valvular crónica é que se inicia o tratamento, bem como verificar quais os fármacos mais úteis nas diferentes situações clínicas da doença. Estima-se que 10% dos cães que se apresentam à consulta para os cuidados primários têm doença cardíaca (Atkins *et al.*, 2009). Neste *Consensus*, foi usada uma adaptação da classificação de 2001, para o tratamento da doença e falha cardíaca em pacientes humanos, pelo Colégio Americano de Cardiologia (*American College of Cardiology*) / Associação Americana de Cardiologia (*American Heart Association*). Nesta abordagem, espera-se que os pacientes avancem para o estágio seguinte da doença, a não ser que a progressão da doença seja alterada pelo tratamento. Este sistema compreende 4 estadios básicos de classificação (Atkins *et al.*, 2009):

- **Estadio A** – identifica pacientes com elevado risco de desenvolver doença cardíaca, mas presentemente não se identifica qualquer desordem estrutural cardíaca (ex: todos os *Cavalier King Charles Spaniel* sem sopro cardíaco).

- **Estadio B** – Engloba pacientes com doença cardíaca estrutural (ex: presença do típico sopro cardíaco na regurgitação da válvula mitral), mas que nunca desenvolveram sinais de insuficiência cardíaca. Devido à importância das implicações clínicas tanto para o prognóstico como para o tratamento, há uma subdivisão do grupo em B1 e B2.

- **Estadio B1** – refere pacientes assintomáticos que não apresentam evidências radiográficas ou ecocardiográficas de remodelagem cardíaca, como consequência de doença cardíaca valvular crônica.

- **Estadio B2** – Refere pacientes assintomáticos que apresentem regurgitação valvular hemodinamicamente significativa, com evidências radiográficas ou ecocardiográficas de aumento cardíaco do lado esquerdo.

- **Estadio C** – Engloba pacientes que já apresentaram ou apresentam sinais clínicos de insuficiência cardíaca, associada a doença cardíaca estrutural. Devido às diferenças de tratamento entre os cães que apresentam insuficiência cardíaca aguda que necessitam de cuidados hospitalares e os que apresentam insuficiência cardíaca que pode ser compensada de forma gradual, esta abordagem é feita em separado.

- **Estadio D** – Refere-se a pacientes em estado terminal da doença, apresentando sinais de insuficiência cardíaca relacionadas com doença valvular, que é refratária ao tratamento padrão. Estes pacientes necessitam de abordagens especiais de estratégias terapêuticas, para que possam permanecer clinicamente confortáveis. À semelhança do *Estadio C*, há pacientes que necessitam de abordagem aguda hospitalar.

Segundo o *Consensus*, não é recomendado nenhum tipo de tratamento aos pacientes dentro do Estadio A e B1. Em pacientes dentro do Estadio B2, não houve um consenso quanto à aplicação de qualquer tipo de tratamento ou dieta, sendo controversa a sua utilização: “*Therapy for Stage B2 (both pharmacologic and dietary) is controversial, and no consensus could be reached with currently available evidence.*” (Atkins *et al.*, 2009).

O tratamento usado em animais dentro do Estadio B2 deve incidir preferencialmente no uso de Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA), que apesar de não haver consenso uma grande maioria dos especialistas recomendou o

seu uso, e de β -bloqueantes em que apenas uma minoria recomendou o seu uso (Atkins *et al.*, 2009).

Os IECAs previnem a conversão de angiotensina I em angiotensina II, causando uma redução imediata na resistência arteriolar sistêmica e um grau moderado de venodilatação. Os valores séricos de aldosterona e vasopressina geralmente diminuem e o fluxo sanguíneo renal aumenta, resultando numa marcada diurese (Sisson, 1987), reduzindo a retenção de água e sódio, e inibindo os efeitos adversos da aldosterona sobre o coração. Os efeitos vasodilatadores dos IECAs podem ser potenciados pelas cininas vasodilatadoras, normalmente degradadas pela ECA (Couto & Nelson, 2003). Um efeito vasodilatador local pode ocorrer pela inibição da ECA encontrada no interior das paredes vasculares, mesmo na ausência de altos níveis circulantes de renina. Esta inibição local da ECA é benéfica também devido à modulação da musculatura lisa vascular e à remodelagem miocárdica (Sharpe *et al.*, 1991; Ettinger *et al.*, 1992; Couto & Nelson, 2003; Atkins *et al.*, 2007). Nos estudos *IMPROVE* e *LIVE* (cães sintomáticos) que incluíam respetivamente 22 e 88 cães com regurgitação mitral, o enalapril aparentou ter efeitos benéficos no tratamento (Sisson, 1995; Ettinger *et al.*, 1998). Os IECAs parecem também retardar o aparecimento da forma clínica da insuficiência cardíaca por disfunção miocárdica (Couto & Nelson, 2003). Muitos veterinários optam pelo uso de IECAs antes de estabelecida a insuficiência cardíaca, mas não há evidências científicas que demonstrem o seu benefício nesta altura: “*There are no long-term studies that support the use of vasodilator therapy in asymptomatic patients with chronic mitral regurgitation.*” (Levine & Gaasch, 1996).

Já foi demonstrado que o benazepril promove um aumento da esperança de vida em cães com DMVM em graus II, III e com insuficiência cardíaca na classificação ISACHC (Pouchelon *et al.*, 2008), no entanto a eficácia em atrasar a progressão da insuficiência cardíaca e a aumentar a esperança de vida em pacientes assintomáticos permanece desconhecida (Pouchelon *et al.*, 2008).

Para pacientes com aumento atrial com relevância clínica numa examinação inicial, ou naqueles pacientes que ocorreu um aumento atrial muito significativo em exames sucessivos, uma maioria dos palestrantes defendeu que se devia iniciar um tratamento com IECAs (Atkins *et al.*, 2009). Estudos clínicos examinaram a eficácia dos IECAs em cães em estadio B2, obtendo resultados diversos. Em alguns estudos verificou-se que nenhum efeito ou apenas um pequeno efeito positivo se fez notar com a utilização de IECAs, no que diz respeito ao atraso de uma insuficiência cardíaca

congestiva (Atkins *et al.*, 2002; Kvarf *et al.*, 2002; Pouchelon *et al.*, 2008). Uma minoria dos membros integrantes na palestra não recomendou terapia para cães assintomáticos até que se façam mais estudos acerca dos benefícios da sua utilização (Atkins *et al.*, 2009).

O estudo Escandinavo de 2002, SVEP (Kvarf *et al.*, 2002), concluiu que o tratamento a longo prazo com enalapril em cães assintomáticos com DMVM, não adia a progressão da insuficiência cardíaca, quer houvesse ou não cardiomegália no início do estudo (Kvarf *et al.*, 2002). A elaboração deste estudo baseou-se nos efeitos do enalapril em medicina humana, que realmente atrasa a progressão de insuficiência cardíaca e diminui o tempo de hospitalização, em pacientes assintomáticos com disfunção ventricular esquerda (Investigators, 1992). Outro dos fatores foi o aumento da concentração da renina plasmática e da aldosterona em cães assintomáticos com DMVM, relatando a ativação precoce do SRAA em 18 *Cavalier King Charles Spaniels* com Doença Mixomatosa Valvular Mitral assintomática ou moderadamente assintomática, segundo Pedersen, em 1995 (Pedersen *et al.*, 1995 a). No estudo SVEP verificaram que o número de cães que desenvolveram insuficiência cardíaca foi semelhante no grupo experimental e *placebo* (43% e 42% respetivamente).

Já num estudo (VETPROOF) mais recente (Atkins *et al.*, 2007), verificou-se que o tratamento crónico com enalapril, em cães com regurgitação mitral moderada a severa, atrasava a insuficiência cardíaca, comparativamente aos animais *placebo*. Este estudo tinha dois *endpoints*, com base no número de dias em que os animais não demonstravam sinais de insuficiência cardíaca. O primeiro *endpoint* terminava aos 500 dias, e o outro no final do estudo (cerca dos 1500 dias). Apesar dos resultados entre os grupos não serem significativos, este estudo revelou um atraso de 4 meses no atraso da insuficiência cardíaca nos cães que receberam tratamento (Atkins *et al.*, 2007). No 2º *endpoint* (fim do estudo) não se verificaram significativas diferenças entre os 2 grupos (22% no grupo que recebia tratamento e 9,2% no grupo *placebo* permanecerem livres de sinais de insuficiência cardíaca), embora no 1º *endpoint* estas se façam notar, permanecendo 64% dos cães livres de insuficiência cardíaca, contra os 44,6% dos cães no grupo *placebo*, o que pode estar relacionado com efeitos benéficos do IECA.

No estudo SVEP, todos os cães pertenciam à mesma raça, *Cavalier King Charles*, que se comporta de forma diferente em relação às outras raças, tanto na regurgitação da válvula mitral, como na ativação do SRAA (Beardow & Buchanan 1993,; Pedersen *et al.*, 1995 c), ao passo que no estudo VETPROOF usaram-se 24 raças

diferentes. Para além disso havia uma grande discrepância na distribuição de sexos (135 machos e 94 fêmeas) e idades diferentes (média 6,7 anos) no SVEP, comparativamente com o estudo VETPROOF (sexos: 60 machos e 64 fêmeas e média de idades 10,3 anos). A dose de enalapril usada no estudo VETPROOF foi substancialmente maior que no SVEP (médias de 0,46 mg/kg e 0,37 mg/kg, respetivamente), que pode possibilitar a hipótese de que os efeitos benéficos do enalapril a longo prazo apenas se façam notar em doses mais elevadas. As diferenças de resultados entre estes dois estudos pode também residir no facto de no estudo SVEP serem aceites animais menos severamente afetados, sendo que menos que 50% dos cães apresentava cardiomegália, não existia um mínimo de dimensões ecocardiográficas para o átrio esquerdo e o tempo para verificar o início da insuficiência cardíaca era quase o dobro no estudo SVEP.

Apesar dos resultados no estudo VETPROOF serem mais promissores, revelando um ligeiro efeito benéfico do enalapril no atraso da insuficiência cardíaca, quando administrado cronicamente em cães com regurgitação mitral compensada moderada a severa, algumas críticas lhe foram apontadas. O número de animais usado foi pequeno, sendo que apenas 53% de 124 cães alcançou o fim do estudo. A dosagem usada para o enalapril por dia, quase alcançou o máximo aconselhado (0,5 mg/kg), limitando assim os efeitos benéficos em causa. Os resultados deste estudo não podem ser extrapolados para cães jovens, com menos de 5 anos, com mais de 20 kg, ou moderadamente afetados (sopros cardíacos inferior a grau 3, radiograficamente com coração normal, ou com o ratio átrio esquerdo / aorta inferior a 1,6).

Um estudo retrospectivo com 141 casos, realizado por *Pouchelon* em 2008 (*Pouchelon et al.*, 2008), verificou que o benazepril tinha um efeito benéfico em cães assintomáticos, com doença valvular mitral e regurgitação moderada a severa, aumentando a sua esperança média de vida, à exceção da raça *Cavalier King Charles Spaniel*. “...this suggests that BNZ increases quality of life in dogs with ISACHC class I MVD because it contributes to significantly prolong the asymptomatic period.” (*Pouchelon et al.*, 2008). No entanto, alguns estudos recentes demonstraram que a classe I de ISACHC na DVMV é muito heterogénea, e pode englobar mais animais severamente afetados do que clinicamente suspeitos (*Gouni et al.*, 2007). Devido aos resultados peculiares obtidos nos *Cavalier King Charles Spaniels*, verifica-se que os resultados concluídos referentes a uma raça não podem ser extrapolados para outras. É importante reforçar que este foi um estudo retrospectivo, e são necessários mais estudos prospetivos para confirmar a eficácia do benazepril neste tipo de pacientes.

Quanto ao uso de β -bloqueantes, apenas uma minoria dos palestrantes do *Consensus* da ACVIM de 2009 recomendou a sua utilização, com uma dose baixa, durante 1 a 2 meses. A maioria recomenda a realização de mais estudos para apurar melhor os efeitos causados por este fármaco (Atkins *et al.*, 2009).

Mais nenhum fármaco foi recomendado pelos palestrantes nestas Linhas-Guia para pacientes em estadio B2. Apesar de serem necessários mais estudos antes de um consenso de recomendação ser feito, em determinadas situações, os palestrantes consideram a hipótese do uso de fármacos como o *Pimobendan*, *Digoxina*, *Amlodipina* ou *Espironolactona* (Atkins *et al.*, 2009).

O tratamento dietético é altamente recomendado, baseando-se numa dieta com restrição de sódio, e promovendo uma dieta com alta palatibilidade, contendo um grau adequado de proteínas e calorias para manter a boa condição corporal do animal.

O tratamento em pacientes assintomáticos com DMVM permanece ainda sem consenso, sendo necessários estudos para verificar a verdadeira eficácia dos fármacos aconselhados no atraso da progressão da insuficiência cardíaca. A medição da aldosterona em pacientes assintomáticos de grau B2 do sistema de classificação da ACVIM é então mais um indicador se realmente há aumento do SRAA neste tipo de cães, e se fará sentido usar IECAs numa fase precoce da doença.

2. OBJETIVOS

- Verificar se cães assintomáticos com doença valvular mixomatosa mitral têm ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, mediante os valores de aldosterona sérica, parâmetro de ativação neuro-hormonal.
- Correlacionar a remodelagem cardíaca com os níveis de aldosterona sérica
- Verificar se se justifica o uso de *IECAs* numa fase precoce da doença (classe B2 da classificação *ACVIM*), através dos valores da aldosterona sérica.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Amostra - Neste estudo preliminar foram usados 12 cães com doença mixomatosa valvular mitral clinicamente assintomáticos, pertencentes ao grupo B2 do Sistema de classificação ACVIM. Estes animais ainda não tinham iniciado qualquer tipo de terapêutica cardíaca. Foram usados animais de diferentes raças das quais 7 eram SRD (Sem Raça Definida), 1 Dálmata, 1 Jack Russel Terrier, 1 Beagle e 2 Caniches, com pesos compreendidos entre os 4,5kg e os 26,4 kg (média de 12,6kg). As idades situavam-se entre os 2 e os 17 anos (média de 10,6 anos) e foram incluídos 7 machos e 5 fêmeas.

