



UNIVERSIDADE
LUSÓFONA

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**A UTILIZAÇÃO DO MARCADOR CARDÍACO NT-
proBNP COMO MEIO COMPLEMENTAR DE
DIAGNÓSTICO NA CARDIOMIOPATIA
HIPERTRÓFICA FELINA**

Dissertação apresentada a provas públicas para a obtenção do grau de mestre em Medicina Veterinária, orientada por Professor Doutor Luís Lima Lobo

Patrícia Alexandra Castanheira Morais, nº21602383

2024

www.ulusofona.pt



UNIVERSIDADE
LUSÓFONA

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**A UTILIZAÇÃO DO MARCADOR CARDÍACO NT-
proBNP COMO MEIO COMPLEMENTAR DE
DIAGNÓSTICO NA CARDIOMIOPATIA
HIPERTRÓFICA FELINA**

Versão Final

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona, Centro Universitário de Lisboa, no dia 11/04/2024, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação n.º:771/2024, de 18 de março, com a seguinte composição:

Presidente: Professora Doutora Margarida Alves
Arguente: Professora Doutora Ana Patrícia de Sousa (ICBAS)

Orientador: Professor Doutor Luís Lima Lobo
Este trabalho também foi orientado por Doutora Maria João Dinis da Fonseca

Patrícia Alexandra Castanheira Morais, nº21602383

2024

www.ulusofona.pt

DEDICATÓRIA

Para a minha Nikita, pela inspiração e por todo o amor.

AGRADECIMENTOS

À Direção e Docentes da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, por fornecerem as melhores condições de aprendizagem e por todos os princípios transmitidos.

Ao meu orientador, Dr. Luís Lobo, por ter aceitado guiar-me nesta dissertação.

Um grande obrigado a toda a equipa do Grupo Hospital do Gato, por me terem recebido de braços abertos e por me terem feito sentir parte da família. À Rita, pelo mau humor matinal e pelas palavras de incentivo. Ao César, pelos conhecimentos passados e pelas horas a olhar e a interpretar TACs. À Joana e à Maria João, por se mostrarem sempre disponíveis para me aturarem com as minhas imensas perguntas. À Andreia, por me mostrar o que é lutar por aquilo que queremos. À Laura, por me mostrar que podemos crescer tanto em tão pouco tempo. À Ana, pelo exemplo de bondade, empatia e de tudo o que um médico veterinário deve ser. À Patrícia, simplesmente por ser quem é, por toda a ajuda e todo o carinho demonstrado. À Inês, por todas as oportunidades e pela sua orientação em tudo o que fosse necessário. À Dr^a. Maria João, pelos seus exemplos e por me motivar cada vez mais.

Às minhas queridas colegas de estágio, Rita e Inês, pelo companheirismo e entreajuda. Não podia pedir melhores pessoas para fazer este percurso comigo.

À Bé, à Mariana, à Madalena e ao Gui, por serem os melhores colegas de curso que podia pedir. Sem eles, nada disto seria possível.

À Mariana, pelas constantes palavras de incentivo e apoio. À Ana, pelas conversas e por estar sempre lá.

Ao Ivan, por nunca duvidar de mim, por todas as palavras de incentivo e por ser o melhor amigo que uma pessoa poderia pedir.

À Dona Graça e à Rosa, por me terem acompanhado em todo o meu percurso académico, por sempre me incentivarem e por, sem quererem, fazerem parte da família.

Aos meus pais, por todo o amor e carinho, por todos os sacrifícios que fizeram por mim, pelo constante apoio, por nunca me deixarem ir abaixo e por puxarem sempre por mim. Ao meu mano, por me apoiar em todos os maus momentos. Aos meus avós, as melhores pessoas do mundo, por sempre se mostrarem orgulhosos e nunca duvidarem que conseguiria atingir todos os meus objetivos.

Por fim, ao meu cão Gorby e aos meus gatos Freddie e Kaya, por todo o amor demonstrado diariamente, são o meu maior orgulho. À minha Nikita, por estar a olhar por mim e por me relembrar todos os dias do porquê de ter escolhido este curso.

O meu mais sincero obrigado a todos!

Resumo

A cardiomiopatia hipertrófica felina é a doença cardíaca mais prevalente na clínica de felinos, caracterizando-se pela hipertrofia do miocárdio. Encontra-se afetada, principalmente, a função diastólica, podendo ocorrer insuficiência cardíaca congestiva e Tromboembolismo arterial. Muitos gatos apresentam-se assintomáticos, mesmo sendo portadores da doença. O diagnóstico é feito através de ecocardiografia, excluindo-se causas secundárias de hipertrofia ventricular.

Os biomarcadores cardíacos como método de diagnóstico em Medicina Veterinária ainda estão a ser investigados, sendo que estudos recentes, indicam que, num futuro próximo, poderão vir a ser boas ferramentas de diagnóstico de doenças cardíacas.

Esta dissertação visa a abordar os aspetos relativos à doença, o biomarcador cardíaco NT-proBNP, e relatar um estudo efetuado em felinos com diferentes estadios de CMH. O objetivo foi perceber se o NT-proBNP é um bom método de diagnóstico para CMH felina, relacionando-o com as características ecocardiográficas dos gatos e comparando os valores com o grupo de controlo. Após o tratamento estatístico dos dados, a única variável estatisticamente significativa foi o rácio AE/Ao. A sensibilidade neste estudo foi baixa (55%), concluindo que identificar gatos com CMH neste projeto através do NT-proBNP foi questionável. No entanto, devido à amostra ser pequena, não se pode concluir que o NT-proBNP não seja um bom método de diagnóstico para CMH.

Palavras-chave: gato, cardiomiopatia hipertrófica, biomarcador cardíaco, NT-proBNP, ecocardiografia

Abstract

Feline hypertrophic cardiomyopathy is the most prevalent heart disease in feline clinic, characterized by myocardial hypertrophy. The diastolic function is mainly affected, and congestive heart failure and arterial thromboembolism may occur. Many cats are asymptomatic, even though they are carriers of the disease. The diagnosis is made through echocardiography, excluding secondary causes of ventricular hypertrophy.

Cardiac biomarkers as a diagnostic method in Veterinary Medicine are still being investigated, and recent studies indicate that, in the near future, they may become good diagnostic tools for heart diseases.

This dissertation aims to address aspects related to the disease, the cardiac biomarker NT-proBNP, and report a study carried out in felines with different stages of HCM. The objective was to understand whether NT-proBNP is a good diagnostic tool for feline HCM, relating it to the echocardiographic characteristics of cats and comparing the values with the control group. After data statistical treatment, the only statistically significant variable was the AE/Ao ratio. Sensitivity in this study was low (55%), concluding that identifying cats with HCM in this project through NT-proBNP was questionable. However, due to the small sample size, it cannot be concluded that NT-proBNP is not a good diagnostic method for HCM.

Key-words: cat, hypertrophic cardiomyopathy, cardiac biomarker, NT-proBNP, echocardiography

Abreviaturas, siglas e símbolos

% - Percentagem

°C – Graus celsius

β1 – Recetores beta-1

β2 – Recetores beta-2

< - Menor

≥ - Maior ou igual

= - Igual

± - mais ou menos

AE – Átrio esquerdo

ANP – Péptido natriurético atrial, do inglês *atrial natriuretic peptide*

BID – Duas vezes ao dia, do latim *bis in die*

BNP – Péptido natriurético cerebral, do inglês *brain natriuretic peptide*

bpm – Batimentos por minuto

C-ANP – Fragmento carboxi-terminal bioativo do ANP

C-BNP - Fragmento carboxi-terminal bioativo do BNP

Ca²⁺ - Molécula de cálcio

CK-MB – Creatinina quinase-MB, do inglês *creatinine kinase-MB*

CAVD – Cardiomiopatia arritmogénica do ventrículo direito

CMD – Cardiomiopatia dilatada

CMH – Cardiomiopatia hipertrófica

CNP – Péptido natriurético tipo C, do inglês *type-C natriuretic peptide*

CVP – Complexo ventricular prematuro

DNA – Ácido desoxirribonucleico, do inglês *deoxyribinucleic acid*

DNP – Péptido natriurético *Dendroapsis*, do inglês *dendroapsis natriuretic peptide*

ECD – Exames complementares de diagnóstico

ECG – Eletrocardiograma

EDTA – Ácido etilenodiaminotetracético, do inglês *ethylenediaminetetraacetic acid*

EEG – Exame de estado geral

FC – Frequência cardíaca

HBPM – Heparina de baixo peso molecular

ICC – Insuficiência cardíaca congestiva

IECA – Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

IV – Via intravenosa

mg – miligramas

mg/Kg – miligrama por quilograma

ml – Mililitro

mmHg – Milímetros por mercúrio

mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro

NPR-A- Recetores do péptido natriurético do tipo A, do inglês *natriuretic peptide receptor type-A*

NPR-B- Recetores do péptido natriurético do tipo B, do inglês *natriuretic peptide receptor type-B*

NPR-C- Recetores do péptido natriurético do tipo C, do inglês *natriuretic peptide receptor type-C*

NT-proANP – Fragmento inativo N-terminal do peptídeo natriurético atrial, do inglês *N-terminal atrial natriuretic peptide*

NT-proBNP – Fragmento inativo N-terminal do peptídeo natriurético cerebral, do inglês *N-terminal brain natriuretic peptide*

O₂ – Oxigénio

PLVE – Parede livre do ventrículo esquerdo

pmol/L – picomol por litro

PO – Via oral, do latim *per os*

SAM – Movimento anterior sistólico, do inglês *systolic anterior motion*

SC – Via subcutânea

SID – uma vez ao dia, do latim *semel in die*

SIV – Septo interventricular

SNS – Sistema nervoso simpático

SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona

T3 – Triiodotironina

T4 – Tiroxina

TDI – Doppler tecidual, do inglês *tecdular doppler imaging*

TEA – Tromboembolismo arterial

TID – Três vezes ao dia, do latim *ter in die*

TSVE – Trato de saída do ventrículo esquerdo

UI/Kg – Unidades internacionais por kilograma

VE – Ventrículo esquerdo

VM – Válvula mitral

VNP – Péptido natriurético ventricular, do inglês *ventricular natriuretic peptide*

ÍNDICE GERAL

Dedicatória

Agradecimentos

Resumo

Abstract

Abreviaturas, Siglas e Símbolos

Índice geral

Índice de tabelas

Índice de figuras

Índice de gráficos

I- Descrição do estágio curricular

II- Introdução

1. Cardiomiopatia Hipertrófica

1.1. Etiologia

1.1.1. Etiologia Primária

1.1.2. Etiologia Secundária de hipertrofia ventricular

1.1.2.1. Hipertireoidismo

1.1.2.2. Hipertensão sistêmica

1.2. Fisiopatologia

1.2.1. Hipertrofia do ventrículo esquerdo

1.2.2. Disfunção diastólica

1.2.3 Insuficiência cardíaca congestiva

1.2.4. Cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

1.2.5. Tromboembolismo arterial

1.3. Diagnóstico

1.3.1. Sinais Clínicos

1.3.2. Radiografia

1.3.3. Ecocardiografia

1.3.4. Eletrocardiografia

1.3.5. Biomarcadores Cardíacos

1.3.5.1. Péptidos Natriuréticos

1.5.1.1. Péptido Natriurético Atrial (ANP)

1.5.1.2. Péptido Natriurético tipo-B (BNP)

1.5.1.3. Ações Fisiológicas

1.5.1.4. Limitações na medição dos Péptidos Natriuréticos

1.6. Terapêutica

1.6.1. Terapia para gatos com cardiomiopatia hipertrófica assintomática (Estádios B1 e B2)

1.6.2. Terapia para gatos com cardiomiopatia hipertrófica sintomática (Estádios C e D)

1.6.3. Abordagem a gatos com ICC

1.6.4. Abordagem a gatos com Tromboembolismo

1.7. Monitorização

1.8. Prognóstico

III- Materiais e Métodos

IV- Resultados

V- Discussão

VI- Conclusão

VII- Bibliografia

Índice de tabelas

Tabela 1 – Classificação da pressão sanguínea em mmHg baseado no risco de futura lesão nos órgãos alvos. Adaptado de Ancierno et al. (2020).

Tabela 2- Tabela com diversos cortes do coração em eixo curto e eixo longo, com os diferentes fenótipos. Adaptado de Brizard et al. (2009).

Tabela 3 – Níveis de corte séricos de NT-proBNP na detecção de doença cardíaca. Adaptado de Lima & Ferreira (2017).

Tabela 4 – Divisão da amostra do estudo em 4 grupos.

Tabela 5 – Distribuição dos gatos por raça.

Tabela 6 – Tabela de contingência dos gatos avaliados no estudo

Índice de figuras

Figura 1 – a) Hipertrofia do ventrículo esquerdo com um lumen da câmara reduzido; b) lesão fibrótica (seta branca) a salientar-se para dentro da camara do ventrículo esquerdo, afetando os músculos papilares. Adaptado de Fersain, (2009).

Figura 2 – Obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo. Observa-se na imagem à direita o movimento do folheto anterior da válvula mitral e o seu contacto com o septo interventricular, causando um estreitamento no trato de saída do ventrículo esquerdo e regurgitação mitral, e consequentemente um fluxo sanguíneo turbulento. Ao – aorta; AML – folheto anterior da válvula mitral; IVS – septo interventricular; LV – ventrículo esquerdo; PM – musculo papilar; PML – folheto posterior da válvula mitral. Adaptado de Ferasin (2009).

Figura 3 – Radiografia torácica latero-lateral esquerda de um gato com CMH moderada, sem sinais de ICC. Existe aumento do AE (seta). A vasculatura pulmonar não está distendida e o parênquima pulmonar não tem evidências de ICC. Adaptado de Côté et al. (2011).

Figura 4 –Imagem ecocardiográfica de um gato com CMH, na projeção para-esternal direita, em eixo curto, onde se consegue perceber uma hipertrofia severa do VE. Adaptado de Kittleson & Côté (2021).