Ureia e Creatinina séricas - Foi retirado sangue para obtenção de plasma em tubo seco, após centrifugação a 1500 rotações durante 5 minutos, para medição de ureia (BUN) e creatinina (Crea) no laboratório do Hospital Veterinário do Porto (HVP), pela máquina de análises bioquímicas “*Fujifilm DRI-CHEM 4000i*”, para descartar qualquer problema de origem renal. Para a medição da **Aldosterona sérica canina** foram aproveitados estes tubos com plasma e enviados para o laboratório regional INNO, para serem congelados e remetidos para o laboratório IDEXX, que procedeu à sua medição pela técnica de radioimunoensaio (RIA).

Análise de urina - mediu-se a Densidade urinária dos animais num refratómetro manual (“*ATAGO URC-Ne*”) e enviaram-se para o laboratório veterinário INNO amostras de urina para medições do ratio Proteína – Creatinina. As colheitas de urina foram feitas por cistocentese a 9 animais, sendo que nos restantes foi realizada uma colheita manual após a micção. Os exames de sedimento foram realizados no laboratório do Hospital Veterinário do Porto.

Pressão arterial e Frequência cardíaca - Para determinar as pressões sanguíneas sistólica, média e diastólica, e a Frequência cardíaca usou-se o medidor de pressões oscilométrico “*Memodiagnostic*”. A obtenção das pressões sanguíneas procedeu-se com o animal em decúbito lateral direito, no membro anterior esquerdo, após a climatização do animal e antes de ser feito qualquer exame. Fizeram-se 7 medições, descartando a primeira e a última, procedendo depois a uma média aritmética das restantes. Os valores referentes à frequência cardíaca foram confirmados por auscultação. Nesta auscultação, 6 destes animais tinham um sopro de grau III/IV, 3 com um sopro de grau II/IV e 3 com um sopro de grau IV/VI.

Ecocardiografia - As medições dos parâmetros cardíacos ecocardiográficos foram obtidas pelo Dr. Luís Lima Lobo no Ecocardiógrafo do Hospital Veterinário do Porto (“GE (*General Electrics*) *Vivid 3 Pro* – *Vingmed Technology*”). Para obter os sinais de remodelagem cardíaca, precedeu-se às medições do rácio Átrio esquerdo/Aorta (AE/Ao), da parede ventricular em sístole e diástole, das frações de encurtamento e ejeção e ao ESVI (*end systolic volume index* – índice de volume final em sístole) e EDVI (*end diastolic volume index* - índice de volume final em diástole) (Chetboul & Tissier, 2012). Para além destas medições ecocardiográficas, procedeu-se também às medições do rácio da onda E/onda A (rácio E/A) e desaceleração da onda E do fluxo transmitral, por forma a poder relacionar com os valores de aldosterona sérica. Se o rácio E/A for inferior a 1 o padrão do fluxo transmitral é não restritivo, se superior a 2 é restritivo e se entre 1 e 2 deve-se medir a desaceleração da onda E do fluxo, sendo que se inferior a 80 milissegundos é restritivo e se superior é não restritivo (Borgarelli *et al.*, 2006).

Para avaliação estatística foi utilizado o *Software* estatístico *R 2.8.1*. Para efeitos de avaliação das diferenças entre uma média de referência e uma amostra independente, preconizou-se a utilização do teste *t* para uma amostra. O valor padrão de aldosterona foi calculado com base no pressuposto de que os valores de referência da técnica RIA (*radio immuno assay*) do laboratório IDEXX seguem uma distribuição normal e apresentam uma média de 58.5 pg/ml e um intervalo de confiança de 95% compreendido entre 15 e 102 pg/ml. Atendendo a que a amostra em estudo apresenta um reduzido número de animais e não se ter verificado o pressuposto de normalidade dos valores de aldosterona pelo teste de *Shapiro-Wilk* ($p\text{-value} = 0.02009$), procedeu-se à alternativa não paramétrica, executando-se o teste de *Mann-Whitney* ou *Wilcoxon Signed Rank*. Pelas mesmas razões, na avaliação da relação entre duas variáveis numéricas, utilizou-se a alternativa não paramétrica ao *coeficiente de Pearson*, o *coeficiente de Spearman*.

4. RESULTADOS

4.1 Parâmetros Bioquímicos

As análises à ureia e creatinina séricas estavam dentro dos parâmetros de normalidade, medindo-se um mínimo de 7,1mg/dl, um máximo de 29,1mg/dl e uma média de 18,1mg/dl de ureia (intervalo de referência entre 9,2 e 29,2 mg/dl), com um intervalo de confiança de 95% (*IC*95% [16,95 – 19,25]) e um mínimo de 0,5mg/dl, um máximo de 1,3mg/dl e uma média de 0,7mg/dl (*IC*95% [0,53 – 0,87]) de creatinina (intervalo de referência entre 0,4 e 1,4 mg/dl). As densidades urinárias cuja média foi 1035 (*IC*95% [1023 - 1047]), o máximo de 1037 e o mínimo de 1029 estavam dentro dos valores normais, assim como os raios entre a Proteína e Creatinina, obtendo-se um máximo de 0,49, um mínimo de 0,07 e uma média de 0,32 (*IC*95% [0,10 – 0,54]) (valor de referência <0,5). Nenhum dos sedimentos dos animais em estudo apresentava alterações assinaláveis. Com estes resultados foi possível eliminar alterações renais nos animais em estudo.

4.2 Pressões arteriais e Frequência Cardíaca

Na medição da pressão sistólica verificou-se um mínimo de 114mmHg e um máximo de 187mmHg, com um valor médio de 144mmHg (*IC*95% [142,8 – 145,1]). De acordo com a classificação ACVIM, 4 destes animais apresentavam-se hipertensos sendo que 1 apresentava um risco de categoria II de lesão de órgãos (159mmHg), 1 de risco IV (187mmHg) e 2 de risco III (173 e 178mmHg). Na medição da pressão diastólica observaram-se 3 animais hipertensos, dos quais 2 destes tinham hipertensão sistólica. Dois apresentavam um risco de categoria II de lesão orgânica (97 e 99mmHg) e 1 de categoria III (103mmHg). O valor mínimo de pressão diastólica foi de 46mmHg, o máximo de 103mmHg e a média de 82mmHg (*IC*95% [81,1 – 82,9]). O mínimo da pressão arterial média foi de 73mmHg, o máximo de 141mmHg e um valor médio de 107mmHg (Duke et al., 2011). A frequência cardíaca teve um mínimo de 102 e um máximo de 171 batimentos por minuto sendo o valor médio de 136 batimentos por minuto (*IC*95% [134,9 – 137,1]).

4.3 Parâmetros ecocardiográficos e remodelagem cardíaca

A remodelagem cardíaca foi identificada por ecocardiografia bem como as medições do rácio E/A e da desaceleração da onda E do fluxo transmitral. Para verificar dilatação do átrio esquerdo procedeu-se à medição do rácio átrio esquerdo com a aorta (AE/Ao) e foi considerado aumentado se $> 1,7$ (Borgarelli *et al.*, 2008). O valor mínimo medido foi de 1,1 e o máximo de 1,88, com um valor médio de 1,4 (IC95% [1,31 – 1,41]). Apenas um dos animais apresentava um rácio AE/Ao superior a 1,7. Outros parâmetros de remodelagem cardíaca analisados foram as medições da parede livre ventricular esquerda em sístole e diástole. Em sístole só 3 animais não apresentavam aumentos percentuais da parede livre em relação ao valor máximo do intervalo de referência (Tabelas 1, 2 e 3 (Boon, 2001)) onde o valor máximo foi de 41,4% de aumento e o valor médio de 11,9% (IC95% [9,9 – 13,9]). 5 dos cães não apresentaram aumentos percentuais da parede livre ventricular esquerda em diástole em relação ao valor máximo do intervalo de referência, sendo o seu valor máximo de aumento de espessura foi de 17,9% e o valor médio de 1,1% (IC95% [0,42 – 1,79]). Em relação à fração de ejeção consideraram-se os valores de referência da Tabela 4 dos anexos (Boon, 2011), onde se verificou um valor mínimo de 63,7% e um máximo de 87,8%, com uma média de 76,4% (IC95% [75,98 – 76,82]). O valor mínimo da fração de encurtamento foi de 33,8% e o máximo de 55,4% (média de 44,2%) atendendo ao intervalo de referência da Tabela 5 dos anexos (Boon, 2011) (IC95% [43,69 – 44,71]). O valor mínimo de ESVI (*end systolic volume index*) foi 6,7 ml/m² e o máximo de 28,9 ml/ m², com um valor médio 18,6 ml/ m² (IC95% [17,68 – 19,52]) (Valor de referência, Tabela 4 (Boon, 2011)). Quanto ao EDVI (*end diastolic volume index*), obteve-se um valor médio de 77,3 ml/ m² (IC95% [75,99 – 78,61]), com um máximo de 113,7 ml/ m² e um mínimo de 46,7 ml/ m² (Tabela 5, de referência (Boon, 2011)). O valor mínimo obtido no rácio E/A do fluxo transmitral foi de 0,69, com um máximo de 1,4 e um valor médio de 1,0 (IC95% [0,87 – 1,13]) e os valores de desaceleração da onda E mitral foram um mínimo de 93,0, um máximo de 137 e uma média de 108 milissegundos (IC95% [107,2 – 108,9]). 36% dos cães apresentaram um rácio E/A inferior a 1 e 64% entre 1 e 2. Todos os padrões obtidos foram não restritivos.

4.4 Aldosterona

Para análise dos valores da aldosterona sérica, usou-se o intervalo de referência do laboratório IDEXX (15 -102 pg/ml). O valor médio obtido nos cães em estudo foi de 70,9 pg/ml ($IC_{95\%}$ [67,99 – 73,81]), com um máximo de 186 e um mínimo de 25,1 pg/ml.

O teste de *Wilcoxon Signed Rank* usado sugere que não existem diferenças estatisticamente significativas entre os valores médios de aldosterona padrão e os valores dos canídeos com DMVM ($p\text{-value} = 0.5047$).

4.5 Associação estatística entre as variáveis

Verificou-se que não havia uma associação estatisticamente significativa ($p\text{-value} = 0,5376$) entre a idade dos animais e os valores de aldosterona. A *correlação de Spearman* apresenta um ρ (*Coeficiente de Correlação de Spearman*) de 0,19. O seguinte gráfico de dispersão demonstra esta ausência de correlação.

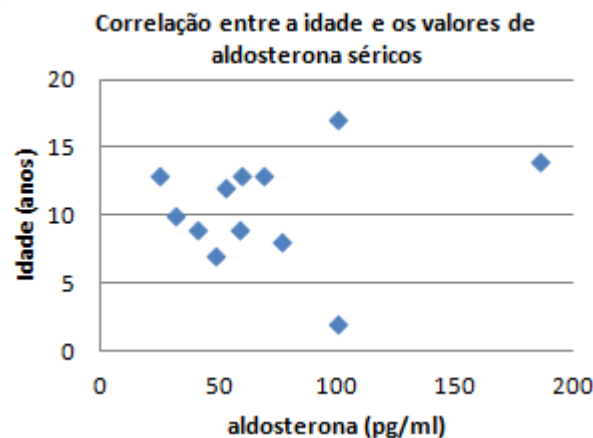
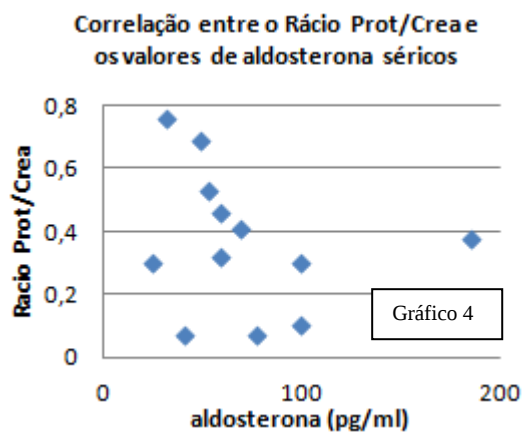
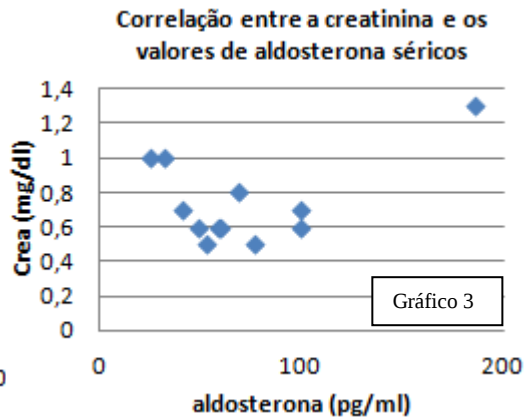
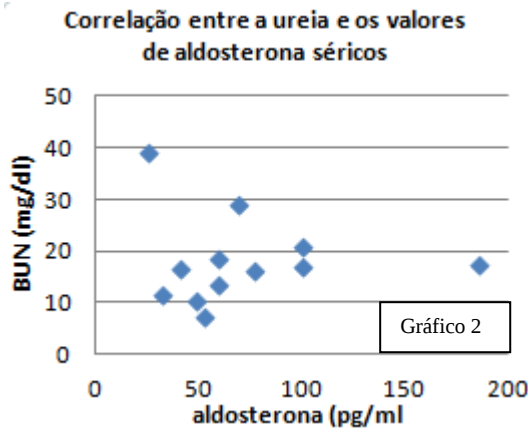


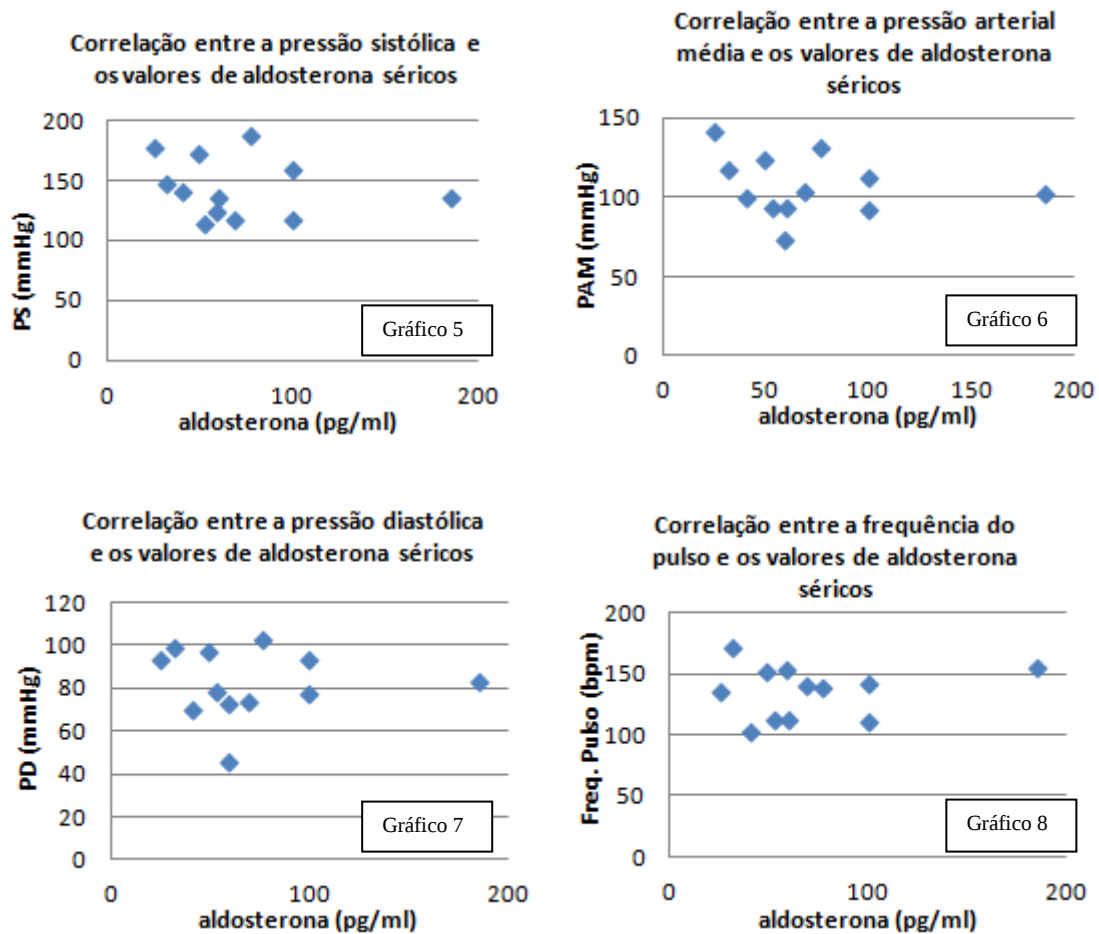
Gráfico 1 – Ausência de correlação entre a idade e os valores séricos de aldosterona.

Não houve uma relação estatisticamente significativa entre a ureia (BUN), creatinina (Crea) e Rácio Proteína-Creatinina (Rácio Prot/Crea) com os valores de aldosterona, já que o valor de $p\text{-value}$ foi de 0,4225 para a ureia, 0,7647 para a creatinina e 0,3667 para o Rácio Prot/Crea. O ρ foi de 0,26, -0,10 e 0,29 respetivamente entre as variáveis. Os seguintes gráficos de dispersão (gráficos 2,3 e 4) evidenciam os resultados obtidos.



Gráficos 2,3 e 4 – Gráficos de Dispersão a evidenciar a ausência de relação entre a ureia, creatinina e o Rácio Proteína-Creatinina com os valores séricos de aldosterona

Não se observou nenhuma relação entre as pressões medidas e frequência de pulso, com os valores de aldosterona obtidos. O *p-value* apresentava valores de 0,4021 para a pressão sistólica, 0,3654 para a pressão arterial média e 0,8667 para a pressão diastólica. A *correlação de Spearman* apresentava valores de ρ de -0,27, -0,29 e -0,05 respetivamente para as pressões medidas. O *p-value* obtido entre o pulso e a aldosterona foi de 0,8119 apresentando a *correlação de Spearman* um ρ de 0,08. É possível confirmar esta ausência de associação nos seguintes gráficos de dispersão (Gráficos 5, 6, 7 e 8).



Gráficos 5,6,7 e 8 – Gráficos de Dispersão evidenciando a ausência de relação entre as pressões sistólica, média e diastólica e frequência de pulso com os valores séricos de aldosterona.

Não se verificou nenhuma associação entre o rácio AE/Ao e os valores séricos de aldosterona, confirmado com o seguinte gráfico de dispersão (Gráfico 9). O *p-value* foi de 0,8115, confirmando a independência estatística entre estas duas variáveis. O coeficiente de correlação de Spearman foi de -0,08.

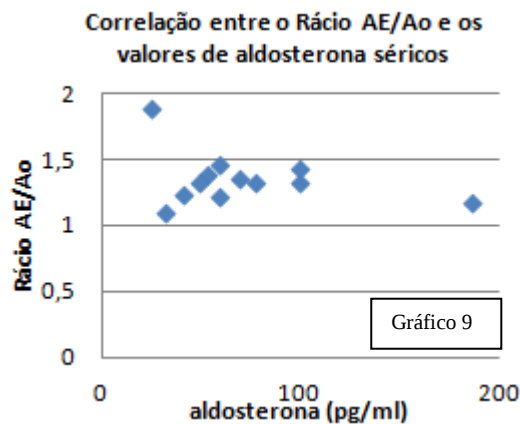
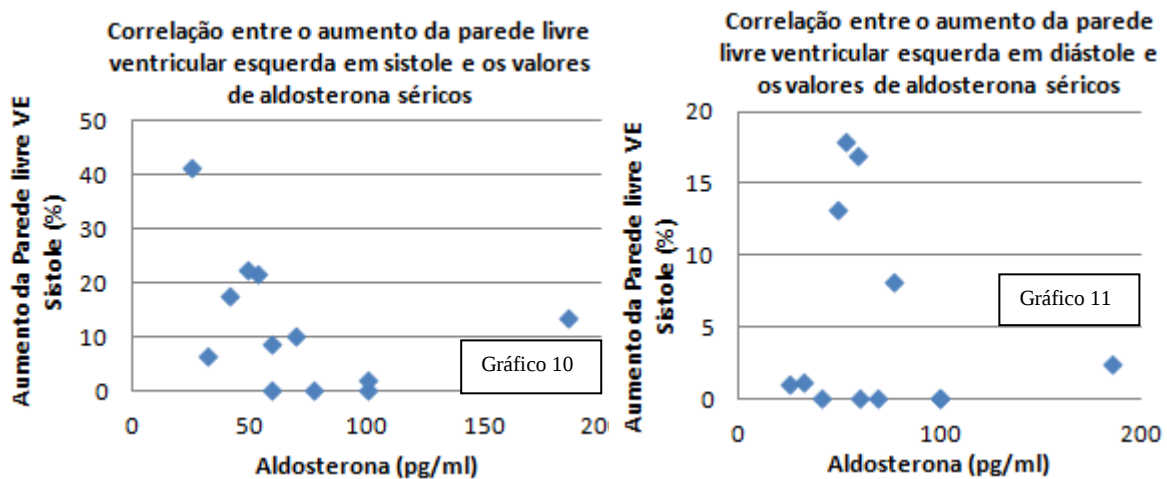


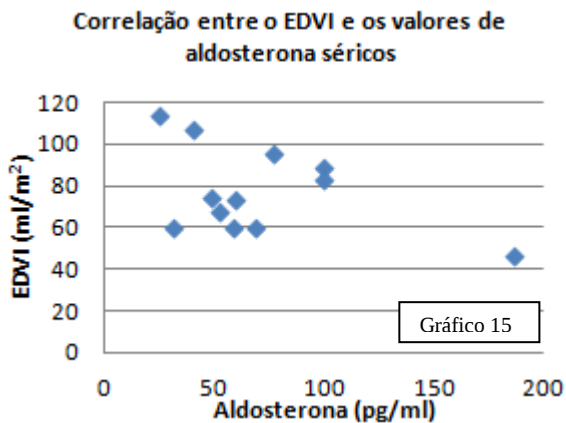
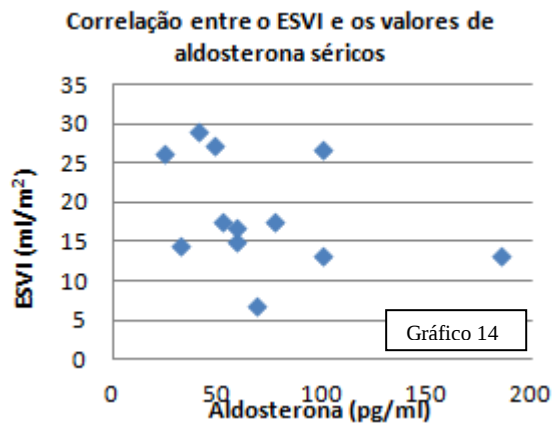
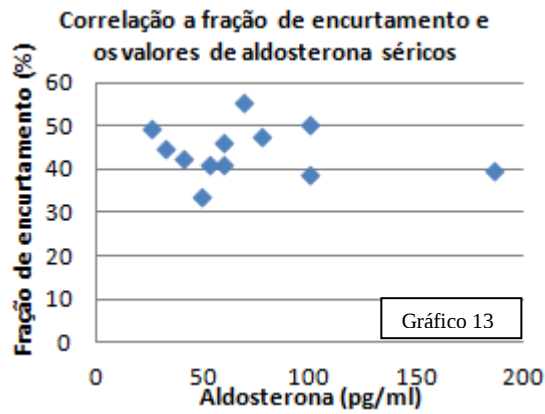
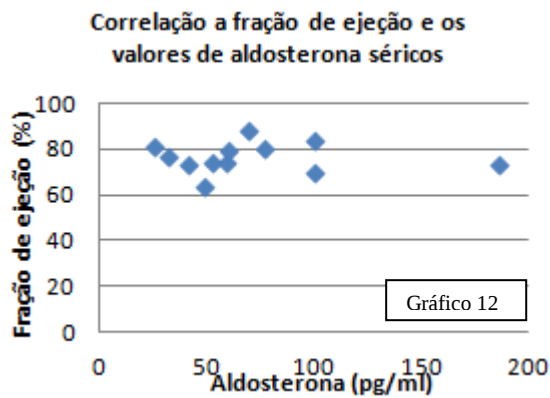
Gráfico 9 – Gráfica de dispersão entre o Rácio AE/Ao e os valores de aldosterona séricos.

O valor de p -value para as variáveis aldosterona e aumento percentual da parede livre ventricular esquerda em sístole foi de 0,052 e não revelou nenhuma associação estatisticamente significativa entre estas. O ρ foi de -0,57. Um p -value com este valor é próximo do limiar do estatisticamente relevante, mas para haver melhores conclusões seria necessário uma amostra maior (Gráfico 10). Em relação ao aumento percentual ventricular esquerdo em diástole não se verificou qualquer associação entre as variáveis, com um p -value de 0,5413 e um ρ de -0,19. (Gráfico 11).



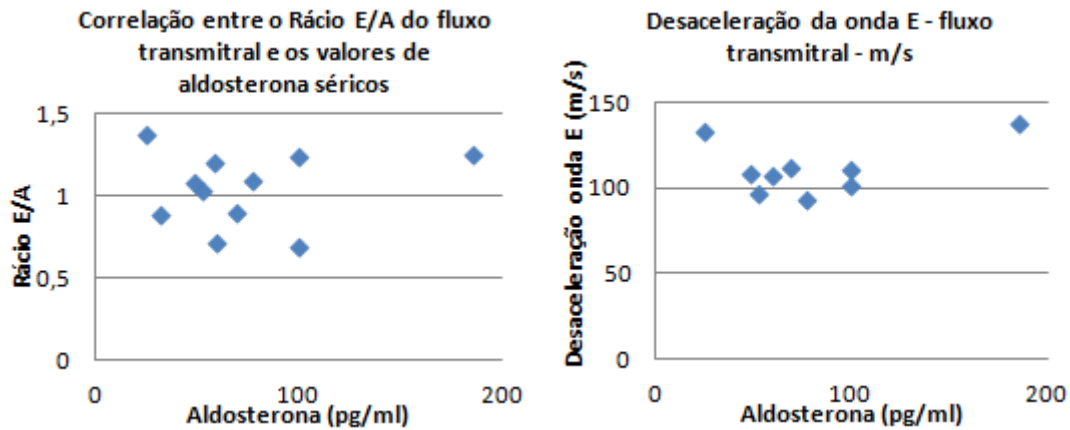
Gráficos 10 e 11 – Gráfico de dispersão entre a aldosterona e o aumento da parede livre ventricular esquerda em sístole e diástole.

Nas restantes variáveis de remodelagem cardíaca (fração de ejeção, fração de encurtamento, ESVI e EDVI) não se verificou qualquer associação estatisticamente significativa entre estas e os valores séricos de aldosterona. Os p -values foram respetivamente de 0,9741; 0,8883; 0,144 e 0,3931. A *Correlação de Spearman* apresentou *coeficientes de correlação* (ρ) de -0,01; -0,05; -0,45 e -0,27 para estas variáveis de remodelagem. Os seguintes gráficos de dispersão demonstram a falta de correlação estatística entre variáveis (Gráficos 12, 13, 14 e 15).



Gráficos 12,13,14 e 15 – Ausência de correlação entre a aldosterona e as variáveis de remodelagem fração de ejeção, fração de encurtamento, ESVI e EDVI.

À semelhança dos resultados obtidos anteriormente, não se verificou qualquer associação estatisticamente significativa entre o rácio E/A do fluxo transmitral e desaceleração da onda E com os valores séricos de aldosterona. Os *p-values* foram de 0,9900 para o rácio E/A do fluxo transmitral e 0,5909 para a desaceleração da onda E. O *coeficiente de correlação de Spearman* para o rácio E/A foi de 0 e para a desaceleração da onda E foi de 0,18. Os seguintes gráficos de dispersão conferem essa falta de associação estatística (Gráficos 16 e 17). Segundo *Borgarelli*, se o rácio E/A for inferior a 1 o padrão do fluxo transmitral é não restritivo, se superior a 2 é restritivo e se entre 1 e 2 deve-se medir a desaceleração da onda E do fluxo, sendo que se inferior a 80 milissegundos é restritivo e se superior é não restritivo (*Borgarelli et al.*, 2006). 36% dos cães apresentaram um rácio E/A inferior a 1 e 64% entre 1 e 2. Todos os padrões obtidos foram não restritivos.