Figura 5 – Ecocardiografia em modo M de um gato com SAM. Existe SAM em todos os ciclos cardíacos excepto no ciclo seguinte à etiqueta MV. MV – válvula mitral; SAM – Movimento anterior sistólico. Adaptado de Kittleson & Côté (2021).

Figura 6 – Tipos de péptidos natriuréticos e os seus locais de libertação. ANP – péptido natriurético atrial; BNP – péptido natriurético do tipo B; CNP – péptido natriurético do tipo C; DNP – péptido natriurético do tipo D; VNP – péptido natriurético do tipo V. Adaptado de Baisan et al. (2016).

Índice de gráficos

Gráfico 1 – Frequência relativa (%) do sexo dos gatos que participaram no estudo.

Gráfico 2- comparação dos parâmetros ecocardiográficos entre os grupos (valores em mm).

I- Descrição do estágio curricular

No âmbito do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, o estágio curricular da autora decorreu no Grupo Hospital do Gato, entre Setembro de 2021 e Março de 2022, sob a orientação da Dr^a. Maria João Dinis da Fonseca. As áreas abordadas foram clínica e cirurgia felina. O estágio curricular teve um horário rotativo, que abrangeu períodos diurnos, noturnos, fins-de-semana e feriados, para conseguir acompanhar a diversidade de casos do hospital, que incluiu consultas gerais e de especialidade, internamento, cirurgia e urgências clínicas e cirúrgicas.

O estágio curricular permitiu à autora aplicar e consolidar conhecimentos adquiridos na faculdade, assim como obter novos conhecimentos, sobretudo nas áreas de medicina interna felina, comportamento felino e cirurgia, bem como raciocínio clínico, contenção física e química, abordagem ao diagnóstico e comunicação com tutores.

Durante as consultas, a autora procedeu à recolha de dados e elaboração da anamnese do paciente, exame de estado geral (EEG) e exames complementares de diagnóstico (ECD) necessários, tendo como objetivo chegar a um diagnóstico conclusivo. Também foi possível discutir cada caso com o médico veterinário assistente responsável e proceder a uma lista de diagnósticos diferenciais.

Na área de internamento foi possível acompanhar e monitorizar todos os animais internados, assistir às passagens de casos entre turnos, analisar o historial clínico dos animais, administrar medicação consoante a sua posologia, recolher amostras sanguíneas, colocar cateteres intravenosos quando necessário, recolher amostras biológicas e prestar cuidados básicos, como higiene e alimentação dos gatos internados.

Na área de cirurgia foi oferecida a possibilidade de assistir a consultas pré-anestésicas, avaliar o historial clínico do animal, avaliar o protocolo anestésico para cada situação, preparar o bloco cirúrgico, preparar os pacientes para a intervenção, realizando tricotomia, assépsia e colocação de tubo endotraqueal, participar ativamente na cirurgia, tendo diferentes funções, entre as quais monitorização anestésica e circulante, tendo também sido possível acompanhar o pós-cirúrgico dos animais.

II – INTRODUÇÃO

1. Cardiomiopatia Hipertrófica

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença cardíaca caracterizada pela hipertrofia do músculo cardíaco, especificamente do ventrículo esquerdo, sem dilatação significativa desta câmara. (Côté et al., 2011; Fuentes et al., 2020; Kittleson & Côté, 2021). Existem outras condições que podem levar à hipertrofia do ventrículo esquerdo, como hipertensão arterial sistêmica, hipertiroidismo, estenose aórtica e acromegalia. Quando a hipertrofia do ventrículo esquerdo é causada por uma dessas condições, não se pode afirmar que seja um caso de CMH, mas sim uma hipertrofia associada à doença específica (Fuentes et al., 2020; Ommen et al., 2020; Kittleson & Côté, 2021; Abbot, 2010).

É a patologia cardíaca mais comum em gatos (Payne et al., 2017; Ferasin, 2009; Fox, 2003; Ferasin, 2003). Tem diversas apresentações clínicas e diferentes características morfológicas (Abbott, 2010; Fox, 2003)

A idade média ao diagnóstico é variável (Ferasin, 2009) embora seja mais comum em gatos jovens/gatos adultos (Payne et al., 2010; Rush et al., 2002). A maioria dos gatos diagnosticados com CMH são machos, mas estima-se que os machos estejam sobre representados (Fox et al., 2018; Payne, Brodbelt & Fuentes, 2015; Ferasin, 2003;).

1.1. Etiologia

1.1.1. Etiologia Primária

A CMH é considerada uma doença primária do músculo cardíaco, ou seja, não é causada por outras condições subjacentes (Kittleson & Côté, 2021b; Côté et al., 2011). Apesar de ser uma doença hereditária, a CMH não é congénita, desenvolvendo-se com a idade do gato (Côté, 2011).

Num estudo realizado por Meurs et al (2007), gatos da raça *Ragdoll* com CMH foram analisados. Analisou-se o DNA destes gatos e encontrou-se uma mutação específica do gene MYBPC3. Em gatos Ragdoll e Maine Coon, a CMH é provocada por uma mutação num gene que codifica uma proteína que contribui para a formação do sarcómero, o gene MYBPC3 (Kittleson, Meurs & Harris, 2015; Meurs et al., 2007).

1.1.2. Etiologia Secundária

A hipertensão sistêmica, o hipertiroidismo, a estenose aórtica e a acromegália são causas secundárias de hipertrofia ventricular, sendo importante a sua exclusão no diagnóstico de CMH (Fuentes et al., 2020; Kittleson & Côté, 2021; Fox, 2003).

1.1.2.1. Hipertiroidismo

O hipertiroidismo é a doença endócrina mais comum em felinos (Scherk, 2009). É caracterizada pelo aumento da concentração das hormonas Triiodotirodina (T3) e Tiroxina (T4) (Carney et al., 2016; Mooney & Peterson, 2012). O diagnóstico é feito através da sintomatologia e da avaliação da concentração de T4 no sangue (Carney et al., 2016).

A circulação de hormonas tiroideias em demasia pode provocar hipertrofia do miocárdio, alteração do ritmo e da frequência cardíaca e aumento da disfunção sistólica e diastólica (Côté et al., 2011; Mooney & Peterson, 2012).

É comum em gatos com hipertiroidismo desenvolverem sopro cardíaco, arritmias e ritmo de galope, sendo importante considerar o hipertiroidismo um diagnóstico diferencial quando há a presença destes sinais clínicos em felinos adultos e geriátricos (Mooney & Peterson, 2012; Casamian, 2009).

A hipertrofia ventricular esquerda pode ocorrer num gato hipertiroideu, sendo esperada uma hipertrofia ligeira (Syme, 2007). Pode existir também o aumento do átrio esquerdo (AE), obstrução dinâmica do trato de saída do ventrículo esquerdo (TSVE) à ecocardiografia (Casamian, 2009).

1.1.2.2. Hipertensão sistêmica

A hipertensão sistêmica é caracterizada por um aumento na pressão arterial sistêmica, que é considerada quando a pressão arterial sistólica é igual ou superior a 120 mmHg e a pressão arterial diastólica é igual ou superior a 80 mmHg, em condições de repouso (Soares, 2011; Ettinger & Feldman, 2010).

Em gatos com hipertensão persistente, os efeitos cardíacos incluem hipertrofia ventricular esquerda, diminuição do diâmetro ventricular esquerdo, dilatação do átrio esquerdo e movimentos valvulares anormais (Lalor et al., 2009; Carr & Egner, 2009).

Foram, também, identificados gatos com disfunção sistólica e diastólica, que afeta a contratilidade e o relaxamento do miocárdio. Essas alterações cardíacas podem levar a uma diminuição da capacidade do coração de bombear sangue adequadamente (Lalor et al., 2009).

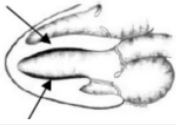
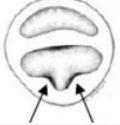
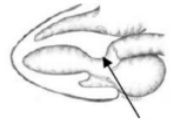
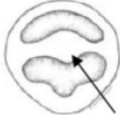
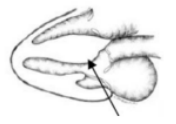
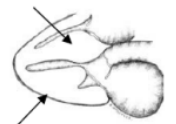
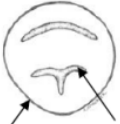
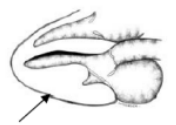
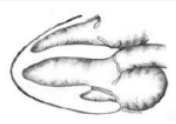
1.2. Fisiopatologia

1.2.1. Hipertrofia do ventrículo esquerdo

A CMH em gatos é uma patologia heterogênea com uma variabilidade grande de fenótipos (Payne et al., 2015). A hipertrofia pode afetar diferentes porções do septo interventricular (SIV) e/ou diversas porções da parede livre do ventrículo esquerdo (PLVE) (Ferasin, 2009; Riera & Macarena, 2019). Normalmente estas afeições são acompanhadas de um aumento do AE (Ferasin, 2009).

Extrapolaram-se 6 fenótipos de CMH de Medicina humana (Brizard et al., 2009). Os fenótipos encontram-se descritos na Tabela 2.

Tabela 2- Tabela com diversos cortes do coração em eixo curto e eixo longo, com os diferentes fenótipos. Adaptado de Brizard et al. (2009).

Fenótipos segundo classificação por Brizard et al. (2009)	Eixo longo	Eixo curto
Hipertrofia dos músculos papilares sem outras alterações (A)		
Hipertrofia da porção basal e anterior do septo interventricular (B)		
Hipertrofia envolvendo o septo interventricular por inteiro sem hipertrofia da parede livre do ventrículo esquerdo (C)		
Hipertrofia do septo interventricular e parede livre do ventrículo em porções iguais (D)		
Hipertrofia só da parede livre do ventrículo esquerdo (E)		
Coração sem hipertrofia (F)		

Segundo Fox et al. (2003), a maioria dos gatos apresenta um padrão difuso, mas assimétrico. No entanto, segundo Brizard et al. (2009) grande parte da população apresenta uma hipertrofia simétrica (fenótipo D). Apenas 6% dos gatos apresentam hipertrofia dos músculos papilares (fenótipo A), sendo que grande parte dos gatos são jovens (Brizard et al., 2009).

A hipertrofia ventricular requer uma avaliação ecocardiográfica, tanto em vários planos bidimensionais (2D), como através do modo M (Ferasin, 2009; Haggstrom, Fuentes & Wess, 2015).

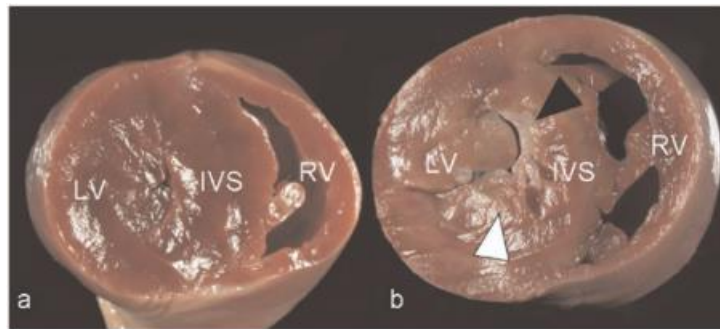


Figura 1 – a) Hipertrofia do ventrículo esquerdo com um lumen da câmara reduzido; b) lesão fibrótica (seta branca) a salientar-se para dentro da camara do ventrículo esquerdo, afetando os músculos papilares. Adaptado de Fersain, 2009.

1.2.2. Disfunção diastólica

A disfunção diastólica é caracterizada pela redução da capacidade do coração de encher adequadamente durante a diástole (Abbot, 2010).

O aumento da pressão no AE vai fazer com que o sangue passe mais rapidamente do AE para o VE, diminuindo assim o tempo de relaxamento isovolumétrico (Ferasin, 2009). O tempo de ejeção é frequentemente utilizado como um indicador precoce de disfunção diastólica. No fluxo transmitral, a onda E corresponde ao enchimento diastólico precoce seguido do relaxamento do coração e a onda A corresponde à sístole atrial, sendo determinada pela pressão no AE (Ferasin, 2009).

A taquicardia pode agravar a disfunção diastólica, pois aumenta a demanda de oxigênio para o miocárdio ao mesmo tempo em que reduz o tempo disponível para a perfusão das artérias coronárias (Ferasin, 2009; Ware, 2011).

A disfunção diastólica vai causar um aumento nas pressões de enchimento do VE; o AE vai compensar este aumento nas pressões até que a sua complacência máxima é atingida,

aumentando então a pressão na câmara atrial, podendo levar a insuficiência cardíaca congestiva ou edema (Ware, 2011; Abbot, 2010; Ferasin, 2009).

1.2.3 Insuficiência cardíaca congestiva esquerda

A ICC em gatos com CMH acontece devido a uma disfunção diastólica severa (Côté et al., 2011).

Durante a ICC esquerda, há um aumento na pressão diastólica no ventrículo esquerdo, o que resulta no aumento da pressão no átrio esquerdo (Ware, 2011; Abbott, 2010). Esse aumento subsequente da pressão também afeta as veias pulmonares, levando à elevação da pressão nelas e, conseqüentemente, contribuindo para a retenção de líquido no interstício pulmonar. Esse aumento na pressão diastólica do ventrículo esquerdo é uma consequência da disfunção diastólica, como mencionado anteriormente. (Ware, 2011; Abbot, 2010; Ferasin, 2009).

A congestão surge quando a pressão hidrostática nos capilares aumenta, excedendo a capacidade de drenagem do sistema linfático. O edema pulmonar é resultado do desequilíbrio entre as forças hidrostáticas e osmóticas nos capilares e no interstício pulmonar (Stephenson, 2013; Urrutia, 2014).

A diminuição do volume ventricular resulta numa redução do volume de ejeção e da perfusão tecidual, o que contribui para a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (Ware, 2009a). O Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) desempenha o papel de manter o equilíbrio hemodinâmico ao controlar o volume do fluido extracelular, promovendo a retenção de sódio e regulando, por conseguinte, a função cardiovascular. No entanto, em circunstâncias patológicas, como na ICC esquerda, o SRAA também pode ser ativado (Ursula et al., 2003; Ames, Atkins & Pitt, 2019).

Esse sistema causa retenção de fluido intersticial, uma vez que seu produto final é a aldosterona, a qual é responsável pela reabsorção de sódio. Isto contribui para a formação de edema e derrame pleural (Ursula et al., 2003, Ames, Atkins & Pitt, 2019). A ativação contínua do SRAA contribui para o agravamento progressivo da função cardíaca, como afirmado por Ware (2009a)

Em gatos com ICC, é mais comum observar-se edema pulmonar do que derrame pleural. Num estudo retrospectivo com 260 gatos, a dispneia era causada em 86% dos gatos por edema pulmonar e em 14% dos casos por derrame pleural (Rush et al., 2002).

1.2.4 Cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

A Cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (CMHO) é caracterizada pela obstrução dinâmica do trato de saída do ventrículo esquerdo (Fox., 2018). O TSVE é constituído pelo SIV e pelos folhetos da válvula mitral (VM) (Ferasin, 2009).

O movimento anterior sistólico da válvula mitral (SAM) é o movimento anterior do folheto septal da válvula mitral (Schober & Todd, 2010; Kienle, 2008). O SAM acontece devido a uma hipertrofia que faz com que os músculos papilares se movam cranialmente, puxando a parte anterior do folheto da VM, criando um trato de saída estreito (Kittleson & Côté, 2021b; Sherrid et al., 2016, Ferasin, 2009). Uma vez que essa parte do folheto se encontra no trato de saída, o fluxo sanguíneo empurra a ponta do folheto cada vez mais para cima do SIV, causando então uma obstrução dinâmica do trato de saída do ventrículo esquerdo (Kittleson & Côté, 2021).

A VM pode não fechar completamente devido à obstrução dinâmica do TSVE, criando uma regurgitação para o interior do AE (Abbot, 2010; Ferasin, 2009). Segundo Fox et al. (2018), a geometria da válvula mitral resulta num funcionamento inadequado, resultando numa regurgitação.

O SAM é uma causa comum de sopro cardíaco em gatos com CMH (Kittleson & Côté, 2021b; Payne et al., 2013). Gato com SAM, têm um grau de sopro mais elevado que gatos sem SAM (Rush et al., 2002).

É possível observar-se SAM com uma ecocardiografia, em modo 2D (Shober & Todd, 2010).

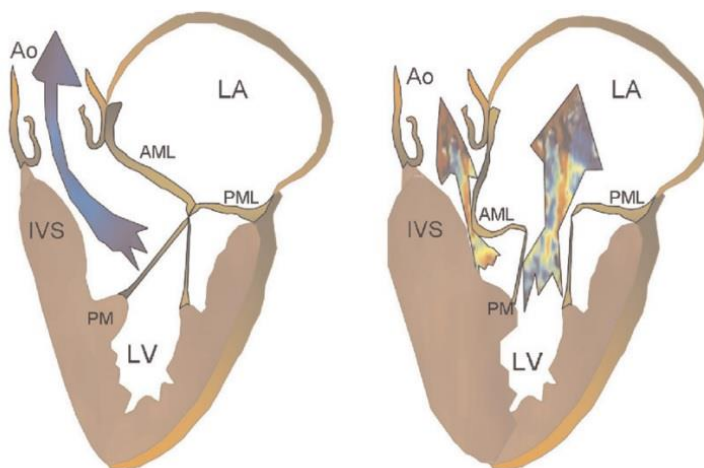


Figura 2 – Obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo. Observa-se na imagem à direita o movimento do folheto anterior da válvula mitral e o seu contacto com o septo interventricular, causando um estreitamento no trato de saída do ventrículo esquerdo e regurgitação mitral, e consequentemente um fluxo sanguíneo turbulento. Ao – aorta; AML – folheto anterior da válvula mitral; IVS – septo interventricular; LV – ventrículo esquerdo; PM – músculo papilar; PML – folheto posterior da válvula mitral. Adaptado de Ferasin (2009).

1.2.5 Tromboembolismo arterial

A presença de trombos no AE e um consequente tromboembolismo arterial (TEA) é uma consequência comum da patofisiologia da CMH (Fuentes, 2012; Ferasin, 2009).

Pressupõe-se que a formação de trombos ocorre devido a um aumento do AE e consequentemente estase do fluxo sanguíneo e lesão endotelial (Kittleson & Côté, 2021b; Ferasin, 2009). Esta estase do fluxo sanguíneo beneficia a agregação dos glóbulos vermelhos, levando à formação de trombos (Côté et al., 2011; Green, 2008).

Esta agregação de células vermelhas pode causar contraste ecocardiográfico espontâneo, comumente conhecido por Smoke (Kittleson & Côté, 2021b; Schober & Maerz, 2006). É um sinal de prognóstico negativo (Payne et al., 2013).

Devido ao seu tamanho, a maioria dos trombos acaba por ocluir a bifurcação aórtica, embora possam obstruir outros vasos, incluindo as artérias subclávias, braquiais, coronárias e mesentéricas (Kittleson & Côté, 2021b; Lee, et al., 2015; Green, 2008).

Os sinais clínicos abrangem intensa dor, paralisia, dispneia, vocalização normalmente agónica, perda de pulso periférico, cianose tecidual e extremidades frias (Kittleson & Côté, 2021b; Borgeat et al., 2014; Fuentes, 2012; Smith & Tobias, 2004).

Num estudo realizado por Borgeat et al, (2014) com 250 gatos, 61,2% dos gatos afetados com TEA foram eutanasiados, sendo que só 12% dos felinos sobreviveram 7 dias após a apresentação de sinais clínicos. Um ano após a apresentação clínica, só 6 gatos é que continuavam vivos.

1.3. Diagnóstico

1.3.1. Sinais Clínicos

A manifestação clínica de CMH em felinos é bastante oscilante, podendo os gatos ser assintomáticos, apresentar sopro cardíaco, ritmo de galope, arritmia, possuir sintomatologia

ligeira a moderada de ICC e/ou de TEA ou até morte súbita (Kittleson & Côté, 2021b; Abbott, 2010; Rush, 2002).

Segundo Rush et al., 2002, cerca de 33-35% dos gatos com CMH foram diagnosticados aquando assintomáticos.

Numa fase avançada da doença, os gatos já se apresentam com dispneia, taquipneia, ortopneia, aumento do murmúrio vesicular e raramente tosse (Côté et al., 2011; Abbott, 2010; Ferasin, 2009). A ICC manifesta-se através de edema pulmonar, derrame pleural ou ambos, de acordo com Abbott (2010). Rush et al. (2002) afirma a possibilidade da fluidoterapia intravenosa, administração de corticosteroides, anestesia ou cirurgia serem antecedentes clínicos que podem contribuir para o aparecimento de ICC. Gatos com ICC podem apresentar-se com dificuldades respiratórias e sinais inespecíficos, como anorexia, vômitos e prostração (Côté et al., 2011).

Sopros cardíacos têm sido associados a SAM, devido à obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo (Fuentes & Wilkie, 2017; Abbott, 2010; Ferasin, 2009).

A morte súbita pode ser a primeira e única manifestação de CMH (Côté et al., 2011).

1.3.2. Radiografia

A radiografia torácica é um meio de diagnóstico de CMH de baixa sensibilidade (Bahr, 2013). Ferasin et al (2003) realizaram um estudo com 61 gatos com CMH; em 23% dos gatos, as radiografias apresentavam-se normais, 59% apresentavam cardiomegália, 23% edema pulmonar e 6,6% apresentavam derrame pleural.

A silhueta cardíaca pode aparentar estar normal em gatos com CMH moderada, mesmo havendo uma dilatação do AE. Sendo assim, a cardiomegália não pode ser um critério de exclusividade para diagnosticar CMH (Ware, 2011; Côté et al., 2011).

A radiografia torácica permite avaliar as veias pulmonares, a presença de edema pulmonar ou derrame pleural, possibilita visualizar um aumento da silhueta cardíaca e aumento do AE (Ware et al., 2011; Côté et al., 2011; Benigni et al., 2006).

Quando existe uma dilatação pronunciada do AE, o coração pode apresentar uma imagem semelhante a uma dilatação dos dois átrios (Winter et al., 2015). Esta dilatação esquerda com o VE não dilatado formam uma imagem característica comumente chamada de coração de São Valentim, nas projeções ventro-dorsal (VD) ou dorso-ventral (DV) (Winter et

al., 2015; Schober et al., 2014). Esta imagem não é patognomónica de CMH, mas ajuda-nos a perceber a dilatação do AE e/ou dos AE e AD (Winter et al., 2015; Schober et al., 2014).

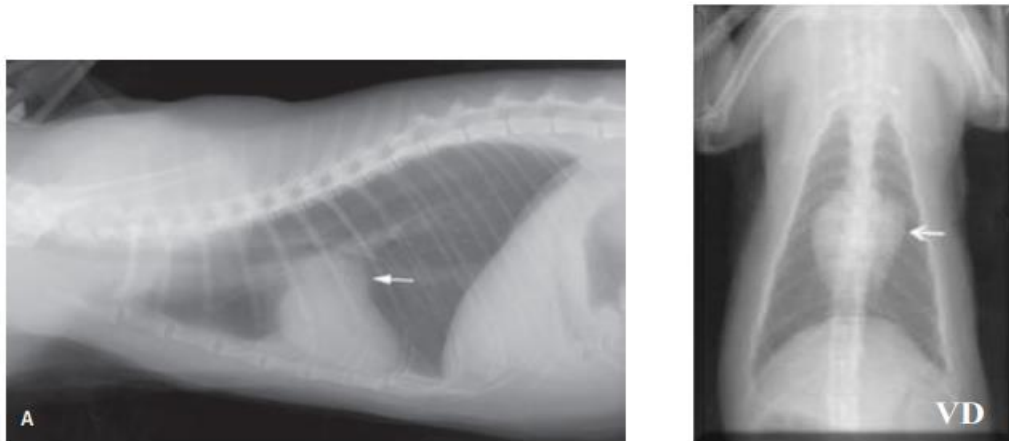


Figura 3 – Radiografia torácica latero-lateral e ventro-dorsal de um gato com CMH. Percebe-se a dilatação atrial esquerda (setas brancas). Adaptado de Côté et al. (2011).

1.3.3. Ecocardiografia

A ecocardiografia é o exame complementar de diagnóstico de CMH de eleição (Haggstrom, Fuentes & Wess, 2015). É um exame que permite um estudo não invasivo do coração e permite distinguir CMH de outras doenças cardíacas (Ware, 2011; Côté et al., 2011; Ferasin, 2009b).

De acordo com Ware (2011), a ecocardiografia possibilita observar a hipertrofia do SIV e da PLVE, avaliar se existe um aumento do AE, avaliar as funções diastólica e sistólica, averiguar se existem trombos no coração ou *smoke*.

Devido à sua possível distribuição heterogénea, o diagnóstico de CMH deve ser feito através de vários exames ao coração, com diferentes vistas ecocardiográficas (Haggstrom, Fuentes & Wess, 2015).

O limite superior para a espessura da PLVE e do SIV em diástole é de 5,5 mm e considera-se que existe hipertrofia se a espessura for maior que 6 mm (Kittleson & Côté, 2021; Haggstrom, Fuentes & Wess, 2015; Côté et al., 2011; Fox, 2003).

Segundo Côté et al (2011), uma hipertrofia ventricular entre 6-6,5 mm é considerada ligeira, entre 6,5-7,5 mm é moderada e mais de 7,5 mm é considerada severa.

Deve ser obtida uma média de três medições em modo M da PLVE em diástole e do SIV em diástole para podermos classificar a hipertrofia (Haggstrom, Fuentes & Wess, 2015; Chetboul et al., 2012). A medição do SIV e da PLVE deve ser feita no final da diástole, no corte paraesternal direito no eixo curto, à altura dos músculos papilares, em ecocardiografia 2D (Kittleson & Côté, 2021; Haggstrom, Fuentes & Wess, 2015; Côté et al., 2011).

A hipertrofia do VE pode ser simétrica ou assimétrica, pode afetar apenas alguns segmentos do SIV e/ou da PLVE, sendo considerada uma hipertrofia heterogênea ou pode afetar o SIV e a PLVE de igual forma, considerando-se uma hipertrofia homogênea (Ferasin et al., 2009b).

Trehieu-Sechi et al. (2012) identificaram uma diferença na homogeneidade da hipertrofia entre raças. A maioria dos gatos Persa e *Chartreux* apresentavam uma hipertrofia focal da base do SIV, enquanto que os gatos *Maine Coon* apresentavam uma hipertrofia difusa simétrica.

A presença de hipertrofia ligeira do VE pode ocorrer devido a desidratação (pseudohipertrofia), sendo neste caso, o diagnóstico de CMH questionável (Ware, 2011; Campbell & Kittleson, 2007).

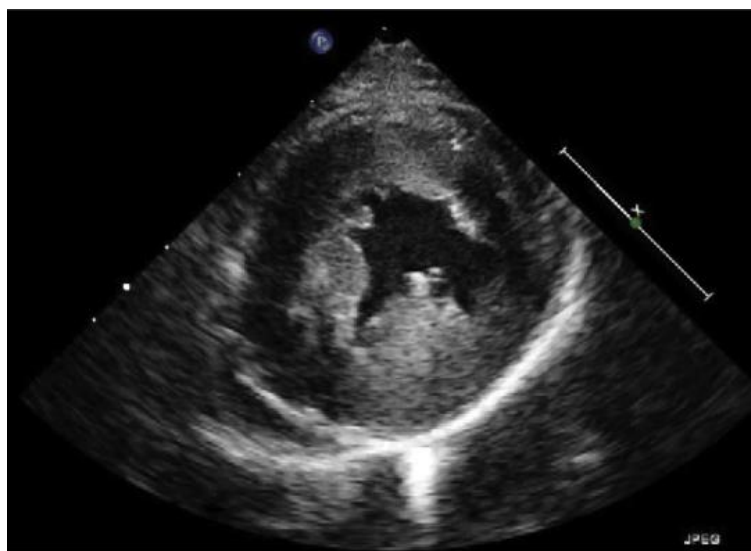


Figura 4 – Imagem ecocardiográfica de um gato com CMH, na projeção para-esternal direita, em eixo curto, onde se consegue perceber uma hipertrofia severa do VE. Adaptado de Kittleson & Côté (2021).