Gráficos 16 e 17 – Ausência de correlação entre a aldosterona e as variáveis relativas ao fluxo transmitral, rácio E/A (gráfico 16) e desaceleração da onda E (gráfico 17).

Através dos valores de *p-value* obtidos com o teste estatístico *Wilcoxon Signed Rank*, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os valores médios de aldosterona padrão e os valores de aldosterona medidos nos canídeos com DMVM.

Em relação às variáveis de remodelagem cardíaca e do fluxo transmitral medidas, não se verificou nenhum tipo de correlação com os valores de aldosterona séricos.

5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

De acordo com o *Consensus* da ACVIM de 2009, no estadio B2 de pacientes com doença mixomatosa valvular mitral não há um acordo unânime entre especialistas em iniciar ou não uma terapêutica com IECA, sendo que 70% dos envolvidos é a favor da instituição deste fármaco (Atkins *et al.*, 2009; Chetboul & Tissier, 2012). Apesar de haver outras opções terapêuticas, os IECAs são de longe os fármacos mais estudados para pacientes assintomáticos e com sinais de remodelagem cardíaca com doença mixomatosa da válvula mitral. A sua principal função é atuar no sistema-renina-angiotensina-aldosterona, inibindo a formação de angiotensina II a partir da angiotensina I, impedindo a formação final de aldosterona com a finalidade de aumentar a performance hemodinâmica devido a uma vasodilatação arterial e venosa sistémica, contrariando a retenção de fluidos e bloqueando a progressiva remodelagem ventricular e atrial esquerda (Atkins & Haggstrom, 2012). Cães com cardiomegália secundária a regurgitação mitral, têm alterações hemodinâmicas quando comparados com os que apresentam um tamanho cardíaco normal, devido à remodelagem da porção esquerda cardíaca que se caracteriza por uma hipertrofia excêntrica, em resposta ao aumento da regurgitação mitral e ao aumento de volume de sangue (Borgarelli *et al.*, 2007).

Como já referido anteriormente, os dois estudos mais relevantes a englobarem os pacientes do estadio B2 do sistema ACVIM foram o estudo SVEP e o VETPROOF, que apesar de um desenho semelhante, onde foram usados pacientes com regurgitação mitral assintomáticos as conclusões obtidas foram antagónicas, já que o estudo escandinavo não verifica qualquer vantagem no uso de IECAs nesta fase precoce da doença e o estudo norte-americano VETPROOF refere alguma evidência em usar enalapril nesta altura. Contudo, apesar de desenhados de uma forma semelhante estes estudos diferiam em alguns aspetos, também já discutidos anteriormente.

Para Atkins, apesar de não haver uma evidência científica clara, os IECAs são indicados no tratamento de pacientes com regurgitação mitral e Doença Mixomatosa Valvular Mitral assintomáticos e provavelmente, continuarão a fazer parte de qualquer protocolo a usar no futuro (Atkins & Haggstrom, 2012).

Já para Haggstrom, apesar dos IECAs serem fármacos comprovadamente seguros, nunca foram aprovados em cães de estadio B2 da classificação ACVIM por autoridades reguladoras, sendo apenas autorizados em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva em conjugação com diuréticos. Estudos anteriores já demonstraram

uma ausência de aumento de atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, um usando cães da raça *Cavalier King Charles Spaniels* (Haggstrom *et al.*, 1997) e outro usando animais com sinais de insuficiência cardíaca congestiva usando o IECA conjuntamente com a furosemida (Haggstrom *et al.*, 1996 b). Estes valores normais podem estar associados a um aumento da atividade dos péptidos natriuréticos nesta fase da doença (Haggstrom *et al.*, 1997). Contrariamente a estes estudos, um estudo de 1995 realizado por Pedersen, verificou um aumento precoce da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona em 18 *Cavalier King Charles Spaniels* (Pedersen *et al.*, 1995).

A falta de evidência científica quanto ao uso de IECAs em animais assintomáticos com Doença Mixomatosa Valvular Mitral questiona a sua eficácia e por isso não é englobado nas diretrizes do *Colégio Americano de Cardiologia* (Bonow *et al.*, 2008) nem da *Sociedade Europeia de Cardiologia* (Vahanian *et al.*, 2007) na abordagem terapêutica a esta doença, embora no *Consensus* de 2009 da ACVIM (*American College of Veterinary Internal Medicine*), a maioria dos especialistas é a favor do seu uso.

Neste trabalho verificou-se que não existem diferenças estatisticamente significativas entre os valores médios de aldosterona padrão e os valores dos canídeos com DMVM, o que na minha opinião suporta o ponto de vista de Haggstrom, já que sendo estes valores medidos semelhantes ao dos animais livres de doença, o uso de IECAs deixa de fazer sentido. Apesar de ter sido feita apenas uma medição sérica dos valores de aldosterona durante a fase assintomática da vida do animal, este encontra-se dentro dos parâmetros da normalidade, o que permite ao clínico verificar que o uso de um IECA nesta altura não irá trazer vantagens terapêuticas. Os valores obtidos estavam dentro do intervalo de referência, podendo o sistema renina-angiotensina-aldosterona ainda não ter sido ativado ou haver uma maior atividade dos péptidos natriuréticos que inibem este sistema. De qualquer forma, os valores obtidos sugerem que o organismo está a manter este sistema dentro dos valores fisiológicos, pelo que não se deverá iniciar nesta fase precoce da doença o uso de IECAs.

Os IECAs inibem a conversão de angiotensina I em angiotensina II, acabando por diminuir a produção sérica de aldosterona, tendo um efeito vasodilatador. Além desta ação vasodilatadora, os IECAs tem um efeito protetor cardíaco pois inibem todas as ações negativas que a aldosterona tem sobre o coração a longo prazo, nomeadamente na remodelagem cardíaca. O uso de IECAs não inibe totalmente nem a produção de angiotensina II nem de aldosterona o que acaba por promover os fenómenos de escape

de aldosterona, quer pelo aumento do potássio sérico quer pelo aumento da concentração sanguínea de angiotensina I (Struthers, 2011). Quanto mais cedo se optar pelo uso de um inibidor da enzima de conversão de angiotensina, mais cedo se iniciam as vias alternativas a esta cascata e mais cedo se perde a eficácia deste fármaco na abordagem ao paciente nomeadamente pelo aumento sérico de potássio que vai estimular a produção alternativa de aldosterona. Uma recente meta-análise em humanos referiu a presença deste escape de aldosterona em cerca de 10% dos pacientes nos primeiros 6 meses de tratamento e entre 40 a 50% dos pacientes com 12 meses de tratamento (Bomback & Klemmer, 2007). Não existe no entanto, um consenso a nível da literatura humana de quando começam realmente estes fenómenos de escape de aldosterona, sendo que alguns autores descrevem o seu aparecimento nos primeiros 6-12 meses de tratamento (Gráfico 18) (Bomback & Klemmer, 2007) e outros logo a partir das 4-6 semanas após a inibição do sistema renina angiotensina aldosterona (Staessen *et al.*, 1981; Atkins *et al.*, 2011). É nesta medida que o uso de IECAs deverá ser cuidadosamente ponderado, apesar de ser um fármaco seguro. Dever-se-á, para atrasar ao máximo estes fenómenos que levam ao aumento crónico dos níveis de aldosterona e consequentemente à remodelagem cardíaca, optar pelo uso de IECAs numa fase em que o SRAA está ativado e excede os valores de referência. Caso contrário estamos a perder uma opção terapêutica que poderia ser mais útil numa fase mais tardia da doença mixomatosa valvular mitral.

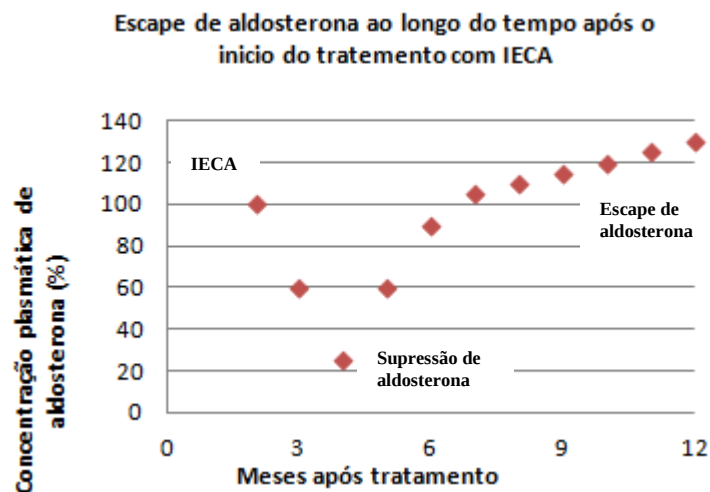


Gráfico 18 – Escape da aldosterona verificado ao longo do tempo, após a instituição de um inibidor da enzima conversora de angiotensina (gráfico adaptado de Atkins *et al.*, 2011).

Adrian Boswood referiu uma associação negativa entre a idade e o rácio entre a aldosterona e a creatinina em *CKCS* no 2º Simpósio Humano e Veterinário sobre aldosterona (Boswood, 2011). Não se aferiu nenhuma relação entre as variáveis Ureia, Creatinina, Rácio Prot/Crea, Du, Pressões arteriais e Pulso com os valores séricos de aldosterona. Poderá assumir-se que os 4 animais se apresentavam hipertensos devido ao efeito da “bata branca”. A possibilidade de doença renal crónica foi excluída através da analítica sérica e urinária e através dos resultados das densidades urinárias e devido ao facto de não existirem queixas por parte dos proprietários sugestivas de endocrinopatias, estas foram também excluídas.

Quanto à relação entre os diferentes parâmetros de remodelagem cardíaca, não se verificaram quaisquer associações entre estes e os valores de aldosterona sérica. Num estudo ainda a ser submetido para uma publicação, foi verificada uma associação positiva entre o rácio aldosterona – creatinina urinária com os valores indexados do diâmetro do ventrículo esquerdo no final da sístole e diástole (Boswood, 2011). Neste caso, não se verificou nenhuma relação entre a aldosterona sérica e os aumentos de diâmetro ventricular esquerdo em relação ao valor médio do intervalo de referência, tanto em sístole como em diástole. Os pacientes do estadio B2 da classificação ACVIM são pacientes assintomáticos e compensados. Um recente estudo demonstrou que os aumentos das camaras cardíacas esquerdas são mais pronunciados durante o último ano antes de se manifestar a insuficiência cardíaca congestiva, pelo que um aumento significativo destes parâmetros é sugestivo de uma descompensação eminente (Lord *et al.*, 2010).

Uma diminuição da fração de ejeção (EF) e da fração de encurtamento (FS) é sugestiva de uma diminuição da função sistólica cardíaca. Uma das limitações destas medições é o facto de dependerem de vários fatores além da contractilidade miocárdica intrínseca como a pré-carga e a pós-carga. A DMVM é caracterizada por um aumento da pré-carga devido à regurgitação mitral. Esta regurgitação para o átrio esquerdo começa logo no início da sístole assim que a pressão no ventrículo esquerdo começa a aumentar, mesmo antes da válvula aórtica abrir, reduzindo o stress da parede livre ventricular durante a sístole com consequente diminuição da pós-carga. Uma DMVM é caracterizada portanto, por um estado hiperdinâmico ventricular esquerdo, com aumentos da fração de ejeção e encurtamento devido a uma sobrecarga de volume, duma diminuição da pós-carga e aumento do tónus simpático (Chetboul & Tissier, 2012). Num estudo com 77 cães com DMVM pertencentes às classes 1 a 3 do sistema

ISACHC verificou-se um aumento significativo da EF e da FS. Estes valores são geralmente associados a um aumento do movimento do septo interventricular e da parede livre ventricular esquerda (Serres *et al.*, 2008). Como esperado verificou-se um aumento da FE em 42% dos pacientes em estudo com uma média de 6,6% de aumento. Já na FS, verificou-se um aumento em 83% dos pacientes, com uma média de 16,7% de aumento. Não se observou nenhum tipo de correlação entre a EF ou a FS e a aldosterona sérica.

Em cães com disfunção sistólica seria de esperar um aumento dos valores de ESVI. Neste trabalho, além de não se ter observado nenhuma relação entre este parâmetro de remodelagem e os valores de aldosterona, verificou-se uma diminuição do ESVI em 67% dos pacientes, com uma média de 22,7ml/m² de diminuição, sugerindo a ausência de disfunção sistólica dos pacientes. Todos os valores do EDVI se encontravam dentro dos intervalos de referência (Chetboul & Tissier, 2012).

Pretendeu-se também caracterizar o fluxo transmitral, e verificou-se que todos os padrões eram não restritivos, com 64% com um rácio E/A entre 1 e 2 e os restantes 38% com uma desaceleração da onda E superior a 80 milissegundos (Borgarelli *et al.*, 2006), pelo que se conclui que nenhum dos pacientes se encontrava em disfunção diastólica. Não houve relação entre as variáveis do fluxo transmitral e os valores séricos de aldosterona.

Com estes resultados observou-se que não há qualquer correlação entre as variáveis de remodelagem cardíaca e os valores de aldosterona, sendo impossível analisar se o sistema renina angiotensina aldosterona está mais ou menos ativado de acordo com os valores de remodelagem.

Apesar de cuidadosamente desenhado, este estudo apresenta uma amostra relativamente pequena, com 12 casos. Cada cão foi sujeito a uma medição de aldosterona sérica e a uma ecocardiografia, e como tal é impossível aferir se os valores de aldosterona apesar de normais, estavam mais baixos noutra altura da vida do animal. O mesmo acontece para os parâmetros de ecocardiografia cuja evolução temporal é desconhecida. A remodelagem cardíaca é evidente em todos os casos, mas torna-se difícil diferenciar entre uma remodelagem cardíaca fisiológica ou patológica, já os limites que as diferenciam não estão totalmente definidos e explícitos. O grupo a que pertencem estes pacientes (estadio B2 ACVIM) é bastante heterogéneo e apenas um dos animais apresenta um rácio AE/Ao acima de 1,7, ainda que neste caso a aldosterona se encontre dentro dos valores de referência.