A medição do AE é importante num gato com CMH, uma vez que um átrio dilatado pode significar que o animal se encontra em ICC ou que está em risco de a desenvolver, devido às pressões dentro do AE (Kittleson & Côté, 2021).

A medição do AE pode ser feita via modo M ou ecocardiografia 2D (Schober & Chetboul, 2015; Ferasin, 2009; Abbott & MacLean, 2006), sendo que em modo M existem dificuldades em alinhar o cursor com a câmara atrial (Abbott & MacLean, 2006).

O diâmetro do AE é medido na projeção paraesternal direita, no eixo longo de 4 câmaras, no fim da sístole ou no eixo curto a nível da aorta (Schober & Chetboul, 2015; Payne et al., 2013). Ferasin (2009b) afirma que o diâmetro do átrio esquerdo é cerca de 10 mm em gatos saudáveis. Schober & Chetboul (2015) afirmam que existe dilatação do AE se o diâmetro for superior a 16 mm, sendo que de 16 a <20 mm é considerada ligeira, de 20 a <25 mm é moderada e >25 é considerada grave.

O rácio entre o átrio esquerdo e a aorta (AE:Ao) obtém-se através do eixo para-esternal curto, utilizando a ecocardiografia 2D (Payne et al., 2013; Chetboul et al., 2012). Mede-se no final da diástole, quando a válvula aorta se encontra encerrada (Côté et al., 2011). Traça-se uma linha desde o seio da aorta até à cúspide, medindo o diâmetro aórtico. Utiliza-se este último ponto de referência para traçar uma linha no AE, de modo a se obter o seu diâmetro (Côté et al., 2011; Abbott & MacLean, 2006).

Quando o rácio AE:Ao está acima de 1,5 ($AE:Ao > 1,5$), significa que há um aumento do AE (Côté et al., 2011).

Segundo Ferasin (2009b), é possível observar-se trombos ou *smoke* dentro do AE. A presença de *smoke* no átrio indica uma agregação eritrocitária e estase sanguínea, podendo levar à formação de trombos e consequentemente TEA (Ferasin, 2009b).

A deteção de SAM é realizada pela combinação de ecocardiografia 2D e do Doppler a cores, na posição paraesternal direita no eixo longo (Côté et al., 2011; Ferasin, 2009b). O folheto da válvula mitral (VM) durante a sístole pode ser visto através do modo M, na projeção paraesternal direita no eixo curto (Ferasin, 2009b).

A obstrução do TSVE é dinâmica, estando aumentada com taquicardia e com um aumento da contratilidade e diminuída quando o animal está sobre o efeito de agentes inotrópicos (Côté et al., 2011). Para se conseguir perceber a máxima velocidade do fluxo sanguíneo e a severidade do SAM, podemos causar algum stress ao animal (Côté et al., 2011).

Para se medir a velocidade do fluxo aórtico e verificar a gravidade de SAM, usa-se o Doppler pulsado e o Doppler contínuo na projeção apical esquerda (MacDonald, 2008).

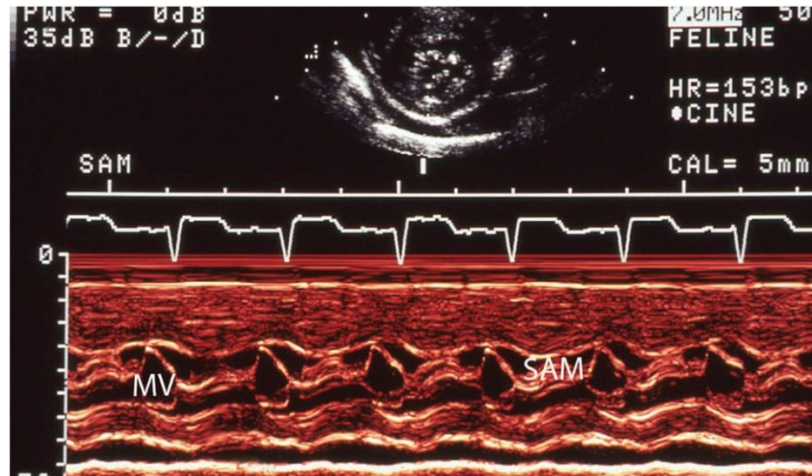


Figura 5 – Ecocardiografia em modo M de um gato com SAM. Existe SAM em todos os ciclos cardíacos excepto no ciclo seguinte à etiqueta MV. MV – válvula mitral; SAM – Movimento anterior sistólico. Adaptado de Kittleson & Côté (2021).

Um padrão de enchimento diastólico normal é caracterizado por um tempo de relaxamento isovolumétrico curto e uma relação entre as ondas E e A superior a 1 ($E:A > 1$) (Côté et al., 2011). Este rácio é um indicador importante de disfunção diastólica (Côté et al., 2011). A onda E traduz-se pelo enchimento diastólico precoce e a onda A constitui a contração atrial esquerda (Ferasin, 2009b). Na CMH observa-se uma redução na amplitude da onda E, um aumento da desaceleração da onda E e, por conseguinte, diminuição na relação E:A (Côté et al., 2011; Ferasin 2009b).

O Doppler pulsado tem uma grande limitação: quando a frequência cardíaca é superior a 160 bpm, há uma fusão das ondas E e A (Schober & Chetboul, 2015; Ferasin, 2009b).

O Doppler tecidual (TDI) é um método de verificação da função diastólica mais fidedigno por não ser tão influenciado por alterações na pré-carga (Ferasin, 2009b). O TDI possibilita a identificação de alterações diastólicas antes que a hipertrofia seja notada em ecocardiografia tradicional, o que pode ajudar na deteção precoce da doença (Schober & Chetbul, 2015).

1.3.4. Eletrocardiografia

A eletrocardiografia (ECG) é o método de eleição para avaliar o ritmo cardíaco (Côté et al., 2011). É um exame de diagnóstico pouco específico para CMH, sendo, frequente, detetar-se arritmias em gatos com CMH (Payne et al., 2013; Côté et al., 2011).

Num estudo realizado por Ferasin et al. (2003), só 25% dos felinos com CMH tinham alterações concordantes com hipertrofia do ventrículo esquerdo, mostrando assim a sua pouca especificidade para diagnosticar CMH.

O ECG é composto por onda P, complexo QRS e onda T. A onda P corresponde à despolarização atrial, o complexo QRS corresponde à despolarização ventricular e à repolarização atrial e a onda T corresponde à repolarização ventricular (Ware, 2009).

Como os gatos costumam apresentar frequências cardíacas elevadas, é mais aconselhável usar uma velocidade de 50 mm/s e uma amplitude de 20mm/mV (Côté et al., 2011).

Gatos com CMH podem ter alterações morfológicas, arritmias e anomalias da condução elétrica no ECG (Ferasin, 2009; Carr et al., 2001). Segundo Ferasin et al. (2003), os complexos ventriculares prematuros (CVP) são os mais detetados em ECG, seguidos de taquiarritmias ventriculares. Bloqueios atrioventriculares raramente estão associados a CMH (Kaneshige et al., 2006).

1.3.5. Biomarcadores Cardíacos

Os biomarcadores são elementos bioquímicos que podem ser medidos para avaliar a progressão de uma doença, a sua extensão e o prognóstico (Lima & Ferreira, 2017; Baisan et al, 2016). Devem apresentar uma alta sensibilidade, baixo custo e serem fáceis de utilizar (Hezzell et al., 2016).

Segundo Lima & Ferreira (2017), podemos dividir os biomarcadores em quatro grupos: biomarcadores de lesão miocárdica ou necrose (troponinas I e T), biomarcadores de função cardíaca (péptido natriurético cerebral (BNP) e péptido natriurético atrial (ANP), biomarcadores da homeostase das lipoproteínas séricas (HDL e LDL) e biomarcadores de inflamação (proteína C reativa). No entanto, estes dois últimos não específicos para doenças miocárdica (Lima & Ferreira, 2017).

1.3.5.1. Péptidos Natriuréticos

Os peptídeos natriuréticos (NP) constituem uma classe de hormonas em formato anelar, compostos por 17 aminoácidos dispostos numa estrutura estabilizada por uma ligação cisteína-cisteína (Lima & Ferreira, 2017). Esses peptídeos possuem duas extremidades distintas: um fragmento carboxi-terminal e um grupo amino terminal (N-terminal). (Lima & Ferreira, 2017; Baisan et al., 2016). Estruturalmente, os NP são similares, embora existam diferenças nos seus efeitos biológicos.

São responsáveis pela diurese, a natriurese, a circulação sanguínea a nível renal, a homeostase cardiovascular e a vasodilatação (Lima & Ferreira, 2017; Woodward & Rosado, 2007). Estas ações inibem as alterações crónicas provocadas pela estimulação excessiva do SRAA e SNS (Lima & Ferreira, 2017).

Tipo de NP	Locais de libertação
ANP	Átrios
BNP	Maioritariamente ventrículos
CNP	Cérebro, endotélio, rins, condrócitos e glândula pituitária
DNP	Glândula venenosa da <i>Dendroaspis angusticeps</i> (cobra mamba verde)
VNP	Coração primitivo, normalmente em peixes

Figura 6 – Tipos de péptidos natriuréticos e os seus locais de libertação. ANP – péptido natriurético atrial; BNP – péptido natriurético do tipo B; CNP – péptido natriurético do tipo C; DNP – péptido natriurético do tipo D; VNP – péptido natriurético do tipo V. Adaptado de Baisan et al. (2016).

1.5.1.1. Péptido Natriurético Atrial (ANP)

O ANP foi isolado em átrios de humanos, em 1984 (Nakagawa et al., 2018). Pensa-se que as concentrações do ácido ribonucleico mensageiro desta hormona (mRNA ANP) seja superior nas células dos átrios do que nos ventrículos, concluindo assim que os átrios cardíacos sejam o local principal onde o ANP é produzido (Nakawaga et al., 2018; Maisel et al., 2018). Maisel et al. (2018) afirmam que o ANP também é produzido nos ventrículos e nos rins mas em menor quantidade.

O ANP está codificado no cromossoma 1, gerando-se um polímero chamado pré-pro-ANP, composto por 151 aminoácidos. Este polímero é clivado, originando uma pro-hormona (pro-ANP), que é armazenada nos grânulos intracelulares atriais (Nakagawa et al., 2018; Maisel

et al., 2018). Quando estimulado e libertado, o pro-ANP é clivado em dois fragmentos: um fragmento carboxi-terminal (C-ANP) e um fragmento amino-terminal (NT-proANP), que, de seguida, são libertados para a corrente sanguínea (Nakagawa et al., 2018; Maisel et al., 2018).

1.5.1.2. Péptido Natriurético tipo-B (BNP)

O BNP foi isolado, pela primeira vez, no cérebro de um suíno, sendo por isso denominado de péptido natriurético cerebral (Maisel et al., 2018). Concluiu-se que, embora o BNP tenha sido isolado no cérebro, a sua zona de produção é nos ventrículos, uma vez que a quantidade de mRNA do BNP (mRNA BNP) é extremamente maior nos ventrículos que no cérebro (Nakagawa et al., 2018; Maisel et al., 2018).

O gene codificador do BNP localiza-se no cromossoma 1, gerando-se um polímero chamado pré-pro-BNP, composto por 134 aminoácidos (Maisel et al., 2018). Este polímero é clivado, originando o pro-BNP, que posteriormente é clivado por várias enzimas em duas porções: Um fragmento carboxi-terminal (C-BNP) e um fragmento amino-terminal (NT-proBNP) (Nakagawa et al., 2018; Maisel et al., 2018). O tempo de semivida do NT-proBNP e do C-BNP é cerca de 120 minutos e 20 minutos, respetivamente, em humanos, sendo que o tempo de semivida destas duas formas ainda não foi avaliado em gatos (Nakagawa et al., 2018; Maisel et al., 2018; Lima & Ferreira, 2017; Oyama et al., 2013).

Contrariamente ao ANP, os níveis de BNP no sangue são normalmente baixos, tornando-se mais altos quando existem certos processos patológicos, levando assim a crer que o BNP representa a hormona de resposta ao stress cardíaco (Nakagawa et al., 2018).

Segundo Oyama et al. (2013) os níveis de NT-proBNP podem estar aumentados em casos de hipertiroidismo, hipertensão sistémica, dilatação do AE, ICC, CMH, CMD, azotémia, dirofilariose e doença pulmonar crónica.

O NT-proBNP pode diferenciar animais com ICC de animais com outras patologias que causem derrame pleural, sendo possível medir os níveis da hormona no líquido pleural dos animais com derrame, conseguindo assim perceber se a causa do derrame pleural é cardíaca ou não (Ettinger & Feldman, 2010). Como existem várias patologias que causam o aumento dos níveis de NT-proBNP, existe uma alta probabilidade de falsos positivos.

Lima & Ferreira (2017), propôs um intervalo para a interpretação dos níveis séricos de NT-proBNP em gatos (Tabela 3).

Tabela 3 – Níveis de corte séricos de NT-proBNP na detecção de doença cardíaca. Adaptado de Lima & Ferreira (2017)

Gato	Doença cardíaca
<50 pmol/L	Não
50-100 pmol/L	Doença cardíaca assintomática
100-270 pmol/L	Doença cardíaca
>270 pmol/L	ICC

1.5.1.3. Ações Fisiológicas

Os PN interagem com 3 recetores: recetores A (NPR-A), recetores B (NPR-B) e recetores C (NRP-C), sendo que os seus principais efeitos fisiológicos são exercidos através do NPR-A (Maisel et al., 2018). O NPR-A localiza-se, na sua maioria, nos vasos sanguíneos, sendo que tanto o NPR-A e o NPR-B se localizam, também, nos rins e nas glândulas adernais (Nakagawa et al., 2018; Maisel et al., 2018).

A ligação do ANP aos recetores faz com que haja uma diminuição da pressão arterial, natriurese e diurese, através do aumento do fluxo sanguíneo a nível renal e da TFG (Maisel et al., 2018). Esta ligação também faz com que haja inibição da reabsorção de água pelo túbulo renal proximal (Maisel et al., 2018).

Quando o BNP se liga aos recetores, há um conjunto de processos que levam à diminuição da pré-carga e da pós-carga, fazendo com que a pressão e o volume diminuam, contrariando o início do processo de ICC (Maisel et al., 2018). Estes processos incluem vasodilatação, natriurese, diurese e inibição do SRAA (Nakagawa et al., 2018; Maisel et al., 2018).

1.5.1.4. Limitações na medição dos Péptidos Natriuréticos

Segundo Oyama et al. (2013), deve-se ter em conta a variação biológica individual da concentração dos péptidos, as condições de recolha, o armazenamento e manuseamento das amostras e a presença de condições que possam alterar os níveis dos PN, quando se usa a sua quantificação para diagnóstico de patologias.

O NT-proBNP degrada-se à temperatura ambiente. Sendo assim, depois da recolha de sangue e da sua centrifugação, deve-se congelar a amostra e juntar o conjugado para evitar a degradação do péptido (Oyama et al., 2013).

Estudos com gatos hipertensos demonstraram que os valores do NT-proBNP se encontravam elevados, comparando com gatos normotensos (Bijsmans et al., 2017). Lima & Ferreira (2017), afirmam que os níveis dos péptidos podem estar aumentados em doentes renais, uma vez que a excreção dos péptidos é feita maioritariamente a partir dos rins. Sangster et al. (2013) concluiu que a concentração de NT-proBNP aumenta em gatos hipertiroídeos. Sabe-se que está relacionado com a T4, já que a concentração do péptido descia quando os gatos ficavam num estado eutiroides.

1.6. Terapêutica

Conforme Fuentes et al. (2020), a CMH pode ser categorizada em quatro estadios (A, B, C e D) para a finalidade de classificação e tratamento da patologia. O estadio A aplica-se a gatos com potencial risco de desenvolverem CMH, mas que ainda não apresentam nenhuma alteração estrutural identificável. No estadio B há uma subdivisão em B1 e B2, que engloba gatos com alterações cardíacas visíveis através de ecocardiografia, mas sem sinais clínicos evidentes. De acordo com Fuentes et al. (2020), diferencia-se o estadio B1 e B2 através da dilatação do AE: no estadio B1 não existe dilatação do AE ou existe uma dilatação ligeira; no estadio B2, a dilatação do AE é moderada a severa. O estadio C refere-se a gatos que exibiram sinais clínicos no passado ou que atualmente apresentam sintomatologia associados à CMH. Por fim, o estágio D abrange gatos com sinais clínicos graves resultantes do estadio avançado da CMH.

1.6.1. Terapia para gatos com cardiomiopatia hipertrófica assintomática (Estadios B1 e B2)

O tratamento de gatos com CMH assintomática gera controvérsia, uma vez que não existem estudos que demonstrem algum benefício em iniciar terapia a estes animais (Kittleson & Côté, 2021; Schober et al., 2013; Côté et al., 2011).

O atenolol (beta-bloqueador) tem efeito na função cardíaca de gatos saudáveis (Sugimoto et al., 2020). Nestes gatos, uma dose de 6,25 a 12,5 mg melhora a função sistólica e diastólica do VE e diminui a frequência cardíaca (Kittleson & Côté, 2021; Sugimoto et al., 2020). Schober et al. (2013) realizou um estudo sobre o efeito do atenolol em gatos com CMH assintomática. Concluíram que o tratamento com atenolol PO, BID numa dose de 6,25 a 12,5 mg, não influenciou o resultado em gatos assintomáticos, após 5 anos de tratamento. Parece,

então, não haver justificção para o uso de beta-bloqueadores em gatos com CMH assintomática (Kittleson & Côté et al., 2021).

MacDonald et al. (2008), efetuaram um estudo sobre o efeito da espironolactona na função diastólica em 13 gatos Maine Coon, durante 4 meses. Verificou-se que não houve diferença na função diastólica e 4 dos 13 gatos apresentou dermatite ulcerativa facial. No entanto, James et al. (2018) realizou um estudo com espironolactona em combinação com furosemida em gatos com ICC e nenhum animal apresentou dermatite ulcerativa facial.

Um estudo analisou o efeito do benazepril (IECA) em gatos com CMH assintomática, na dose de 0,5 mg/kg PO SID, mostrando que poderá melhorar a função diastólica (Taillefer & Fruscia, 2006).

Gatos com estadio B2 e C têm uma maior probabilidade de desenvolver e TEA (Fuentes et al., 2020). É recomendado então fazer-se uma terapia tromboprolática. A profilaxia de TEA inclui aspirina, clopidogrel, warfarina e heparina de baixo peso molecular (HBPM) (Ware, 2009a).

A aspirina inativa o ciclo oxigenase, provocando um defeito funcional nas plaquetas (Fuentes, 2012). É um fármaco bem tolerado, que previne a vasoconstrição associada ao TEA (Fuentes, 2012). A dose normalmente utilizada é de 25 mg/kg PO, a cada 72h (Hogan, 2017). No entanto, Smith et al. (2003) aferiu que a incidência de TEA em gatos que tomam aspirina na dose 5 mg/gato de 3 em 3 dias não foi diferente da incidência em gatos medicados com a dose 40 mg/gato de 3 em e dias. A ocorrência de efeitos secundários foi maior no grupo com a dosagem de 40 mg/gato.

O clopidogrel inibe a agregação plaquetária (Kittleson & Côté, 2021), sendo a profilaxia standard para prevenir TEA, a uma dose de 18,75 mg/gato/dia (Kittleson & Côté, 2021). Hogan et al. (2015) realizaram um estudo para avaliar a eficácia da aspirina em gatos com TEA, evidenciando que gatos medicados com clopidogrel têm um tempo médio de sobrevivência maior que gatos medicados com aspirina. É comum combinar-se o clopidogrel e a aspirina em Medicina Humana, já que são dois fármacos inibidores de formação de plaquetas (Kittleson & Côté, 2021; Hogan, 2017).

Existem vários fatores que influenciam os efeitos da warfarina nos gatos, sendo que cerca de 13% dos felinos acabam por morrer com hemorragias (Hogan, 2017; Fuentes, 2012). Dado isto, gatos medicados com warfarina devem ser constantemente monitorizados através de

provas de coagulação (Fuentes, 2012). Recomenda-se uma dose inicial de 0,06 a 0,09 mg/kg PO SID (Hogan, 2017).

Existem vários tipos de HBPM, destacando-se a dalteparina e a enoxaparina (Fuentes, 2012). Kittleson & Côté (2021) referem uma dose de 0,75 a 1 mg/kg SC BID ou TID de enoxaparina. Hogan (2017) recomenda uma dose de 100 a 200 UI/kg SC SID ou BID para a dalteparina e de 1 a 1,5 mg/kg SC SID ou BID para a enoxaparina. Existe um estudo retrospectivo que compara a dalteparina com a warfarina que não demonstrou uma diferença significativa na recorrência de TEA (Hull et al., 2000).

Os anticoagulantes inibidores do fator Xa têm sido recentemente estudados (Hogan, 2017). Fondaparinux é um inibidor Xa sintético que potencia a atividade antitrombina, cuja farmacocinética tem sido avaliada em gatos saudáveis, numa dose de 0,06 mg/kg SC BID (Fiakpui et al., 2012). Rivaroxaban é um inibidor Xa direto que tem efeitos anticoagulante repetitivos e previsíveis, numa dose 0,5 a 1 mg/kg PO SID (Kittleson & Côté, 2021; Hogan, 2017).

1.6.2. Terapia para gatos com cardiomiopatia hipertrófica sintomática (Estádios C e D)

Os beta-bloqueadores melhoram a função diastólica e reduzem a frequência cardíaca, sendo frequentemente utilizados em gatos com CMH (Kittleson & Côté, 2021; Sugimoto et al., 2020). O atenolol é o beta-bloqueador mais utilizado, uma vez que o seu efeito dura entre 12h-24h (Côté et al., 2011). As doses utilizadas são entre 6,25 a 12,5 mg (Sugimoto et al., 2020). O atenolol é usado duas vezes ao dia, contrariamente ao propranolol, que é usado três vezes por dia (Ferasin, 2009). Além disto, devido à diminuição da FC, o atenolol costuma ser utilizado para se diminuir o grau de obstrução dinâmica do TSVE (Kittleson & Côté, 2021).

O bloqueador dos canais de cálcio (Ca^{2+}) mais comum para o tratamento de CMH é o diltiazem (Ferasin, 2009; Bonagura, 2007). Normalmente é usado para controlar arritmias supraventriculares (Côté et al., 2011). A sua dose é de 7,5 mg/kg PO, TID, sendo por isso difícil a compliance dos tutores (Fuentes et al., 2020; Ferasin, 2009). O diltiazem começou a deixar de ser usado pela maioria dos cardiologistas devido à sua falta de eficácia e pelos seus efeitos secundários gastrointestinais (Kittleson & Côté, 2021). Anorexia, perda de peso, hipotensão e bloqueios atrioventriculares são outros efeitos secundários relatados por Bonagura (2007).

A furosemida é um diurético que atua na ansa de Henle, sendo a escolha de eleição em CMH (Fuentes et al., 2020). Quando existe edema pulmonar, administra-se furosemida na dose

de 1 a 2 mg/kg IM ou IV a cada 4-6 horas até o animal atingir frequências respiratórias estáveis (Ferasin, 2009). Gatos estáveis podem ser medicados com furosemida PO 1 a 3 mg/kg SID, BID ou TID, dependendo da gravidade (Fuentes et al., 2020). Caso o gato não responda à furosemida, inicia-se torasemida a uma dose 0,1 a 0,3 mg/kg PO SID (Kittleson & Côté, 2021).

Os IECAs são vasodilatadores de escolha para a ICC, uma vez que reduzem os sinais clínicos e aumentam a esperança média de vida (Bonagura, 2007). Os mais comuns são o enalapril e o benazepril, administrados nas doses 0,25 a 0,5 mg/kg PO SID ou BID e 0,5 mg/kg PO SID, respetivamente (Ferasin, 2009). King et al. (2019) realizaram um estudo onde viram o efeito do benazepril em gatos com doença cardíaca, chegando à conclusão de que não há nenhum benefício em adicionar este medicamento à terapia.

O uso de pimobendan é controverso (Kittleson & Côté, 2021). O pimobendan tem a capacidade de melhorar a função diastólica, em cães, e melhorar a função sistólica do AE, sugerindo uma boa resposta hemodinâmica em gatos com ICC devido a CMH (Kittleson & Côté, 2021). Fuentes et al. (2020) recomendam que não se use pimobendan se existir obstrução dinâmica do TSVE. Contrariamente, Schober et al. (2021) argumentam que o pimobendan não piora a obstrução dinâmica do TSVE na maioria dos gatos. Neste mesmo estudo, os autores não observaram qualquer melhoria em gatos com ICC que tomaram pimobendan.

1.6.3. Abordagem a gatos com ICC refratária

A ICC refratária acontece quando existe dispneia devido a edema pulmonar e/ou derrame pleural, embora o gato esteja a ser medicado com diuréticos (Côté et al., 2011).

A dose inicial de furosemida em casos severos é de 2 a 6 mg/kg IV, podendo também ser administrada IM se a colocação de cateter for demasiado stressante (Kittleson & Côté, 2021). Uma vez administrada, o gato deverá ser colocado numa jaula de oxigénio. Se a FR não diminuir em 1 a 2h, deve-se repetir a administração de furosemida (Kittleson & Côté, 2021, Fuentes et al., 2020). Se a furosemida não estiver a funcionar, pode ser administrada torasemida, numa dose de 0,1 a 0,3 mg/kg PO SID (Poissonier et al., 2020).

Segundo Fuentes et al. (2020), pode associar-se espironolactona numa dose 1 mg/kg PO SID e pimobendan na dose 0,25 mg/kg PO BID.

Quando a dispneia é devido à presença de derrame pleural, deve-se realizar toracocentese (Kittleson & Côté, 2021).

As dietas ricas em sódio são benéficas para gatos em ICC, no entanto é mais importante que o gato continue a comer (Kittleson & Côté, 2021).

1.6.4. Abordagem a gatos com Tromboembolismo arterial

TEA é uma complicação devastadora de CMH (Kittleson & Côté, 2021b). O tratamento passa por analgesia, gerir os eletrólitos e o estado ácido-base e prevenir o aparecimento de novos trombos (Fuentes, 2012).

Dor severa é comum em TEA, por isso é importante controlá-la (Hogan, 2017). Hogan (2017) recomenda o uso de hidromorfona (0,08 a 0,3 mg/kg SC, IM ou IV, a cada 2 a 6h), buprenorfina (0,005 a 0,01 mg/kg SC, IM ou IV, a cada 6 a 12h), oximorfona (0,05 a 0,1 mg/kg SC, IM ou IV, a cada 1 a 3h) ou bólus de fentanil (4 a 10 µg/kg IV) seguido de CRI de fentanil (4 a 10 µg/kg/h). Atkins (2010) recomenda o uso de buprenorfina na dose 0,01 mg/kg SC, IM, IV ou PO, a cada 6 a 8h.

Como dito anteriormente, a aspirina inibe o ciclo oxigenase, provocando um defeito funcional nas plaquetas. Hogan (2017) refere que a dose utilizada deverá ser de 25mg/kg PO, a cada 72h. No entanto Hogan et al, (2015) refere que a aspirina sem a combinação com outro antiplaquetário é inadequada. O clopidogrel é a profilaxia mais usada para TEA, a uma dose de 18,75 mg/gato/dia (Kittleson & Côté, 2021; Hogan, 2017). Kittleson & Côté (2021b) recomendam a junção de aspirina e clopidogrel, em casos de TEA.