6. CONCLUSÃO

Neste trabalho pretendeu-se analisar os valores de aldosterona sérica em animais assintomáticos com DMVM, pertencentes à classe B2 da classificação ACVIM com o objetivo de verificar a eficácia da instituição de um IECA como terapia nesta fase. Concluiu-se que se encontravam dentro dos valores normais e sem nenhuma diferença estatisticamente significativa para com os valores padrão, pelo que não vejo qualquer vantagem na instituição deste fármaco nesta fase precoce de doença, já que não há uma excessiva ativação do SRAA. Os IECAs são fármacos comprovadamente seguros mas perdem a eficácia ao longo do tempo, pois o organismo encontra alternativas à conversão de angiotensina I em II e produz aldosterona em fenómenos designados de “escape da aldosterona”. É nesta medida que o uso dos IECAs deve ser cauteloso e ao optarmos pelo seu uso desnecessário estamos a perder uma opção terapêutica a longo prazo.

Pretendeu-se também correlacionar os valores de remodelagem cardíaca com os de aldosterona sérica. Aferiu-se uma total ausência de correlação entre estas variáveis e a hormona em epígrafe. Com isto, conclui-se que não há nenhuma relação direta entre os indicadores de remodelagem dos animais pertencentes à classe B2 da classificação ACVIM e a estimulação do SRAA, pelo que nestes animais se verificou que maiores sinais de remodelagem cardíaca não têm necessariamente uma maior ativação do SRAA.

O objetivo prático desta dissertação é alertar para o uso precoce de IECAs em cães com DMVM, um erro comum na prática clínica. Os IECAs são definitivamente fármacos seguros e com uma grande eficácia comprovada, mas ao instituí-los uma terapêutica, estamos a estimular o organismo do paciente a desenvolver mecanismos compensatórios à diminuição da aldosterona provocada pelo IECA. A longo prazo o organismo terá valores de aldosterona semelhantes ou mesmo mais altos que aos que tinha antes da instituição do IECA, pelo que em fases mais avançadas da doença, e quando realmente fará diferença o uso deste fármaco, este não terá a mesma eficácia.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbott, J.A. (2000). Chapter 34: Degenerative valvular disease. In: Abbott, J.A.(Ed., pp. 212-215), *Small Animal Cardiology Secrets*, Hanley & Belfus, Inc., Philadelphia
- Abbott, J. (2001). Acquired Valvular Disease. In: Tilley, L. and Goodwin, J.K. *Manual of Canine and Feline Cardiology* (2ªEd., pp. 113-129). Philadelphia, WB Saunders.
- Amberger, C., Glardon, O., Lombard, C.W. (1995). Validité des examens complémentaires dans l'évaluation de l'insuffisance cardiaque par endocardiose mitrale. Étude a partir de 106 cas. *Pratique Medicale and Chirurgicale de l'animal de Compagnie*. 30: 659-670.
- Asano, K., Masuda, K., Okumura, M., Kadosawa, T., Fujinaga, T. (1999). "Plasma atrial and brain natriuretic peptide levels in dogs with congestive heart failure." *J Vet Med Sci* 61(5): 523-529.
- Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon S., Haggstrom, J. *et al.* (2009). "Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease." *J Vet Intern Med* 23(6): 1142-1150.
- Atkins, C., Lantis, A., Ames, M. (2011). Where are we with aldosterone escape (break-through) in 2011? 2nd Human and Veterinary Crosstalk Symposium on Aldosterone, CEVA.
- Atkins, C.E., Brown, W.A., Coats, J.R., Crawford, M.A., DeFrancesco, T.C., Edwards, J. (2002). "Effects of long-term administration of enalapril on clinical indicators of renal function in dogs with compensated mitral regurgitation." *J Am Vet Med Assoc* 221(5): 654-658.
- Atkins, C.E. & Haggstrom, J. (2012). "Pharmacologic management of myxomatous mitral valve disease in dogs." *J Vet Cardiol* 14(1): 165-184.
- Atkins, C.E., Keene, B.W., Brown, W.A., Coats, J.R., Crawford, M.A., DeFrancesco, T.C. *et al.* (2007). "Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency." *J Am Vet Med Assoc* 231(7): 1061-1069.
- Barone, R. (1996). *Anatomie Comparée des Mammifères Domestiques: Tome 5: Angiologie*. Paris, Éditions Vigot.
- Barr, C.S., Lang, C.C., Hanson, J., Arnott, M., Kennedy, N., Struthers, A.D. (1995). "Effects of adding spironolactone to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease." *Am J Cardiol* 76(17): 1259-1265.

- Beardow, A.W. & Buchanan, J.W. (1993). "Chronic mitral valve disease in cavalier King Charles spaniels: 95 cases (1987-1991)." *J Am Vet Med Assoc* 203(7): 1023-1029.
- Bernay, F., Bland, J.M., Haggstrom, J., Baduel, L., Combes, B., Lopez, A. *et al.* (2010). "Efficacy of spironolactone on survival in dogs with naturally occurring mitral regurgitation caused by myxomatous mitral valve disease." *J Vet Intern Med* 24(2): 331-341.
- Black, A., French, A.T., Dukes-McEwan, J., Corcoran, B.M. (2005). "Ultrastructural morphologic evaluation of the phenotype of valvular interstitial cells in dogs with myxomatous degeneration of the mitral valve." *Am J Vet Res* 66(8): 1408-1414.
- Bomback, A.S. & Klemmer, P.J. (2007). "The incidence and implications of aldosterone breakthrough." *Nat Clin Pract Nephrol* 3(9): 486-492.
- Bonagura, J.D. (1994). Cardiovascular Diseases. In: Sherding, R.G.(ed.) *The Cat Diseases and Clinical Management*, v:1 (2^a Ed., pp. 434-499). Churchill Livinstone.
- Bonagura, J.D. & Miller, M.W. (1998). "Doppler echocardiography. II. Color Doppler imaging." *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 28(6): 1361-1389, vii.
- Bonow, R.O., Carabello, B.A., Chatterjee, K., de Leon, A.C. Jr, Faxon, D.P., Freed, M.D. *et al.* (2008). "2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons." *J Am Coll Cardiol* 52(13): e1-142.
- Boon, J.A. (2001). *Handy Reference – Veterinary Echocardiography, Two Dimensional and M-mode Imaging*. WY, Teton New Media.
- Boon, J.A. (2002). *Two Dimensional and M-Mode Echocardiography for the Small Animal Practitioner*. Philadelphia,, Made Easy Series.
- Boon, J.A. (2011). Acquired heart disease. In: Boon, J.A. *Manual of Veterinary Echocardiography* (3^aEd., pp. 261-382). Wiley-Blackwell.
- Borgarelli, M., Santilli, R.A., Chiavegato, D., D'Agnolo, G., Zanatta, R., Mannelli, A. *et al.* (2006). "Prognostic indicators for dogs with dilated cardiomyopathy." *J Vet Intern Med* 20(1): 104-110.
- Borgarelli, M., Savarino, P., Crosara, S., Santilli, R.A., Chiavegato, D., Poggi, M. *et al.* (2008). "Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral

- regurgitation attributable to myxomatous valve disease." *J Vet Intern Med* 22(1): 120-128.
- Borgarelli, M., Tarducci, A., Zanatta, R., Haggstrom, J. (2007). "Decreased systolic function and inadequate hypertrophy in large and small breed dogs with chronic mitral valve insufficiency." *J Vet Intern Med* 21(1): 61-67.
- Borgarelli, M., Zini, E., D'Agnolo, G., Tarducci, A., Santilli, R.A., Chiavegato, D., Tursi, M. *et al.* (2004). "Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds." *J Vet Cardiol* 6(2): 27-34.
- Boswood, A. (2011). Relationship between aldosterone and clinical parameters in dogs with mitral valve disease. 2nd Human and Veterinary Crosstalk Symposium on Aldosterone. Bordeaux, CEVA.
- Bozkurt, B., Kribbs, S.B., Clubb, F.J, Michael, L.H., Didenko, V.V., Hornsby, P.J. *et al.* (1998). "Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats." *Circulation* 97(14): 1382-1391.
- Braunwald, E., Ross, J. Jr, Sonnenblick, E.H. (1976). Mechanisms of contraction of the normal and failing heart. Boston, Little, Brown.
- Brilla, C.G. & Maisch, B. (1994). "Regulation of the structural remodelling of the myocardium: from hypertrophy to heart failure." *Eur Heart J* 15 Suppl D: 45-52a.
- Brilla, C.G., Matsubara, L.S., Weber, K.T. (1993). "Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism." *J Mol Cell Cardiol* 25(5): 563-575.
- Brilla, C.G. & Weber, K.T. (1992). "Reactive and reparative myocardial fibrosis in arterial hypertension in the rat." *Cardiovasc Res* 26(7): 671-677.
- Brilla, C.G., Zhou, G., Matsubara, L., Weber, K.T. (1994). "Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and aldosterone." *J Mol Cell Cardiol* 26(7): 809-820b.
- Brown, O.R., DeMots, H., Kloster, FE., Roberts, A., Menashe, V.D., Beals, R.K. (1975). "Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan's syndrome: an ECHOCARDIOgraphic study." *Circulation* 52(4): 651-657.
- Brown, S., Atkins, C., Bagley, R., Carr, A., Cowgill, L., Davidson, M. (2007). "Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats." *J Vet Intern Med* 21(3): 542-558.
- Brown, W.A. & Kittleson, M. (1994). "Color flow Doppler estimation of mitral regurgitation using the proximal flow convergence method in dogs with chronic degenerative mitral valve disease." *J Vet Int Med* 8: 143.

- Buchanan, J.W. (1977). "Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs." *Adv Vet Sci Comp Med* 21: 75-106.
- Buchanan, J.W. (2000). "Vertebral scale system to measure heart size in radiographs." *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 30(2): 379-393, vii.
- Buchanan, J.W. & Bucheler, J. (1995). "Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs." *J Am Vet Med Assoc* 206(2): 194-199.
- Burger, A.J. & Aronson, D. (2001). "Activity of the neurohormonal system and its relationship to autonomic abnormalities in decompensated heart failure." *J Card Fail* 7(2): 122-128.
- Burton, A.C. (1972). *Physiology and biophysics of the circulation : an introductory text*. Chicago (2ªEd), Year Book Medical Publishers.
- Cheng, S., Xanthakis, V., Sullivan, L.M., Lieb, W., Massaro, J., Aragam, J. *et al.* (2010). "Correlates of echocardiographic indices of cardiac remodeling over the adult life course: longitudinal observations from the Framingham Heart Study." *Circulation* 122(6): 570-578.
- Chetboul, V. & Tissier, R. (2012). "Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease." *J Vet Cardiol* 14(1): 127-148.
- Cohn, J.N., Ferrari, R., Sharpe, N. (2000). "Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling." *J Am Coll Cardiol* 35(3): 569-582.
- Cohn, J.N., Levine, T.B., Olivari, M.T., Garberg, V., Lura, D., Francis, G.S. *et al.* (1984). "Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure." *N Engl J Med* 311(13): 819-823.
- Couto, G. & Nelson, R. (2003). *Doenças Valvar e Endocárdica Adquiridas*. In: Couto, G. & Nelson, R., *Medicina Interna de Pequenos Animais* (2ªEd., pp. 135-146). Mosby Inc.
- Cunningham, J.G. & Klein, B.G. (2009). *Mecanismos Neuro-Hormonais*. In: Cunningham, J.G. & Klein, B.G. *Tratado de Fisiologia Veterinária* (3ªEd., pp. 156-179). Elsevier Saunders.
- Das, K.M. & Tashjian, R.J. (1965). "Chronic mitral valve disease in the dog." *Vet Med Small Anim Clin* 60(12): 1209-1216.
- Davila-Roman, V.G., Creswell, L.L., Rosenbloom, M., Pérez, J.E. (1993). "Myocardial contractile state in dogs with chronic mitral regurgitation: echocardiographic approach to the peak systolic pressure/end-systolic area relationship." *Am Heart J* 126(1): 155-160.

- Detweiler, D.K., Luginbuhl, H., Buchanan, J.W., Patterson, D.F. (1968). "The natural history of acquired cardiac disability of the dog." *Ann N Y Acad Sci* 147(8): 318-329.
- Detweiler, D.K. & Patterson, D.F. (1965). "The prevalence and types of cardiovascular disease in dogs." *Ann N Y Acad Sci* 127(1): 481-516.
- Duke, T., Egner, B., Carr, A.P. (2011). Além dos glucocorticóides. *Veterinary Medicine*. 13: 47-55.
- Eiler, H. (2006). Glândulas Endócrinas. In: Reece, W., *Dukes - Fisiologia dos Animais Domésticos* (12ª Ed., pp. 576-622). Guanabara Koogan.
- Ettinger, A., Lusk, R., Brayley, K.(1992). "Evaluation of enalapril in dogs with heart failure in a large multicenter study: Cooperative Veterinary Enalapril (COVE) Study Group." *Proc Vet Med Forum*.
- Ettinger, S.J., Benitz, A.M., Ericsson, G.F., Cifelli, S., Jernigan, A.D., Longhofer, S.L. et al. (1998). "Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group." *J Am Vet Med Assoc* 213(11): 1573-1577.
- Ettinger, S. J. & Suter, P.F. (1970). Acquired Valvular Disease. In: Ettinger, S. J. & Suter, P.F. *Canine cardiology* (1ªEd., 497-602). Philadelphia, Saunders.
- Feigenbaum, H. (1981). Mitral Valve Insufficiency. In:Feigenbaum, H. *Echocardiography* (3ªEd, pp. 154-201). Philadelphia, Lea & Febiger.
- Ferrari, R., Agnoletti, L., Comini, L., Gaia, G., Bachetti, T., Cargnoni, A. *et al.* (1998). "Oxidative stress during myocardial ischaemia and heart failure." *Eur Heart J* 19 Suppl B: B2-11.
- Francis, G.S., McDonald, K.M., Cohn, J.N. (1993). "Neurohumoral activation in preclinical heart failure. Remodeling and the potential for intervention." *Circulation* 87(5 Suppl): IV90-96.
- Francis, G. S. and Tang, W.H. (2003). "Pathophysiology of Congestive Heart Failure." *Reviews in Cardiovascular Medicine* 4: 14-20.
- Gouni, V., Serres, F.J., Pouchelon, J.L., Tissier, R., Lefebvre, H.P., Nicolle, A.P. *et al.* (2007). "Quantification of mitral valve regurgitation in dogs with degenerative mitral valve disease by use of the proximal isovelocity surface area method." *J Am Vet Med Assoc* 231(3): 399-406.
- Guyton, A. (2002). Hormonas Adreno-Corticais: In Guyton, A., *Tratado de Fisiologia Médica* (10ª Ed., pp. 813-826). WB Saunders.
- Haggstrom, J., Hamlin, R.L., Hansson, K., Kvart, C. (1996). "Heart rate variability in relation to severity of mitral regurgitation in Cavalier King Charles spaniels." *J Small Anim Pract* 37(2): 69-75 a.