Outra abordagem seria administrar clopidogrel (18,75 mg/gato/dia) em conjunto com rivaroxaban (0,5 a 1 mg/kg PO, SID) (Kittleson & Côté, 2021b). No entanto, esta abordagem pode não ser a melhor para os tutores devido ao custo elevado do rivaroxaban.

Também se pode administrar HBPM (enoxaparina) na dose de 1 a 1,5 mg/kg SC, SID ou BID (Hogan, 2017).

Hipotermia é uma consequência comum de TEA, sendo, por isso, importante manter o animal num ambiente quente (Hogan, 2017).

Nas primeiras 24h a 48h de tratamento, a hidratação e a alimentação são importantes, sendo por vezes necessário a colocação de um tubo nasogástrico (Green, 2008).

1.7. Monitorização

Gatos assintomáticos devem ser avaliados uma vez por ano e gatos sintomáticos devem ser avaliados com regularidade, dependendo sempre do quadro clínico apresentado (Atkins, 2004).

Haggstrom, Fuentes & Wess (2015), referem que a ecocardiografia é o principal método para perceber a evolução da patologia. Em gatos de raça é necessário reavaliar mais frequentemente, devido à sua tendência a apresentar uma forma de CMH mais severa (Côté et al., 2011).

Côté et al. (2011) referem que a radiografia torácica de seguimento é importante para perceber o desempenho dos diuréticos, avaliando-se também a existência de edema pulmonar e/ou derrame pleural.

Deve-se monitorizar a função renal e realizar-se um ionograma, uma vez que a diurese pode levar a uma azotémia pré-renal, desidratação e hipocalémia (Ware, 2011).

A avaliação da FR em casa é imprescindível, já que os tutores podem contactar com o CAMV de referência se as FR aumentarem ou se existir um aumento no esforço respiratório (Côté et al., 2011).

1.8. Prognóstico

O prognóstico de CMH é muito variável, motivado pela resposta à terapia, ocorrência de TEA e progressão da doença (Ware, 2011).

O prognóstico a curto tempo de gatos em estadio B1 é bom (Kittleson & Côté, 2021b). A longo termo, o prognóstico depende do grau de severidade e tipo de hipertrofia a nível do ventrículo (Kittleson & Côté, 2021b). Gatos em estadio B2 têm um prognóstico mais reservado e gatos em estadio C e D têm uma maior probabilidade de morrerem de doença cardíaca (Kittleson & Côté, 2021b).

Segundo Ferasin (2009), o tempo de sobrevivência de um gato com CMH é de, em média, 664 dias. Rush et al. (2002) relata que o tempo médio de sobrevivência é de 709 dias. Neste estudo, o tempo médio de vida do grupo com CMH assintomática foi de 1129 dias e no grupo com ICC foi de 563 dias. Num estudo com 127 gatos que se apresentavam com TEA, só 39 gatos sobreviveram à alta, sendo que a média de tempo de sobrevivência foi de 117 dias (Smith et al., 2003).

A UTILIZAÇÃO DO MARCADOR CARDÍACO NT-proBNP COMO MEIO COMPLEMENTAR DE DIAGNÓSTICO NA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA FELINA

Foi feito um estudo prospetivo que teve como objetivos avaliar a utilidade do biomarcador NT-proBNP como meio complementar de diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica felina, através da concentração sérica do biomarcador e posterior confirmação de CMH através de ecocardiografia, em gatos com o teste anormal e de que forma este marcador se relaciona com os diferentes estádios da doença.

III- Materiais e Métodos

Neste estudo foram utilizados 29 gatos acompanhados no Hospital do Gato, no período de 20 de Setembro de 2022 até 20 de Março de 2022.

Os gatos incluídos neste estudo foram submetidos a um método de seleção, baseado em critérios de inclusão e exclusão. Foram incluídos gatos com um diagnóstico prévio de doença cardíaca e gatos com suspeita de doença cardíaca. Para obter uma veracidade nos resultados, foram excluídos animais que tivessem diagnóstico de doença renal crónica, hipertiroidismo, hipertensão sistémica, estenose aórtica ou acromegalia.

Realizou-se uma ecocardiografia a cada gato, sem se administrar sedativos. Foi utilizado um ecógrafo de marca Mindray DP-10 com uma sonda microconvexa 6SRS, de frequência 5,0 MHz. Todos os felinos foram sujeitos a tricotomia da zona esternal do tórax, tendo sido colocados em decúbito lateral direito e, seguidamente, em decúbito lateral esquerdo, de modo a obter as projeções necessárias. Foram assim usados o modo 2D, o modo M e o Doppler. Os parâmetros ecocardiográficos a serem avaliados foram: o rácio entre o diâmetro atrial esquerdo e o diâmetro da aorta (rácio AE/Ao); o espessamento da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole; o espessamento do septo interventricular em diástole; o movimento sistólico da válvula mitral (SAM) e a função diastólica pelo fluxo transmitral (rácio E/A).

As medições efetuadas da espessura do SIV em diástole e da PLVE em diástole em modo M foram feitas ao nível das cordas tendíneas na projeção eixo curto. Quando havia hipertrofia assimétrica, a espessura foi medida no modo 2D, utilizando as projeções longitudinal paraesternal direita e eixo curto. O rácio AE/Ao foi obtido no modo 2D, na projeção paraesternal direita no eixo curto, após a válvula aórtica se fechar. Aplicou-se o modo Doppler num acesso paraesternal esquerdo, na projeção das 4 câmaras para se obter o rácio E/A (Côté et al., 2011).

Os gatos foram considerados livres de CMH quando a PLVE e o SIV tinham uma espessura inferior a 6 mm e o rácio AE/Ao era inferior a 1,5 (Côté et al., 2011; Payne et al., 2013). Os gatos foram considerados B2 quando apresentavam hipertrofia concêntrica e rácio AE/Ao >1,5.

A colheita das amostras de sangue para a realização do teste NT-proBNP foi feita antes das ecocardiografias. O animal foi contido em decúbito lateral, desinfetou-se a pele com uma compressa embebida em álcool etílico a 70% e a venipuntura foi feita na veia safena medial,

recolhendo-se sangue para um tubo com anticoagulante ácido etilenodiamina tetra-acético (EDTA), sujeito de seguida a centrifugação. Recolheram-se 3 gotas de plasma para um tubo de Eppendorf, juntando-se de seguida 5 gotas do conjugado anti-NT-proBNP. O tubo é invertido cerca de 5 vezes. De seguida, a amostra é colocada no SNAP Feline proBNP Test e aguarda-se 10 minutos até se obter o resultado. O cut-off do SNAP Feline proBNP Test é de 270 pmol/L.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com recurso ao Software Jamovi, onde se procedeu à estatística descritiva. A normalidade das variáveis quantitativas foi avaliada através do teste Shapiro-Wilk. A comparação entre as variáveis quantitativas e as variáveis qualitativas nominais foi feita através do Teste t de Student e Teste de Mann-Whitney. Relativamente às variáveis qualitativas, a sua associação foi feita através do Teste de Fisher. Nesta análise estatística foram consideradas associações estatisticamente significativas quando $p < 0,05$. Para fazer uma comparação entre os 3 grupos, utilizou-se o teste ANOVA.

IV- Resultados

Caracterização da amostra

Para caracterizar mais facilmente a amostra, dividiram-se os gatos em 3 grupos. O primeiro grupo é o grupo de controlo, composto por 12 gatos, nenhum deles com alguma patologia cardíaca, sendo que 8 gatos foram classificados como estadio A devido à predisposição racial. O grupo 2 é composto por 12 gatos com cardiomiopatia hipertrófica, sendo que 3 são B1, 3 são B2, 2 são C e 4 são D segundo o *consensus* da ACVIM. O grupo 3 é constituído por 5 gatos, tendo estes gatos outras patologias cardíacas. Sendo assim, a amostra total é de 29 gatos.

Tabela 4 – Divisão da amostra em grupos.

Grupos	N
Grupo 1	12
Grupo 2	12
Grupo 3	5
Total	29

Estatística Descritiva

A média de idades do grupo 1 é de $6,75 \pm 6,18$ anos, sendo a idade mínima de 1 ano e a máxima de 17 anos. Neste grupo inserem-se 3 Persas, 1 British Shorthair, 1 Scottish Fold, 1 Scottish Straight, 1 Maine Coon, 1 Ragdoll e 4 Domésticos de Pelo Curto. O grupo é constituído por 6 machos e 6 fêmeas.

A média de idades do grupo 2 é de $5,92 \pm 4,72$ anos, sendo a idade mínima de 1 ano e a idade máxima de 13 anos. Neste grupo inserem-se 1 Persa, 1 British Shorthair, 2 Scottish Straight, 1 Ragdoll, 1 sphynx, 1 Bengal, 1 Bosques da Noruega e 4 Domésticos de Pelo Curto. O grupo é constituído por 10 machos e 4 fêmeas. 3 gatos encontram-se no estadio B1, 3 no estadio B2, 2 no estadio C e 4 no estadio D.

A média de idades do grupo 3 é de $11,8 \pm 4,15$, sendo a idade mínima de 6 anos e a idade máxima de 16 anos. Neste grupo inserem-se 1 Persa, 1 Sphynx e 3 Domésticos de Pelo Curto. O grupo é constituído por 4 machos e 1 fêmea. Este grupo é o grupo das diversas patologias cardíacas, onde se situam 2 gatos com CMD, 2 gatos com massa pericárdica e 1 gato com um bloqueio atrioventricular de 3º grau.

A especificidade da amostra é de 58% e a sensibilidade de 55%.

Estatística descritiva dos parâmetros ecocardiográficos e do NT-ProBNP

O SIVd tem um valor médio de 5,52 mm, com um desvio padrão de 1,54 mm, sendo o valor mínimo de 2,32 mm e o máximo de 8,32 mm, com a mediana situada nos 5,36 mm.

A PLVEd tem um valor médio de 5,66 mm, com um desvio padrão de 1,76 mm, sendo o valor mínimo de 2,47 mm e o máximo de 9,16 mm, com a mediana situada nos 5,12 mm.

O rácio AE/Ao tem um valor médio de 1,44, com um desvio padrão de 0,227, sendo o valor mínimo de 1,08 e o máximo de 1,87, com uma mediana situada nos 1,38.

O SAM estava presente em 9 gatos.

Tabela 5 – Estatística descritiva dos parâmetros ecocardiograficos

Estatística Descritiva				
	NT-ProBNP	SIVd	Rácio AE/Ao	PLVEd
N	normal	13	13	13
	anormal	16	16	16
Média	normal	5.24	1.37	5.14
	anormal	5.75	1.50	6.08
Mediana	normal	4.85	1.34	4.56
	anormal	5.80	1.54	6.21
Desvio-padrão	normal	1.33	0.148	1.40
	anormal	1.69	0.268	1.95
Mínimo	normal	3.99	1.17	4.16
	anormal	2.32	1.08	2.47
Máximo	normal	8.32	1.65	8.73
	anormal	8.20	1.87	9.16

A relação onda E/A apresenta-se com valores entre 1 e 2 em 12 gatos, sendo que 16 gatos apresentam o fenómeno E em A.

O NT-proBNP apresentava-se anormal em 16 dos gatos neste estudo, sendo que 3 pertenciam ao grupo 1, 8 ao grupo 2 e 5 ao grupo 3.

Dos gatos qualificados como B1, dois deles apresentaram o NT-proBNP anormal, enquanto que um estava normal. No estadio B2, só um gato tem o NT-proBNP anormal. No estadio C, os dois gatos têm o seu NT-ProBNP anormal. No estadio D, dos quatro gatos, um deles apresentava o NT-proBNP normal.

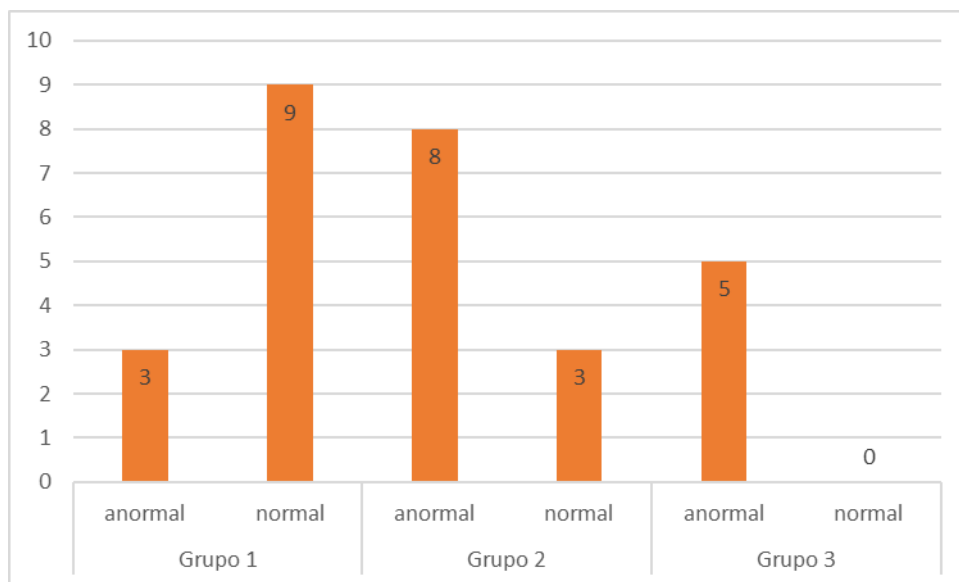


Gráfico 1 – estatística descritiva dos valores do NT-proBNP separados por grupos

Comparação dos parâmetros ecocardiográficos e do NT-proBNP entre os grupos

As diferenças entre os parâmetros ecocardiográficos nos grupos de estudo foram analisados para perceber se havia alguma diferença estatística significativa nos parâmetros.