- Haggstrom, J., Hansson, K., Karlberg, B.E., Kvart, C., Madej, A., Olsson, K. (1996). "Effects of long-term treatment with enalapril or hydralazine on the renin-angiotensin-aldosterone system and fluid balance in dogs with naturally acquired mitral valve regurgitation." *Am J Vet Res* 57(11): 1645-1652 b.
- Haggstrom, J., Hansson, K., Kvart, C., Karlberg, B.E., Vuolteenaho, O., Olsson, K. (1994). "Plasma concentration of atrial natriuretic peptide in relation to severity of mitral regurgitation in Cavalier King Charles Spaniels." *Am J Vet Res* 55(5): 698-703.
- Haggstrom, J., Hansson, K., Kvart, C., Karlberg, B.E., Vuolteenaho, O., Olsson, K. (1997). "Effects of naturally acquired decompensated mitral valve regurgitation on the renin-angiotensin-aldosterone system and atrial natriuretic peptide concentration in dogs." *Am J Vet Res* 58(1): 77-82.
- Haggstrom, J., Hansson, K., Kvart, C., Swenson, L. (1992). "Chronic valvular disease in the cavalier King Charles spaniel in Sweden." *Vet Rec* 131(24): 549-553.
- Haggstrom, J., Kvart, C., Hansson, K. (1995). "Heart sounds and murmurs: changes related to severity of chronic valvular disease in the Cavalier King Charles spaniel." *J Vet Intern Med* 9(2): 75-85.
- Helmcke, F., Nanda, N.C., Hsiung, M.C., Soto, B., Adev, C.K., Goyal, R.G.(1987). "Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes." *Circulation* 75(1): 175-183.
- Investigators, T.S. (1992). "Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigattors." *N Engl J Med* 327(10): 685-691.
- Johnson, L., Boon, J., Orton, E.C. (1999). "Clinical characteristics of 53 dogs with Doppler-derived evidence of pulmonary hypertension: 1992-1996." *J Vet Intern Med* 13(5): 440-447.
- Keene, B.W. (1988). Chronic Valvular Disease in the Dog. In: Fox, P. *Canine and Feline Cardiology* (2^oEd., pp. 409-418). Churchill Livingstone.
- Kiowski, W., Sutsch, G., Hunziker, P., Muller, P., Kim, J., Oechslin, E. *et al.* (1995). "Evidence for endothelin-1-mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure." *Lancet* 346(8977): 732-736.
- Kittleson, M. & Kienle, R. (1998). Myxomatous Atrioventricular Valvular Degeneration. In: Kittleson, M. & Kienle, R. *Small Animal Cardiovascular Medicine* (2^aEd., pp. 297-317). Mosby Inc.
- Kittleson, M. D. & Brown, W.A. (2003). "Regurgitant fraction measured by using the proximal isovelocity surface area method in dogs with chronic myxomatous mitral valve disease." *J Vet Intern Med* 17(1): 84-88.

- Kittleson, M.D., Eyster, G.E., Knowlen, C.G., Bari Olivier, N., Anderson, L.K. (1984). "Myocardial function in small dogs with chronic mitral regurgitation and severe congestive heart failure." *J Am Vet Med Assoc* 184(4): 455-459.
- Klabunde, R. (2011). Neuro-Hormonal Activation. In: Klabunde, R. *Cardiovascular Physiology Concepts* (1ªEd., pp. 89-93). Lippincott Williams & Wilkins.
- Kogure, K. (1980). "Pathology of chronic mitral valvular disease in the dog." *Nihon Juigaku Zasshi* 42(3): 323-335.
- Kvart, C., Haggstrom, J., Pedersen, H.D., Eriksson, A., Jarvinen, A.K., Tidholm, A. *et al.* (2002). "Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation." *J Vet Intern Med* 16(1): 80-88.
- Lee, M.A., Bohm, M., Paul, M., Ganten, D. (1993). "Tissue renin-angiotensin systems. Their role in cardiovascular disease." *Circulation* 87(5 Suppl): IV7-13.
- Levine, B., Kalman, J., Mayer, L., Fillit, H.M., Packer, M. (1990). "Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure." *N Engl J Med* 323(4): 236-241.
- Levine, H. J. & W. H. Gaasch (1996). "Vasoactive drugs in chronic regurgitant lesions of the mitral and aortic valves." *J Am Coll Cardiol* 28(5): 1083-1091.
- Lindpaintner, K., Wilhelm, M.J., Jin, M., Unger, T., Lang, R.E., Schoelkens, B.A. *et al* (1987). "Tissue renin-angiotensin systems: focus on the heart." *J Hypertens Suppl* 5(2): S33-38.
- Lombard, C.W. & Spencer, C.P. (1985). "Correlation of Radiographic, echocardiographic and electrocardiographic signs of heart enlargement in dogs with mitral regurgitation." *Vet Radiol* 26-89.
- Lord, P., Hansson, K., Kvart, C., Haggstrom, J. (2010). "Rate of change of heart size before congestive heart failure in dogs with mitral regurgitation." *J Small Anim Pract* 51(4): 210-218.
- Luginbuhl, H. & Detweiler, K. (1965). "Cardiovascular lesions in dogs." *Ann N Y Acad Sci* 127(1): 517-540.
- MacFadyen, R.J., Barr, C.S., Struthers, A.D. (1997). "Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients." *Cardiovasc Res* 35(1): 30-34.
- MacFadyen, R.J., Lee, A.F., Morton, J.J., Pringle, S.D., Struthers, A.D. (1999). "How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure?" *Heart* 82(1): 57-61.
- Mady, C. (1996). "[Remodel, remodelment, remodelling]." *Arq Bras Cardiol* 66(2): 51-53.

- Martelli, A. (2010) "Renin Angiotensin Aldosterone System and Cardiovascular Homeostasis." 12, 51-55.
- Martin, M. (2007). Small Animal ECGs: An Introductory Guide. London: Blackwell Publishing.
- McEwan, J. D. (1998). The Pathophysiology of Heart Failure. In: BSAVA Manual of Small Animal Cardiorespiratory Medicine and Surgery, Virginia Luis Fuentes and Simon Swift.
- McMurray, J., Ray, S.G., Abdullah, I., Dargie, H.J., Morton, J.J. (1992). "Plasma endothelin in chronic heart failure." *Circulation* 85(4): 1374-1379.
- Meredith, I.T., Eisenhofer, G., Lambert, G.W., Dewar, E.M., Jennings, G.L., Esler, M.D. (1993). "Cardiac sympathetic nervous activity in congestive heart failure. Evidence for increased neuronal norepinephrine release and preserved neuronal uptake." *Circulation* 88(1): 136-145.
- Mow, T. & Pedersen, H.D. (1999). "Increased endothelin-receptor density in myxomatous canine mitral valve leaflets." *J Cardiovasc Pharmacol* 34(2): 254-260.
- Muzzi, R.A., de Araujo, R.B., Muzzi, L.A., Pena, J.L., Silva, E.F. (2003). "Regurgitant jet area by Doppler color flow mapping: quantitative assessment of mitral regurgitation severity in dogs." *J Vet Cardiol* 5(2): 33-38.
- Okubo, S., Niimura, F., Nishimura, H., Takemoto, F., Fogo, A., Matsusaka, T. *et al.* (1997). "Angiotensin-independent mechanism for aldosterone synthesis during chronic extracellular fluid volume depletion." *J Clin Invest* 99(5): 855-860.
- Olsen, L.H., Mortensen, K., Martinussen, T., Larsson L.I., Baandrup, U., Pedersen, H.D. (2003). "Increased NADPH-diaphorase activity in canine myxomatous mitral valve leaflets." *J Comp Pathol* 129(2-3): 120-130.
- Pedersen, H.D., Koch, J., Poulsen, K., Jensen, A.L., Flagstad, A. (1995). "Activation of the renin-angiotensin system in dogs with asymptomatic and mildly symptomatic mitral valvular insufficiency." *J Vet Intern Med* 9(5): 328-331 a.
- Pedersen, H.D., Kristensen, B., Norby, B., Lorentzen, K.A. (1996). "Echocardiographic study of mitral valve prolapse in dachshunds." *Zentralbl Veterinarmed A* 43(2): 103-110.
- Pedersen, H.D., Kristensen, B.O., Lorentzen, K.A., Koch, J. Jensen, A.L., Flagstad, A. (1995). "Mitral valve prolapse in 3-year-old healthy Cavalier King Charles Spaniels. An echocardiographic study." *Can J Vet Res* 59(4): 294-298 b.
- Pedersen, H.D., Lorentzen, K.A., Kristensen, B.O. (1999). "Echocardiographic mitral valve prolapse in cavalier King Charles spaniels: epidemiology and prognostic significance for regurgitation." *Vet Rec* 144(12): 315-320.

- Pedersen, H.D., Olsen, L.H., Arnorsdottir, H. (1995). "Breed differences in the plasma renin activity and plasma aldosterone concentration of dogs." *Zentralbl Veterinarmed A* 42(7): 435-441 c.
- Pierpont, G.L. & Talley, R.C. (1982). "Pathophysiology of valvar heart disease. The dynamic nature of mitral valve regurgitation." *Arch Intern Med* 142(5): 998-1001.
- Pitt, B., Zannad, F., Remme, W.J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A. *et al.* (1999). "The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators." *N Engl J Med* 341(10): 709-717.
- Pouchelon, J.L., Jamet, N., Gouni, V., Tissier, R., Serres, F., Carlos Sampedrano, C. *et al.* (2008). "Effect of benazepril on survival and cardiac events in dogs with asymptomatic mitral valve disease: a retrospective study of 141 cases." *J Vet Intern Med* 22(4): 905-914.
- Pouchelon, J.L., King, J., Martignoni, L., Chetboul, V., Lugardn, B., Rousselot, J.F. *et al.* (2004). "Long-term tolerability of benazepril in dogs with congestive heart failure." *J Vet Cardiol* 6(1): 7-13.
- Prasad, K., Gupta, J.B., Kalra, J., Lee, P., Mantha, S.V., Bharadwaj, B. (1996). "Oxidative stress as a mechanism of cardiac failure in chronic volume overload in canine model." *J Mol Cell Cardiol* 28(2): 375-385.
- Rogerson, F.M., Chai, S.Y., Schlawe, I., Murray, W.K., Marley, P.D., Mendelsohn, F.A. (1992). "Presence of angiotensin converting enzyme in the adventitia of large blood vessels." *J Hypertens* 10(7): 615-620.
- Roig, E., Perez-Villa, F., Morales, M., Jiménez, W., Orús, J., Heras, M. *et al.* (2000). "Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure." *Eur Heart J* 21(1): 53-57.
- Rushmer, R. F. (1976). *Cardiovascular dynamics* (4^aEd., pp. 209-234). Philadelphia ; London, Saunders.
- Sadoshima, J. & Izumo, S. (1993). "Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of the AT1 receptor subtype." *Circ Res* 73(3): 413-423.
- Samavat, S., Ahmadpoor, P., Samadian, F. (2011). "Aldosterone, hypertension, and beyond." *Iran J Kidney Dis* 5(2): 71-76.
- Schuller, S., Van Israel, N., Vanbelle, S., Clercx, C., McEntee, K. (2011). "Lack of efficacy of low-dose spironolactone as adjunct treatment to conventional congestive heart failure treatment in dogs." *J Vet Pharmacol Ther* 34(4): 322-331.

- Serres, F., Chetboul, V., Tissier, R., Poujol, L., Gouni, V., Carlos Sampedrano, C. *et al.* (2008). "Comparison of 3 ultrasound methods for quantifying left ventricular systolic function: correlation with disease severity and prognostic value in dogs with mitral valve disease." *J Vet Intern Med* 22(3): 566-577.
- Sharpe, N., Smith, H., Murphy, J., Greaves, S., Hart, H., Gamble, G. (1991). "Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with angiotensin-converting-enzyme inhibition." *Lancet* 337(8746): 872-876.
- Sheehan, J. P. & Seelig, M.S. (1984). "Interactions of magnesium and potassium in the pathogenesis of cardiovascular disease." *Magnesium* 3(4-6): 301-314.
- Shillingford, J.P. (1962). "The estimation of severity of mitral incompetence." *Prog Cardiovasc Dis* 5: 248-263.
- Sisson, D. (1987). Acquired Valvular Heart Disease in Dogs and Cats. In: Bonagura, J., *Cardiology* (1ªEd., pp. 59-111), Churchill Livingstone.
- Sisson, D. (1995). "Acute and short-term hemodynamic, echocardiographic, and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: results of the Invasive Multicenter PROspective Veterinary Evaluation of Enalapril study. The IMPROVE Study Group." *J Vet Intern Med* 9(4): 234-242.
- Sisson, D., Fox, P., Moise, S. (1999). Chronic Valvular Disease. In: Sisson, D. *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice* (2ªEd., pp. 135-276). Philadelphia, WB Saunders.
- Sleeper, M.M. and Buchanan, J.W. (2001). "Vertebral scale system to measure heart size in growing puppies." *J Am Vet Med Assoc* 219(1): 57-59.
- Staessen, J., Lijnen, P., Fagard, R., Verschueren, L.J., Amery, A. (1981). "Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression." *J Endocrinol* 91(3): 457-465.
- Straeter-Knowlen, I.M., Dell'italia, L.J., Dai, J., Hankes, G.H., Dillon, A.R., Cartee, R.E. *et al.* (1999). "ACE inhibitors in HF restore canine pulmonary endothelial function and ANG II vasoconstriction." *Am J Physiol* 277(5 Pt 2): H1924-1930.
- Struthers, A. (2011). Aldosterone receptor antagonists clinical interest: Beyond the "aldosterone escape" concept. 2nd Human and Veterinary Crosstalk Symposium on Aldosterone : Proceedings. Bordeaux, CEVA.
- Struthers, A.D. (2004). "The clinical implications of aldosterone escape in congestive heart failure." *Eur J Heart Fail* 6(5): 539-545.
- Suter, P.F. (1984). Thoracic Radiography: *An Atlas of Thoracic Diseases in the Dog and Cat* (3ªEd., pp. 99-110). Peter F. Suter.
- Swenson, L., Haggstrom, J., Kvart, C., Juneja, R.K. (1996). "Relationship between parental cardiac status in Cavalier King Charles spaniels and prevalence and

- severity of chronic valvular disease in offspring." *J Am Vet Med Assoc* 208(12): 2009-2012.
- Swynghedauw, B. (1999). "Molecular mechanisms of myocardial remodeling." *Physiol Rev* 79(1): 215-262.
- Tan, L.B., Jalil, J.E., Pick, R., Janicki, J.S., Weber, K.T. (1991). "Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II." *Circ Res* 69(5): 1185-1195.
- Tan, L.B., Schlosshan, D., Barker, D. (2004). "Fiftieth anniversary of aldosterone: from discovery to cardiovascular therapy." *Int J Cardiol* 96(3): 321-333.
- Tilley, L. (1985). Mitral Valve Insufficiency. In: Tilley, L. *Essentials of Canine and Feline Electrocardiography: interpretation and treatment* (2^aEd., pp-87-91) Philadelphia, Lea & Febiger.
- Vahanian, A., Baumgartner, H., Bax, J., Butchart, E., Dion, R., Filippatos, G. *et al.* (2007). "Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology." *Eur Heart J* 28(2): 230-268.
- van de Wal, R.M., Plokker, H.W., Lok, D.J., Boomsma, F., van der Horst, F.A., van Veldhuisen, D.J. *et al.* (2006). "Determinants of increased angiotensin II levels in severe chronic heart failure patients despite ACE inhibition." *Int J Cardiol* 106(3): 367-372.
- Vantrimpont, P., Rouleau, J.L., Ciampi, A., Harel, F., de Champlain, J., Bichet, D. *et al.* (1998). "Two-year time course and significance of neurohumoral activation in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study." *Eur Heart J* 19(10): 1552-1563.
- Wang, W. (1994). "Chronic administration of aldosterone depresses baroreceptor reflex function in the dog." *Hypertension* 24(5): 571-575.
- Ware, W. (2007). Acquired Valve Diseases. In: Ware, W., *Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine* (2^aEd., pp. 198-216). Manson Publishing Ltd.
- Weber, K.T., Pick, R., Silver M.A., Moe, G.W., Janicki, J.S., Zucker, I.H. *et al.* (1990). "Fibrillar collagen and remodeling of dilated canine left ventricle." *Circulation* 82(4): 1387-1401.
- White, H.D., Norris, R.M., Brown M.A., Brandt, P.W., Whitlock, R.M., Wild, C.J. (1987). "Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction." *Circulation* 76(1): 44-51.
- Whitney, J.C. (1967). "Cardiovascular pathology." *J Small Anim Pract* 8(8): 459-465.
- Yoran, C., Yellin, E.L., Becker, R.M., Gabbay, S., Frater, R.W., Sonnenblick, E.H. (1979). "Dynamic aspects of acute mitral regurgitation: effects of ventricular

volume, pressure and contractility on the effective regurgitant orifice area." *Circulation* 60(1): 170-176 a.

Yoran, C., Yellin, E.L., Becker, R.M., Gabbay, S., Frater, R.W., Sonnenblick, E.H. (1979). "Mechanism of reduction of mitral regurgitation with vasodilator therapy." *Am J Cardiol* 43(4): 773-777 b.

Yosida, K., Yoshikawa, J., Shakudo, M., Akasaka, T., Jyo, Y., Takao, S. *et al.* (1988). "Colour Doppler evaluation of valvular regurgitation in normal subjects." *Circ Res* 78: 840-847.

Zannad, F., Alla, F., Dousset, B., Pitt, B. (2000). "Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators." *Circulation* 102(22): 2700-2706.

8. ANEXOS

ECHOCARDIOGRAPHIC VALUES IN THE DOG (mm)									
Kg	Lbs	VS-d	LV-d	LVW-d	VS-s	LV-s	LVW-s	AO	LA
0.4	1	4.4 – 6.8	13.3 – 19.8	3.5 – 5.4	6.7 – 9.4	6.4 – 11.1	6.1 – 8.5	8.5 – 11.6	8.9 – 12.8
0.9	2	4.7 – 6.9	14.4 – 20.6	3.7 – 5.5	7.1 – 9.6	7.1 – 11.7	6.4 – 8.7	9.1 – 12.1	9.5 – 13.3
1.3	3	4.9 – 7.1	15.3 – 21.3	3.9 – 5.6	7.4 – 9.8	7.8 – 12.1	6.7 – 8.9	9.7 – 12.5	10.1 – 13.6
1.8	4	5.1 – 7.2	16.1 – 21.9	4.0 – 5.7	7.7 – 10.0	8.4 – 12.6	6.9 – 9.1	10.2 – 13.0	10.5 – 14.0
2.2	5	5.3 – 7.3	16.9 – 22.5	4.2 – 5.8	7.9 – 10.2	8.9 – 12.9	7.1 – 9.2	10.7 – 13.3	11.0 – 14.3
2.7	6	5.4 – 7.4	17.6 – 23.0	4.3 – 5.9	8.2 – 10.3	9.4 – 13.3	7.3 – 9.3	11.1 – 13.7	11.4 – 14.6
3.1	7	5.6 – 7.4	18.3 – 23.6	4.4 – 6.0	8.4 – 10.5	9.8 – 13.7	7.5 – 9.4	11.5 – 14.0	11.7 – 14.9
3.6	8	5.7 – 7.5	18.9 – 24.0	4.5 – 6.0	8.6 – 10.6	10.3 – 14.0	7.7 – 9.6	11.9 – 14.3	12.1 – 15.1
4.0	9	5.8 – 7.6	19.6 – 24.5	4.6 – 6.1	8.8 – 10.8	10.7 – 14.3	7.8 – 9.7	12.3 – 14.6	12.5 – 15.4
4.5	10	6.0 – 7.7	20.2 – 25.0	4.7 – 6.2	9.0 – 10.9	11.1 – 14.6	8.0 – 9.8	12.7 – 14.9	12.8 – 15.6
5.0	11	6.1 – 7.8	20.7 – 25.4	4.9 – 6.2	9.2 – 11.1	11.5 – 14.9	8.1 – 9.9	13.0 – 15.2	13.1 – 15.9
5.4	12	6.2 – 7.8	21.3 – 25.8	5.0 – 6.3	9.4 – 11.2	11.9 – 15.2	8.3 – 10.0	13.4 – 15.5	13.4 – 16.1
5.9	13	6.3 – 7.9	21.8 – 26.2	5.0 – 6.4	9.5 – 11.3	12.3 – 15.5	8.4 – 10.1	13.7 – 15.8	13.7 – 16.3
6.3	14	6.4 – 8.0	22.3 – 26.6	5.1 – 6.4	9.7 – 11.4	12.6 – 15.8	8.6 – 10.2	14.0 – 16.0	14.0 – 16.5
6.8	15	6.6 – 8.1	22.9 – 27.0	5.2 – 6.5	9.9 – 11.5	13.0 – 16.0	8.7 – 10.3	14.3 – 16.3	14.3 – 16.8
7.2	16	6.7 – 8.1	23.4 – 27.4	5.3 – 6.5	10.0 – 11.7	13.3 – 16.3	8.8 – 10.4	14.6 – 16.5	14.6 – 17.0
7.7	17	6.8 – 8.2	23.8 – 27.8	5.4 – 6.6	10.2 – 11.8	13.7 – 16.5	9.0 – 10.4	14.9 – 16.8	14.8 – 17.2
8.1	18	6.9 – 8.3	24.3 – 28.2	5.5 – 6.6	10.3 – 11.9	14.0 – 16.8	9.1 – 10.5	15.2 – 17.0	15.1 – 17.4
8.6	19	7.0 – 8.3	24.8 – 28.6	5.6 – 6.7	10.5 – 12.0	14.3 – 17.1	9.2 – 10.6	15.5 – 17.3	15.4 – 17.6
9.0	20	7.1 – 8.4	25.3 – 28.9	5.7 – 6.7	10.6 – 12.1	14.6 – 17.3	9.4 – 10.7	15.8 – 17.5	15.6 – 17.8
9.5	21	7.2 – 8.5	25.7 – 29.3	5.7 – 6.8	10.8 – 12.2	15.0 – 17.5	9.5 – 10.8	16.1 – 17.7	15.9 – 18.0
10.0	22	7.3 – 8.5	26.1 – 29.6	5.8 – 6.9	10.9 – 12.3	15.3 – 17.8	9.6 – 10.9	16.3 – 17.9	16.1 – 18.2
10.4	23	7.4 – 8.6	26.6 – 30.0	5.9 – 6.9	11.1 – 12.4	15.6 – 18.0	9.7 – 11.0	16.6 – 18.2	16.4 – 18.4
10.9	24	7.5 – 8.7	27.0 – 30.3	6.0 – 7.0	11.2 – 12.5	15.9 – 18.3	9.8 – 11.0	16.9 – 18.4	16.6 – 18.5
11.3	25	7.6 – 8.7	27.4 – 30.7	6.1 – 7.0	11.3 – 12.6	16.1 – 18.5	9.9 – 11.1	17.1 – 18.6	16.8 – 18.7

Fig. 12 – Valores ecocardiográficos em cães dos 0,4 aos 11,3 Kg (usado para diâmetros e volumes da parede livre ventricular esquerda em sístole e diástole) (Boon, 2001).

ECHOCARDIOGRAPHIC VALUES IN THE DOG (mm)									
Kg	Lbs	VS-d	LV-d	LVW-d	VS-s	LV-s	LVW-s	AO	LA
11.8	26	7.6 – 8.8	27.8 – 31.0	6.1 – 7.1	11.5 – 12.7	16.4 – 18.7	10.0 – 11.2	17.4 – 18.8	17.1 – 18.9
12.2	27	7.7 – 8.8	28.2 – 31.4	6.2 – 7.1	11.6 – 12.9	16.7 – 19.0	10.1 – 11.3	17.6 – 19.1	17.3 – 19.1
12.7	28	7.8 – 8.9	28.6 – 31.7	6.3 – 7.2	11.7 – 13.0	17.0 – 19.2	10.3 – 11.4	17.9 – 19.3	17.5 – 19.3
13.1	29	7.9 – 9.0	29.0 – 32.0	6.3 – 7.2	11.9 – 13.1	17.2 – 19.4	10.4 – 11.5	18.1 – 19.5	17.7 – 19.5
13.6	30	8.0 – 9.0	29.4 – 32.3	6.4 – 7.3	12.0 – 13.2	17.5 – 19.6	10.5 – 11.5	18.3 – 19.7	17.9 – 19.6
14.0	31	8.1 – 9.1	29.8 – 32.7	6.5 – 7.3	12.1 – 13.3	17.8 – 19.9	10.6 – 11.6	18.6 – 19.9	18.2 – 19.8
14.5	32	8.1 – 9.2	30.2 – 33.0	6.5 – 7.4	12.2 – 13.4	18.0 – 20.1	10.7 – 11.7	18.8 – 20.1	18.4 – 20.0
15.0	33	8.2 – 9.2	30.6 – 33.3	6.6 – 7.4	12.4 – 13.5	18.3 – 20.3	10.8 – 11.8	19.0 – 20.3	18.6 – 20.2
15.4	34	8.3 – 9.3	30.9 – 33.6	6.7 – 7.5	12.5 – 13.6	18.5 – 20.5	10.8 – 11.9	19.3 – 20.5	18.8 – 20.4
15.9	35	8.4 – 9.3	31.3 – 34.0	6.7 – 7.5	12.6 – 13.7	18.8 – 20.7	10.9 – 11.9	19.5 – 20.7	19.0 – 20.5
16.3	36	8.5 – 9.4	31.6 – 34.3	6.8 – 7.6	12.7 – 13.8	19.0 – 21.0	11.0 – 12.0	19.7 – 20.9	19.2 – 20.7
16.8	37	8.5 – 9.5	32.0 – 34.6	6.8 – 7.6	12.8 – 13.9	19.3 – 21.2	11.1 – 12.1	19.9 – 21.1	19.4 – 20.9
17.2	38	8.6 – 9.5	32.3 – 34.9	6.9 – 7.7	12.9 – 13.9	19.5 – 21.4	11.2 – 12.2	20.1 – 21.3	19.5 – 21.1
17.7	39	8.7 – 9.6	32.7 – 35.2	7.0 – 7.7	13.0 – 14.0	19.7 – 21.6	11.3 – 12.3	20.3 – 21.5	19.7 – 21.3
18.1	40	8.7 – 9.6	33.0 – 35.6	7.0 – 7.8	13.1 – 14.1	20.0 – 21.8	11.4 – 12.3	20.5 – 21.7	19.9 – 21.4
18.6	41	8.8 – 9.7	33.3 – 35.9	7.1 – 7.8	13.2 – 14.2	20.2 – 22.0	11.5 – 12.4	20.7 – 21.9	20.1 – 21.6
19.0	42	8.9 – 9.8	33.7 – 36.2	7.1 – 7.9	13.3 – 14.3	20.4 – 22.3	11.6 – 12.5	20.9 – 22.1	20.3 – 21.8
19.5	43	8.9 – 9.8	34.0 – 36.5	7.2 – 7.9	13.4 – 14.4	20.6 – 22.5	11.6 – 12.6	21.1 – 22.3	20.4 – 22.0
20.0	44	9.0 – 9.9	34.3 – 36.8	7.2 – 8.0	13.5 – 14.5	20.8 – 22.7	11.7 – 12.6	21.3 – 22.5	20.6 – 22.1
20.4	45	9.1 – 10.0	34.6 – 37.1	7.3 – 8.0	13.6 – 14.6	21.1 – 22.9	11.8 – 12.7	21.5 – 22.7	20.8 – 22.3
20.9	46	9.1 – 10.0	34.9 – 37.4	7.3 – 8.1	13.7 – 14.7	21.3 – 23.1	11.9 – 12.8	21.7 – 22.9	21.0 – 22.5
21.3	47	9.2 – 10.1	35.2 – 37.8	7.4 – 8.1	13.8 – 14.8	21.5 – 23.3	11.9 – 12.9	21.9 – 23.1	21.1 – 22.7
21.8	48	9.2 – 10.1	35.5 – 38.1	7.4 – 8.2	13.9 – 14.9	21.7 – 23.5	12.0 – 13.0	22.1 – 23.3	21.3 – 22.8
22.2	49	9.3 – 10.2	35.8 – 38.4	7.5 – 8.2	14.0 – 15.0	21.9 – 23.8	12.1 – 13.1	22.3 – 23.5	21.4 – 23.0
22.7	50	9.4 – 10.3	36.1 – 38.7	7.5 – 8.3	14.1 – 15.1	22.1 – 24.0	12.2 – 13.1	22.5 – 23.7	21.6 – 23.2

Fig. 13 – Valores ecocardiográficos em cães dos 11,8 aos 22,7Kg (usado para diâmetros e volumes da parede livre ventricular esquerda em sístole e diástole) (Boon, 2001).