Os valores médios do SIVd e da PLVEd foram superiores no grupo 2, sendo estatisticamente significativos ($p < 0,05$). O valor médio do rácio AE/Ao foi superior no grupo 2, não sendo, no entanto, estatisticamente significativo. O SAM esteve presente em 5 gatos do grupo 2 e nos 5 gatos do grupo 3, não estando presente em nenhum gato do grupo 1. A relação onda E/A apresentou-se entre 1 e 2 em 7 gatos do grupo 1, em 4 gatos do grupo 2 e em 1 gato do grupo 3. Quanto ao fenómeno E em A, apresentava-se em 5 gatos do grupo 1, em 8 gatos do grupo 2 e em 3 gatos do grupo 3. Houve, no entanto, um gato no grupo 3 em que não se mediu este parâmetro.

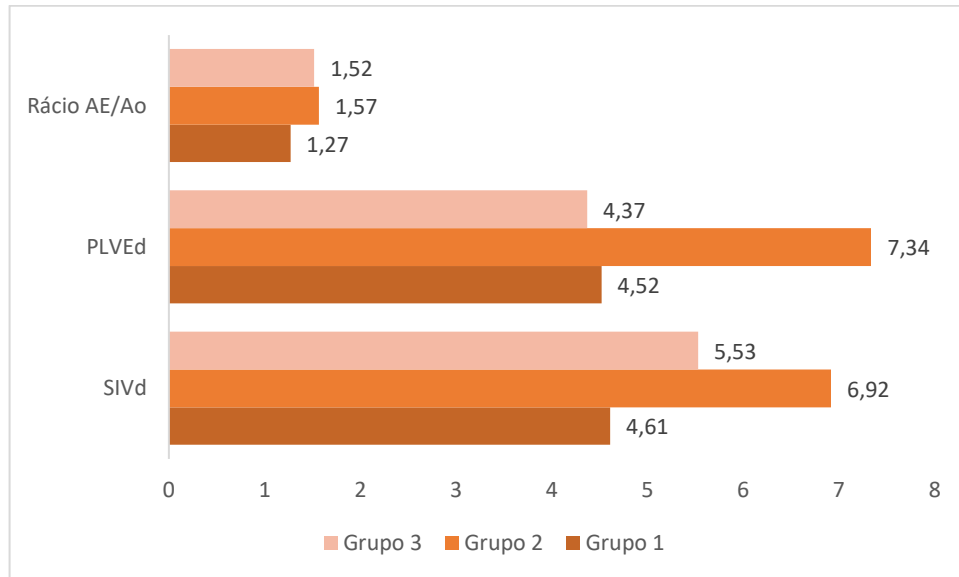


Gráfico 2- comparação dos parâmetros ecocardiográficos entre os grupos (valores em mm)

Os resultados do biomarcador NT-proBNP apresentam-se no gráfico 1. Comparando os resultados ecocardiográficos com este biomarcador, não há diferença entre valores, estatisticamente significativa, em nenhum dos 3 grupos. Estas comparações foram feitas entre os 3 grupos através do teste ANOVA.

V- Discussão

Esta dissertação teve como objetivo perceber se o marcador cardíaco NT-proBNP é um bom meio complementar de diagnóstico para cardiomiopatia hipertrófica felina, como já descrito anteriormente. Para tal, dividiu-se a amostra do estudo em quatro grupos e aplicou-se testes estatísticos, já referidos, para perceber a sensibilidade e especificidade deste biomarcador.

Embora a ecocardiografia seja o exame *gold standard* para o diagnóstico desta doença cardíaca (Haggstrom, Fuentes & Wess, 2015), as concentrações circulantes de NT-proBNP refletem com alguma segurança alterações funcionais e estruturais do coração (Nakagawa et al., 2018), ajudando assim a orientar o diagnóstico de doença cardíaca. Não obstante, a sensibilidade deste estudo foi extremamente baixa (55%) e não existiu significância estatística entre o teste NT-proBNP e a presença de CMH.

Analisando o grupo 1, oito gatos apresentavam estadio A para CMH, devido à predisposição racial, não sendo isto um motivo para apresentarem um NT-proBNP positivo, e quatro deles não apresentavam qualquer estadio. Destes 12 gatos, 3 testaram positivo (ou

anormal) para o teste NT-proBNP, sendo que nenhum deles apresentava CMH ou qualquer outra patologia que pudesse afetar a concentração plasmática deste péptido. Destes 3 gatos, dois eram DSH e um era Persa. Estes falsos positivos podem ter acontecido devido a um erro na preparação das amostras do sangue com o conjugado. Os gatos também poderiam estar desidratados, o que faz com que os péptidos não consigam ser excretados, acumulando-se, podendo levar assim a um falso positivo. Os valores ecocardiográficos parecem estar de acordo com os valores de referência (Kittleson & Côté, 2021), não apresentando qualquer tipo de patologia cardíaca.

Seria de esperar que quanto mais avançada estaria a doença, mais positivos iriam aparecer nos testes NT-proBNP. No entanto aferimos um falso negativo no estadio B1, dois no estadio B2 e um no estadio C. Três gatos (com classificação B1 e B2) testaram negativo ao NT-proBNP, o que pode ser explicado pelo *overlap* significativo entre os 100 e os 200 pmol/L, descrito por Machen et al. (2014), sendo que um gato que tenha concentrações dentro deste intervalo terá probabilidades semelhantes de ter um resultado positivo ou negativo ao NT-proBNP. Outra justificação para este teste estar negativo seria ter existido um erro na preparação das amostras de sangue com o conjugado ou até uma má interpretação à ecocardiografia, uma vez que a sua interpretação pode ser desafiante (Kittleson & Côté, 2021). Analisando a componente ecocardiográfica, a espessura do SIVd e da PLVEd vai aumentando consoante a progressão do estadio para CMH, não sendo, no entanto, estatisticamente significativo. O rácio AE/Ao vai aumentado consoante o estadio, sendo o cut off de 1,55 para separar os gatos em B1 e B2. Este aumento não é estatisticamente significativo. Existem, no entanto, algumas variações do rácio dentro dos diferentes estádios. Há, também, uma maior apresentação do fenómeno E em A neste grupo comparando com os outros dois grupos. Há uma maior prevalência de SAM em gatos sintomáticos (C e D) do que em gatos assintomáticos (B1 e B2) ou do que em gatos sem CMH (grupo 1). Isto pode ter a ver com o facto de os gatos já se encontrarem em insuficiência cardíaca nos grupos C e D e a maioria deles ter uma obstrução do TSVE (Côté et al., 2011), embora a explicação mais provável seja os gatos nos estádios C e D já apresentarem sintomatologia.

Dentro do grupo 3, os cinco gatos tinham o seu NT-proBNP positivo. Dois felinos apresentaram cardiomiopatia dilatada, uma doença que pode aumentar a concentração sérica de NT-proBNP (Oyama et al., 2013). Dois felinos deste grupo apresentavam massas pericárdicas, o que pode levar ao aumento da concentração do NT-proBNP, uma vez que estas massas

pericárdicas estavam presentes na base do coração, pressionando as paredes do ventrículo e consequentemente aumentando a libertação do BNP. Um dos gatos que compõe o grupo 3, tinha um bloqueio átrio-ventricular de terceiro grau, tendo sido aconselhada a colocação de pacemaker. Neste grupo, os valores do SIVd e da PLVEd apresentavam-se normais em três gatos e diminuídos nos dois gatos com fenótipo para CMD. O rácio AE/Ao apresentava-se normal em dois gatos, no limite (1,5) num dos gatos e aumentado em dois gatos com CMD. Nenhum gato neste grupo apresentava SAM.

A raça não pareceu ser um fator influenciador do fenótipo de CMH, uma vez que a maioria dos gatos deste estudo com CMH eram Domésticos de Pelo Curto. Isto contradiz os estudos realizados por Longeri et al. (2013) e Kittleson, Meurs & Harris, (2015), que referem que animais da raça *Ragdoll* e *Maine Coon* têm maior predisposição para o fenótipo de cardiomiopatia hipertrófica. Este facto pode ser explicado pela amostra do estudo. A amostra é pequena e pode não representar a realidade de animais com este fenótipo. No entanto a maioria dos gatos com fenótipo de CMH eram de raça.

É importante referir que as amostras de sangue não foram refrigeradas após a sua colheita, podendo haver algum grau de degradação do NT-proBNP na altura do teste. O facto de alguns gatos estarem a fazer medicação na altura dos exames pode ter influenciado a concentração de NT-proBNP, uma vez que o coração já se encontra num estado mais compensado (falsos-negativos).

Este estudo teve algumas limitações, portanto a sua repetição cuidadosa e mais extensa poderá ser uma mais-valia. Seria também interessante fazer-se um estudo prospetivo em vez de retrospectivo. O *snap test* era qualitativo e não quantitativo. A amostra deveria ser vastamente maior e os testes rápidos deveriam ser sempre realizados pela mesma pessoa, segundo sempre as mesmas diretrizes. Outra limitação é a própria população. O Nt-proBNP tem sido usado na diferenciação de gatos com sintomatologia respiratória, sendo importante para perceber se os sinais respiratórios são de origem respiratória ou cardíaca. De salientar que as amostras do sangue devem ser sempre refrigeradas ou misturadas com o reagente impedindo assim a degradação do NT-proBNP.

VI- Conclusão

O objetivo desta dissertação era determinar se a medição da concentração sérica de NT-proBNP seria um bom método de diagnóstico para a CMH felina. O atual método é a avaliação ecocardiográfica quantitativa da espessura da PLVE e a avaliação qualitativa do tamanho dos músculos papilares, a presença ou ausência de SAM e o tamanho do átrio esquerdo (rácio AE/Ao). No entanto, é um exame relativamente caro, ambíguo quando a doença está no seu início, e sofre alguma variabilidade intrer e intraobservador. Assim, a identificação de um meio mais preciso, confiável, menos dispendioso e inequívoco seria ideal para o diagnóstico de CMH felina. O teste ideal precisaria de ser muito sensível (poucos falsos negativos) e razoavelmente específico (falsos positivos). Com base neste estudo, medir a concentração plasmática de NT-proBNP não é o teste ideal.

O NT-proBNP é bastante vantajoso para se perceber se sinais respiratórios que o gato apresente são de origem cardíaca ou não, se o edema pulmonar ou derrame pleural têm origem cardíaca ou respiratória. Também é uma boa ferramenta quando um CAMV não tem um ecógrafo disponível, sendo que a concentração sérica de NT-proBNP deteta algum grau de dano cardíaco. Além disto, como se obtém resultados em 10 minutos, constitui uma ferramenta bastante apelativa para urgências e situações de rotina.

Devido às limitações existentes neste estudo, seria interessante investigações mais extensas na área dos biomarcadores cardíacos, para se estabelecer a precisão e eficácia deste teste, continuando a ecocardiografia a ser o exame de eleição para o diagnóstico desta doença. Estudos com amostras maiores e menos variáveis trariam, certamente, conclusões interessantes para a Medicina Veterinária.

VII – Bibliografia

Abbott, J. A. (2010). Feline hypertrophic cardiomyopathy: an update. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 40(4), 685-700.

Abbott, J. A., & Maclean, H. N. (2006). Two-dimensional echocardiographic assessment of the feline left atrium. *Journal of veterinary internal medicine*, 20(1), 111-119.

Acierno, M. J., Brown, S., Coleman, A. E., Jepson, R. E., Papich, M., Stepien, R. L., & Syme, H. M. (2018). ACVIM consensus statement: guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Japanese association of veterinary nephrology and urology*, 12(1), 30-49.

Ames, M. K., Atkins, C. E., & Pitt, B. (2019). The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *Journal of veterinary internal medicine*, 33(2), 363-382.

Atkins, C. E. (2004). Feline hypertrophic cardiomyopathy. Comunicação apresentada no World Small Animal Veterinary Association Congress, Mexico city, México.

Atkins, Clarke E. (2010). Systemic Arterial Embolism in Cats [versão electronica]. In *Proceedings of the 3rd Annual Congress of the Latin-American Veterinary Emergency and Critical Care Society*, Buenos Aires, Argentina, 3-5 June

Bahr, R. (2013). The heart and pulmonary vessels. In D.E. Thrall (Ed.), *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. (6th edition). (pp.585-607). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.

Baisan, R. A., De Rosa, A., Di Loria, A., Vulpe, V., & Piantedosi, D. (2016). Cardiac biomarkers in clinical practice of dog and cat—a review. *Human and Veterinary Medicine*, 8(1), 50-58.

Benigni, L, Morgan, N. & Lamb, C.R. (2009). Radiographic appearance of cardiogenic pulmonary oedema in 23 cats. *Journal of Small Animal Practice*, 50, 9–14

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

Bonagura, J. D. (2007). Drugs used in the management of cardiovascular disease. In Comunicação apresentada no North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, EUA.

Borgeat, K., Wright, J., Garrod, O., Payne, J. R., & Fuentes, V. L. (2014). Arterial thromboembolism in 250 cats in general practice: 2004–2012. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(1), 102-108.

Campbell, F.E., & Kittleson, M.D. (2007). The effect of hydration status on the echocardiographic measurements of normal cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(5), 1008–1015.

Carney, H. C., Ward, C. R., Bailey, S. J., Bruyette, D., Dennis, S., Ferguson, D., ... & Rucinsky, A. R. (2016). 2016 AAFP guidelines for the management of feline hyperthyroidism. *Journal of feline medicine and surgery*, 18(5), 400-416.

Carr, A. P., & Egner, B. (2009). Blood Pressure in Small Animals-Part 2: Hypertension-target organ damage, heart and kidney. *European Journal of Companion Animal Practice*, 19(1), 13-17.

Carr, A. P., Tilley, L. P. and Miller, M. S. (2001). Treatment of cardiac arrhythmias and conduction disturbances. In: *Manual of Canine and Feline Cardiology*, 3rd Edit., L.P. Tilley and J.-K. Goodwin, Eds, W. B. Saunders, Philadelphia, pp. 371-405.

Casamian, D. (2009). Cardiovascular effects of systemic or endocrine disease [versão electrónica]. In *Proceedings of Southern European Veterinary Conference & Congresso Nacional AVEAP*, Barcelona, Spain (pp. 2-4).

Chetboul, V., Petit, A., Gouni, V., Trehou-Sechi, E., Misbach, C., Balouka, D., ... & Abitbol, M. (2012). Prospective echocardiographic and tissue Doppler screening of a large Sphynx cat population: reference ranges, heart disease prevalence and genetic aspects. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(4), 497-509.