ECHOCARDIOGRAPHIC VALUES IN THE DOG (mm)										
Kg	Lbs	VS-d	LV-d	LVW-d	VS-s	LV-s	LVW-s	AO	LA	
23.1	51	9.4 – 10.3	36.4 – 39.0	7.6 – 8.4	14.2 – 15.2	22.3 – 24.2	12.2 – 13.2	22.6 – 23.9	21.8 – 23.4	
23.6	52	9.5 – 10.4	36.7 – 39.3	7.6 – 8.4	14.3 – 15.3	22.5 – 24.4	12.3 – 13.3	22.8 – 24.1	21.9 – 23.5	
24.0	53	9.5 – 10.5	36.9 – 39.6	7.7 – 8.5	14.4 – 15.4	22.7 – 24.6	12.4 – 13.4	23.0 – 24.3	22.1 – 23.7	
24.5	54	9.6 – 10.5	37.2 – 39.9	7.7 – 8.5	14.5 – 15.5	22.9 – 24.8	12.4 – 13.5	23.2 – 24.5	22.2 – 23.9	
25.0	55	9.6 – 10.6	37.5 – 40.3	7.8 – 8.6	14.6 – 15.6	23.0 – 25.0	12.5 – 13.5	23.3 – 24.7	22.4 – 24.1	
25.4	56	9.7 – 10.7	37.8 – 40.6	7.8 – 8.6	14.6 – 15.7	23.2 – 25.3	12.6 – 13.6	23.5 – 24.9	22.5 – 24.2	
25.9	57	9.7 – 10.7	38.0 – 40.9	7.8 – 8.7	14.7 – 15.8	23.4 – 25.5	12.6 – 13.7	23.7 – 25.1	22.6 – 24.4	
26.3	58	9.8 – 10.8	38.3 – 41.2	7.9 – 8.7	14.8 – 15.9	23.6 – 25.7	12.7 – 13.8	23.9 – 25.3	22.8 – 24.6	
26.8	59	9.8 – 10.9	38.6 – 41.5	7.9 – 8.8	14.9 – 16.0	23.8 – 25.9	12.8 – 13.9	24.0 – 25.5	22.9 – 24.7	
27.2	60	9.9 – 10.9	38.8 – 41.8	8.0 – 8.8	15.0 – 16.1	23.9 – 26.1	12.8 – 13.9	24.2 – 25.7	23.1 – 24.9	
27.7	61	9.9 – 11.0	39.1 – 42.1	8.0 – 8.9	15.0 – 16.2	24.1 – 26.3	12.9 – 14.0	24.3 – 25.8	23.2 – 25.1	
28.1	62	10.0 – 11.0	39.3 – 42.4	8.0 – 8.9	15.1 – 16.3	24.3 – 26.5	13.0 – 14.1	24.5 – 26.0	23.4 – 25.3	
28.6	63	10.0 – 11.1	39.6 – 42.7	8.1 – 9.0	15.2 – 16.4	24.5 – 26.7	13.0 – 14.2	24.7 – 26.2	23.5 – 25.4	
29.0	64	10.1 – 11.2	39.8 – 43.0	8.1 – 9.1	15.3 – 16.5	24.6 – 26.9	13.1 – 14.3	24.8 – 26.4	23.6 – 25.6	
29.5	65	10.1 – 11.2	40.1 – 43.3	8.2 – 9.1	15.4 – 16.6	24.8 – 27.1	13.1 – 14.3	25.0 – 26.6	23.8 – 25.8	
30.0	66	10.2 – 11.3	40.3 – 43.6	8.2 – 9.2	15.4 – 16.7	25.0 – 27.4	13.2 – 14.4	25.2 – 26.8	23.9 – 25.9	
30.4	67	10.2 – 11.4	40.6 – 43.9	8.2 – 9.2	15.5 – 16.8	25.1 – 27.6	13.3 – 14.5	25.3 – 27.0	24.0 – 26.1	
30.9	68	10.3 – 11.4	40.8 – 44.2	8.3 – 9.3	15.6 – 16.9	25.3 – 27.8	13.3 – 14.6	25.5 – 27.2	24.2 – 26.3	
31.3	69	10.3 – 11.5	41.1 – 44.5	8.3 – 9.3	15.7 – 17.0	25.5 – 28.0	13.4 – 14.7	25.6 – 27.3	24.3 – 26.4	
31.8	70	10.4 – 11.6	41.3 – 44.8	8.3 – 9.4	15.7 – 17.1	25.6 – 28.2	13.4 – 14.7	25.8 – 27.5	24.4 – 26.6	
32.2	71	10.4 – 11.6	41.5 – 45.1	8.4 – 9.4	15.8 – 17.2	25.8 – 28.4	13.5 – 14.8	25.9 – 27.7	24.5 – 26.8	
32.7	72	10.4 – 11.7	41.8 – 45.4	8.4 – 9.5	15.9 – 17.3	26.0 – 28.6	13.6 – 14.9	26.1 – 27.9	24.7 – 27.0	
33.1	73	10.5 – 11.8	42.0 – 45.7	8.4 – 9.5	15.9 – 17.4	26.1 – 28.8	13.6 – 15.0	26.2 – 28.1	24.8 – 27.1	
33.6	74	10.5 – 11.8	42.3 – 46.0	8.5 – 9.6	16.0 – 17.5	26.3 – 29.0	13.7 – 15.1	26.4 – 28.3	24.9 – 27.3	
34.0	75	10.6 – 11.9	42.5 – 46.3	8.5 – 9.6	16.1 – 17.6	26.4 – 29.2	13.7 – 15.1	26.5 – 28.4	25.1 – 27.4	

Fig. 14 – Valores ecocardiográficos em cães dos 23,1 aos 34Kg (usado para diâmetros e volumes da parede livre ventricular esquerda em sístole e diástole) (Boon, 2001).

Parameter	All	7.0kg	8.0kg	9.0kg	10.0kg	11.0kg	12.0kg	13.0kg	14.0kg	15.0kg	16.0kg	17.0kg	18.0kg	19.0kg
Weight (kg)	9.3-17.2													
BSA (m ²)	0.45-0.68													
N	105													
HR (bpm)	54-158													
M-Mode														
VSd (mm)	7.1-12.9	5.9-9.5	8.2-9.9	8.5-10.3	8.7-10.7	7.0-11.0	7.2-11.4	7.4-11.7	7.6-12.0	7.8-12.3	7.9-12.6	8.1-12.6	8.2-13.2	8.4-13.5
VSs (mm)	9.3-15.5	7.7-12.5	8.1-13.0	8.4-13.5	8.7-13.9	9.0-14.3	9.2-14.7	9.5-15.0	9.7-15.4	9.9-15.7	10.1-16.1	10.3-16.4	10.4-16.7	10.6-17.1
LVd (mm)	25.7-47.5	25.2-38.5	26.4-38.1	27.5-39.5	28.5-40.3	29.4-42.0	30.3-43.2	31.0-44.3	31.8-45.4	32.5-46.4	33.2-47.4	33.8-48.4	34.3-49.4	34.9-50.4
LVs (mm)	17.3-36.1	16.3-27.0	17.2-28.4	18.0-29.7	18.8-30.9	19.6-32.0	20.3-33.0	20.9-34.1	21.5-35.1	22.1-36.1	22.6-37.0	23.1-38.0	23.6-38.9	24.0-39.9
LVWd (mm)	6.4-11.5	5.6-8.7	5.8-9.1	6.1-9.5	6.3-9.9	6.6-10.2	6.8-10.5	7.0-10.8	7.2-11.1	7.3-11.4	7.5-11.6	7.7-11.8	7.8-12.2	7.9-12.5
LVWs (mm)	8.5-17.2	7.9-12.6	8.3-13.2	8.6-13.7	8.9-14.1	9.2-14.6	9.5-15.0	9.8-15.4	10.0-15.8	10.2-16.1	10.5-16.5	10.6-16.9	10.8-17.2	11.0-17.6
EPSS (mm)	0.4-8.2													
ES%	18.1-39.2													
EE%	44.7-77.3													
ESVI (ml/m ²)	18.3-83.6													
PEP (ms)	35.3-85.0													
LVET (ms)	125-255													
PEP/LVET	159-457													
Vcf (circ/s)	0.93-3.05													
Two-dimensional														
AO (mm)	14.3-24.0	13.6-18.6	14.2-19.3	14.7-19.9	15.1-20.4	15.5-21.0	15.9-21.5	16.3-21.9	16.6-22.4	16.9-22.8	17.2-23.3	17.5-23.7	17.8-24.1	18.0-24.5
LA (sa) (mm)	18.4-33.7	17.0-26.7	17.9-27.9	18.0-28.9	19.3-29.9	20.0-30.8	20.6-31.8	21.2-32.0	21.7-33.5	22.2-34.3	22.7-35.1	23.1-35.5	23.5-36.7	23.9-37.4
LA (la) (mm)	1.1-1.7	22.6-30.5	23.6-31.8	24.5-33.0	25.3-34.0	26.1-35.0	26.9-36.0	27.6-36.9	28.2-37.8	28.8-38.6	29.4-39.4	29.9-40.2	30.4-41.0	30.9-41.8
LA/AO	23.5-38.5													
Doppler														
AO Vmax (m/s)	0.73-2.13													
PA Vmax (m/s)	0.61-1.81													
MV E (m/s)	0.43-1.08													
MV A (m/s)	0.33-0.80													
TV E (m/s)	0.45-1.52													
TV A (m/s)	0.25-1.01													
CO (l/min)	1.9-7.7													
SV (ml/beat)	24.2-74.7													

Fig. 15 – Valores ecocardiográficos em cães (usado para FE , SF , ESVI) (Boon, 2001).

Parameter	Cocker Spaniel ⁸ X ± SD	Newfoundland ⁹ 90% CI	Great Dane ⁹ 90% CI	Spanish Mastiff ¹⁰ X ± SD	Boxer ¹¹ Range	Estrella Mtn Dog ¹² Range
AO (cm)	—	2.6–3.3	2.8–3.4	2.86 ± 0.07	1.82–2.69	1.96–3.44
AOexc (cm)	—	0.5–1.3	0.6–1.3	—	—	—
LA (cm)	—	2.4–3.3	2.8–4.6	2.85 ± 0.09	1.96–3.26	2.34–4.18
LA/AO	—	0.8–1.25	0.9–1.5	0.97 ± 0.02	—	.81–1.65
LVd (cm)	3.38 ± 0.33	4.4–6.0	4.4–5.9	4.77 ± 0.14	2.90–4.80	3.89–5.89 F 4.40–5.96 M
LVs (cm)	2.22 ± 0.28	2.9–4.4	3.4–4.5	2.90 ± 0.11	1.67–3.30	2.42–4.18
% FS	34.3 ± 4.5	22–37	18–36	39 ± 1.6	—	22.96–45.92
% EF	—	44–66	33–65	—	—	38.94–71.46
LVET (sec)	—	0.14–0.20	0.12–0.18	—	—	—
EDV (ml)	—	—	—	—	—	54.11–139.87
EDVi (ml/m ²)	—	—	—	—	—	<u>46.42–121.62</u>
ESV (ml)	—	—	—	—	—	17.66–70.23
ESVi (ml/m ²)	—	—	—	—	—	10.84–52.24
Vcf (cir/sec)	—	1.1–2.5	1.0–2.3	—	—	—
EPSS (cm)	—	0.3–1.4	0.5–1.2	—	0.09–0.72	.17–1.01
VSd (cm)	0.82 ± 0.13	0.7–1.5	1.2–1.6	0.98 ± 0.04	0.83–1.61	.90–1.40
VSs (cm)	—	1.1–2.0	1.4–1.9	1.56 ± 0.05	0.81–2.46	.86–1.86 F 1.14–1.86 M
VS % Δ	—	0–45	6–32	61.2 ± 2.4	—	—
Vsex (cm)	—	0.4–1.0	0.2–0.8	—	—	—
LVWd (cm)	0.79 ± 0.11	0.8–1.3	1.0–1.6	0.97 ± 0.04	0.90–1.55	.80–1.44
LVWs (cm)	—	1.1–1.6	1.1–1.9	1.52 ± 0.04	1.22–2.16	1.07–1.91
LVW % Δ	—	11–40	9–29	56.8 ± 2.5	—	—
LVWexc (cm)	—	0.8–1.7	0.9–1.5	—	—	—
HR	—	70–120	100–130	107 ± 5	—	57–143 M 68–160 F 18–123 mon
Age (yr)	—	—	—	—	2.1–11.0	—
Kg	12.2 ± 2.3	47–70	52–75	52.4 ± 3.3	18.9–40.5	30–75
N	12	27	15	12	81	74

Fig. 16 – Valores ecocardiográficos em cães (usado para EDVI) (Boon, 2001).