Côté, E., MacDonald, K. A., Meurs, K. M., & Sleeper, M. M. (2011). Hypertrophic cardiomyopathy. *Feline cardiology*, 101-175.

Ettinger, S. J., & Feldman, E. C. (2010). *Veterinary internal medicine*. Edn, 7, 2086-2088.

Ferasin, L. (2009). Feline myocardial disease: 1: classification, pathophysiology and clinical presentation. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 11(1), 3-13.

Ferasin, L. (2009b). Feline Myocardial Disease: 2: diagnosis, prognosis and clinical management.

Ferasin, L., Sturgess, C. P., Cannon, M. J., Caney, S. M., Gruffydd-Jones, T. J., & Wotton, P. R. (2003). Feline idiopathic cardiomyopathy: a retrospective study of 106 cats (1994–2001). *Journal of feline medicine and surgery*, 5(3), 151-159.

Fiakpui NN, Hogan DF, Whittem T, et al. Dose determination of fondaparinux in healthy cats. *Am J Vet Res* 2012;73:556–61.

Fox, P. R., Keene, B. W., Lamb, K., Schober, K. A., Chetboul, V., Luis Fuentes, V., ... & Tachika Ohara, V. Y. (2018). International collaborative study to assess cardiovascular risk and evaluate long-term health in cats with preclinical hypertrophic cardiomyopathy and apparently healthy cats: the REVEAL study. *Journal of veterinary internal medicine*, 32(3), 930-943.

Fuentes, V. L. (2012). Arterial Thromboembolism: Risks, realities and a rational first-line approach. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(7), 459–470.

Fuentes, V.L.; Abbott, J.; Chetboul, V., Côté, E., Fox, P.R., Häggström, J., Kittleson, M.D., Schober, K., Stern, J.A., "ACVIM consensus statement guidelines for the classification, diagnosis, and management of cardiomyopathies in cats." *Journal of Veterinary Internal Medicine* 34, no. 3 (2020): 1062-1077.

Green, H.W. (2008). Feline cardiomyopathies: what do we do for therapy of thromboembolic complication. Comunicação apresentada no North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, EUA

Häggström, J., Fuentes, V. L., & Wess, G. (2015). Screening for hypertrophic cardiomyopathy in cats. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17, S134-S149.

Hezzell, M. J., Rush, J. E., Humm, K., Rozanski, E. A., Sargent, J., Connolly, D. J., ... & Oyama, M. A. (2016). Differentiation of cardiac from noncardiac pleural effusions in cats using second-generation quantitative and point-of-care NT-pro BNP measurements. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(2), 536-542.

Hogan, D. F., Fox, P. R., Jacob, K., Keene, B., Laste, N. J., Rosenthal, S., ... & Weng, H. Y. (2015). Secondary prevention of cardiogenic arterial thromboembolism in the cat: the double-blind, randomized, positive-controlled feline arterial thromboembolism; clopidogrel vs. aspirin trial (FAT CAT). *Journal of Veterinary Cardiology*, 17, S306-S317.

Hogan, Daniel F. (2017). Feline Cardiogenic Arterial Thromboembolism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, (), S0195561617300530–.

Hull RD, Pineo GF, Francis C, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. *North American Fragmin Trial Investigators. Arch Intern Med* 2000;160:2208–15.

James, R., Guillot, E., Garelli-Paar, C., Huxley, J., Grassi, V., & Cobb, M. (2018). The SEISICAT study: a pilot study assessing efficacy and safety of spironolactone in cats with congestive heart failure secondary to cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology*, 20(1), 1-12.

Kaneshige, T., Machida, N., Itoh, H., & Yamane, Y. (2006). The anatomical basis of complete atrioventricular block in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of comparative pathology*, 135(1), 25-31.

Kienle, R.D. (2008) Feline Cardiomyopathy. In: L.P. Tilley, J.F.W.K. Smith, M.A. Oyama,, & M.M Sleeper (Eds.), *Manual of Canine and Feline Cardiology* (1aEd, pp.151-172). St. Louis, Missouri: Saunders.

King, J. N., Martin, M., Chetboul, V., Ferasin, L., French, A. T., Strehlau, G., ... & Rousselot, J. F. (2019). Evaluation of benazepril in cats with heart disease in a prospective, randomized, blinded, placebo-controlled clinical trial. *Journal of veterinary internal medicine*, 33(6), 2559-2571.

Kittleson, M. D., & Côté, E. (2021). The feline cardiomyopathies: 2. Hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(11), 1028-1051.

Kittleson, M. D., & Côté, E. (2021b). The feline cardiomyopathies: 1. General concepts. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(11), 1009-1027.

Kittleson, M. D., Meurs, K. M., & Harris, S. P. (2015). The genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy in cats and humans. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17, S53-S73.

Lalor, Stephanie M., David J. Connolly, Jonathan Elliott, and Harriet M. Syme. "Plasma concentrations of natriuretic peptides in normal cats and normotensive and hypertensive cats with chronic kidney disease." *Journal of Veterinary Cardiology* 11 (2009): S71-S79.

Lee, M., Park, N., Kim, J., Kim, D., Kim, H., & Eom, K. (2015). Imaging diagnosis—acute mesenteric ischemia associated with hypertrophic cardiomyopathy in a cat. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 56(4), E44-E47.

Lima, G. V., & da Silveira Ferreira, F. (2017). N-terminal-pro brain natriuretic peptides in dogs and cats: A technical and clinical review. *Veterinary world*, 10(9), 1072.

Longeri, M., Ferrari, P., Knafelz, P., Mezzelani, A., Marabotti, A., Milanesi, L., et al. (2013). Myosin-binding protein C DNA variants in domestic cats (A31P, A74T, R820W) and their association with hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Med*, 3 (27),275–285

MacDonald, K. (2008). Essential tools for diagnosis of feline heart disease and heart failure. Comunicação apresentada no 62nd International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians, Rimini, Itália

MacDonald, K. A., Kittleson, M. D., & Kass, P. H. (2008). Effect of spironolactone on diastolic function and left ventricular mass in Maine Coon cats with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of veterinary internal medicine*, 22(2), 335-341.

Machen, M. C., Oyama, M. A., Gordon, S. G., Rush, J. E., Achen, S. E., Stepien, R. L., ... Kellihan, H. B. (2014). Multi-centered investigation of a point-of-care NT-proBNP ELISA assay to detect moderate to severe occult (pre-clinical) feline heart disease in cats referred for cardiac evaluation. *Journal of Veterinary Cardiology*, 16(4), 245–255

Maisel, A.S., Duran, J.M., & Wettersten, N. (2018). Natriuretic Peptides in Heart Failure., *Heart Fail Clin* 14(1), 13–25.

Mooney, C. T., & Peterson, M. E. (2012). Feline hyperthyroidism. In *BSAVA manual of canine and feline endocrinology* (pp. 92-110). BSAVA Library.

Nakagawa, Y., Nishikimi, T., & Kuwahara, K. (2018). Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides*, 111, 18 – 25.

Ommen, S. R., Mital, S., Burke, M. A., Day, S. M., Deswal, A., Elliott, P., ... & Sorajja, P. (2020). 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(25), e159-e240.

- Oyama, M. A., Boswood, A., Connolly, D. J., Ettinger, S. J., Fox, P. R., Gordon, S. G., ... Zannad, F. (2013). Clinical usefulness of an assay for measurement of circulating Nterminal pro-B-type natriuretic peptide concentration in dogs and cats with heart disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243(1), 71–82.
- Payne, J. R., Borgeat, K., Connolly, D. J., Boswood, A., Dennis, S., Wagner, T., ... & Luis Fuentes, V. (2013). Prognostic indicators in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(6), 1427-1436.
- Payne, J. R., Brodbelt, D. C., & Fuentes, V. L. (2015). Cardiomyopathy prevalence in 780 apparently healthy cats in rehoming centres (the CatScan study). *Journal of Veterinary Cardiology*, 17, S244-S257.
- Payne, J., Fuentes, V.L., Boswood, A., Connolly, D., Koffas, H., & Brodbelt, D. (2010). Population characteristics and survival in 127 referred cats with hypertrophic cardiomyopathy (1997 to 2005). *J Small Anim Pract*, 51(10),540–7.
- Poissonnier, C., Ghazal, S., Passavin, P., Alvarado, M. P., Lefort, S., Trehieu-Sechi, E., ... & Chetboul, V. (2020). Tolerance of torasemide in cats with congestive heart failure: a retrospective study on 21 cases (2016–2019). *BMC veterinary research*, 16, 1-11.
- Riera, P., & Macarena, G. (2019). Cardiomiopatia hipertrofica felina.
- Rush, J. E., Freeman, L. M., Fenollosa, N. K., & Brown, D. J. (2002). Population and survival characteristics of cats with hypertrophic cardiomyopathy: 260 cases (1990–1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220(2), 202-207.
- Sangster, J. K., Panciera, D. L., Abbott, J. A., Zimmerman, K. C., & Lantis, A. C. (2013). Cardiac Biomarkers in Hyperthyroid Cats. *J Vet Intern Med*, 28(2), 465–472.
- Scherk, M. (2009). Update on feline hyperthyroidism. In SCIVAC, International Congress.
- Schober, K. E., & Chetboul, V. (2015). Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in cats: hemodynamic determinants and pattern recognition. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17, S102-S133.
- Schober, K. E., & Maerz, I. (2006). Assessment of left atrial appendage flow velocity and its relation to spontaneous echocardiographic contrast in 89 cats with myocardial disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 20(1), 120-130.

Schober, K. E., Maerz, I., Ludewig, E., & Stern, J. A. (2007). Diagnostic accuracy of electrocardiography and thoracic radiography in the assessment of left atrial size in cats: comparison with transthoracic 2-dimensional echocardiography. *Journal of veterinary internal medicine*, 21(4), 709-718.

Schober, K. E., Rush, J. E., Luis Fuentes, V., Glaus, T., Summerfield, N. J., Wright, K., ... & Mohren, N. (2021). Effects of pimobendan in cats with hypertrophic cardiomyopathy and recent congestive heart failure: Results of a prospective, double-blind, randomized, nonpivotal, exploratory field study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(2), 789-800.

Schober, K., & Todd, A. (2010). Echocardiographic assessment of left ventricular geometry and the mitral valve apparatus in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology*, 12(1), 1-16.

Schober, K.E., Wetli, E. & Drost, W.T. (2014). Radiographic and echocardiographic assessment of left atrial size in 100 cats with acute left-sided congestive heart failure. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 55(4), 359–367.

Schober, K.E., Zientek, J., Li, X., Fuentes, V.L., & Bonagura, J.D. (2013). Effect of treatment with atenolol on 5-year survival in cats with preclinical (asymptomatic) hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Cardiol*, 15,93-104.

Sherrid, M. V., Balaram, S., Kim, B., Axel, L., & Swistel, D. G. (2016). The mitral valve in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a test in context. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(15), 1846-1858.

Smith, S. A., & Tobias, A. H. (2004). Feline arterial thromboembolism: an update. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 34(5), 1245-1271.

Smith, S.A., Tobias, A.H., Jacob, K.A., Fine, D.M., & Grumbles, P.L. (2003). Arterial thromboembolism in cats: acute crisis in 127 cases (1992–2001) and long-term management with low-dose aspirin in 24 cases. *J Vet Intern Med*, 17(1),73.

Soares FAC, Neuwald EB, Gerardi DG. Hipertensão arterial sistêmica em cães e gatos: atualização terapêutica. *Medvep: Revista Científica de Medicina Veterinária – Pequenos Animais e Animais de Estimação*, v. 9, n. 30, p. 380-387, 2011

Stephenson, R.B. (2013) Integrated cardiovascular responses. In B.G. Klein (Ed.), *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology* (5aEd., pp. 252-262). St. Louis, Missouri: Saunders

Sugimoto, K., Aoki, T., & Fujii, Y. (2020). Effects of atenolol on left atrial and left ventricular function in healthy cats and in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Medical Science*, 82(5), 546-552.

Syme, H.M. (2007). Cardiovascular and renal manifestations of hyperthyroidism. *Vet Clin Small Anim*, 37(4), 723-43, VI.

Taillefer, M., & Fruscia, R.D. (2006). Benazepril and subclinical feline hypertrophic cardiomyopathy : A prospective, blinded, controlled study. *Can Vet J*, 47(5), 437-445.

Trehou-Sechi, E., Tissier, R., Gouni, V., Misbach, C., Petit, A.M.P., Balouka, D., Sampedrano, C.C., Castagnet, M., Pouchelon, J.L. & Chetboul, V. (2012). Comparative Echocardiographic and Clinical Features of Hypertrophic Cardiomyopathy in 5 Breeds of Cats: A Retrospective Analysis of 344 Cases (2001-2011). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(3), 532-541.

Urrutia, A. (2014). Acute heart failure: acute cardiogenic pulmonary edema and cardiogenic shock. *Medicina clínica*, 142, 14-19.

Ursula, C., Brewster, M.D., John, F., Setaro, M.D, Mark, A., & Perazella, M.D. (2003). The renin-angiotensin-aldosterone system: cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states. *Am J Med Scien*, 326(1), 15-24

Ware, A.W. (2009). Cardiac arrhythmias and antiarrhythmic therapy. In: R.W Nelson & C.G Couto (Eds.), *Small Animal Internal Medicine* (4^a Ed., pp. 73-95). St. Louis, Missouri: MosbyInc

Ware, A.W. (2009b). Management of heart failure. In: R.W Nelson & C.G Couto (Eds.), *SmallAnimal Internal Medicine* (4aEd., pp. 53-72). St. Louis, Missouri: MosbyInc

Ware, A.W. (2011) Myocardial disease of the cat. In: *Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine* (3aEd., pp. 300-319). Ames, Iowa: Manson Publishing Ltd

Woodard, G. E., & Rosado, J. A. (2007). Recent advances in natriuretic peptide research. *Journal of cellular and molecular medicine*, 11(6), 1263-1271.