

LOSARTAN VERSUS ENALAPRIL EN PERROS ASINTOMÁTICOS PORTADORES DE DEGENERACIÓN MIXOMATOSA DE LA VÁLVULA MITRAL

LOSARTAN VERSUS ENALAPRIL IN DOGS ASYMPTOMATIC CARRIERS OF MYXOMATOUS DEGENERATION OF MITRAL VALVE

GOMEZ-ORTIZ, EDNA¹*MSc., ZACCHÉ, EVANDRO¹ MSc., GAVA, FABIO-N¹ Ph.D., CAMACHO, APARECIDO-A¹ Ph.D.

¹ Universidad Estadual Paulista (UNESP), Facultad de Ciencias Agrarias y Veterinarias (FCAV), Departamento de Clínica y Cirugía, Jaboticabal-SP, Brasil.

* Correspondencia: ednacario@hotmail.com

Recibido: 10-05-2014; Aceptado: 15-06-2014.

Resumen

La degeneración mixomatosa valvular mitral (DMVM) es la patología cardíaca más común en perros. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) proveniente de DMVM se basa en el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA). Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAs) promueven el bloqueo completo de la angiotensina II, y son usados en el tratamiento de ICC en humanos, pero no es común en perros. El objetivo de esta investigación fue comparar las respuestas clínicas de perros portadores de DMVM tratados con enalapril-iECA o losartan-ARAs. Trece perros con DMVM e ICC clase Ib se distribuyeron al azar en dos grupos así: G1- enalapril y G2- losartan. El examen físico, electrocardiográfico y la presión arterial se realizaron los días 0, 14, 28 y 56 después del inicio del tratamiento. La medida radiográfica, *Vertebral Heart Size-VHS* y las variables ecodopplercardiográficas se obtuvieron los días 0 y 56. Los datos se sometieron a análisis de varianza con medidas repetidas. No hubo diferencia ($p>0,05$) para las variables ecodopplercardiográficas, electrocardiográficas y radiográficas entre los grupos estudiados. En relación al tiempo, hubo disminución ($p<0,05$) de las variables VHS, duración de la onda P y del complejo QRS. Se concluye que el losartan actúa de forma similar al enalapril en el tratamiento inicial (primeros 56 días) de perros portadores de DMVM en la fase Ib de la ICC.

Palabras Clave: caninos, enalapril, endocardiosis, losartan, vasodilatadores

Abstract

The myxomatous mitral valve degeneration (DMVM) is the most common heart disease in dogs. The treatment of congestive heart failure (CHF) from DMVM is based on the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitor)

Receptor antagonists of angiotensin II (ARBs) promote complete blockade of angiotensin II, and are used in the treatment of CHF in humans, but is not common in dogs. The objective of this research was to compare the clinical responses of dogs carriers DMVM treated with enalapril-ACE inhibitors, losartan-ARBs. Thirteen dogs with DMVM and ICC class Ib were randomized into two groups as follows: G1- enalapril and G2-losartan. On physical examination, electrocardiogram and blood pressure were measured on days 0, 14, 28 and 56 after the beginning of treatment. Radiographic measure, Vertebral Heart Size-VHS and ecodopplercardiográficas variables were obtained on days 0 and 56. Data were subjected to analysis of variance with repeated measures. There was no difference ($P>0.05$) for ecodopplercardiográficas, electrocardiographic and radiographic variables between the groups studied. In relation to time, there was a decrease ($P <0.05$) of the VHS, duration of the P wave and the QRS complex variables. We conclude that losartan acts similarly to enalapril in the initial treatment (first 56 days) of dogs with DMVM class Ib and II of the CHF.

Keywords: Dogs, enalapril, endocardiosis, losartan, vasodilators

Introducción

La insuficiencia crónica valvar en perros es usualmente causada por degeneración mixomatosa progresiva de las válvulas atrioventriculares (BORGARELLI y BUCHANAN, 2012). Esta es la patología cardíaca más común en perros, con prevalencia de 75% a 80% de las enfermedades cardíacas en esta especie, afectando principalmente perros adultos con edad avanzada (BORGARELLI y HAGGSTROM, 2010; PARKER y KILROY-GLYNN, 2012). Los animales comúnmente más afectados son los de razas pequeñas y toys (ABBOTT, 2000; COBB, 2000). Dicha enfermedad desencadena signos clínicos específicos, según el grado de severidad de la enfermedad y de la activación de los mecanismos compensatorios, en especial del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) (DE MORAIS, 2000). El principal hallazgo clínico es un soplo sistólico, que aparece después de los seis años de edad (BORGARELLI y HAGGSTROM, 2010; PARKER y KILROY-GLYNN, 2012).

Uno de los grandes desafíos de la cardiología veterinaria es adecuar nuevos protocolos terapéuticos en el control de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Este es un síndrome clínico, reconocido como el resultado final de casi todas las enfermedades cardíacas. La expectativa terapéutica es prolongar la sobrevida de los pacientes con DMVM e ICC originadas por las enfermedades cardíacas mediante el bloqueo farmacológico de los mecanismos compensatorios excesivamente activados (SABRI *et al.*, 2008; ATKINS y HAGGSTROM, 2012). Este bloqueo es en gran parte atingido por la administración de medicamentos inhibidores de la ECA,

que disminuye la vasoconstricción periférica causada por la angiotensina II - AII (SEARLE, 1987; SISSON, 1991; ROTH, 1993) y también inhiben la reabsorción de sodio y agua por la producción y liberación de aldosterona. Dentro del grupo de los inhibidores de la ECA (iECA), los más utilizados en la medicina veterinaria son el enalapril y el benazepril.

Los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAs) teóricamente realizan un bloqueo más completo de las acciones cardiovasculares de esta hormona. A su vez, los iECA no bloquean la formación de la AII por las vías alternativas y una cantidad de este péptido permanece libre para ejercer sus acciones en los dos receptores, tanto los AT1 como los AT2 (REGOLI *et al.*, 1974; CHIU *et al.*, 1993; CROZIER *et al.*, 1995). De una forma diferente, los ARAs promueven el bloqueo completo apenas en los receptores AT1, que son responsables por mediar las acciones más conocidas de esta hormona. Por otro lado, los ARAs no bloquean los receptores AT1 dejando libre la actuación de la AII en los mismos, lo que se potencializa por el hecho de que la AII se acumula con el uso de los ARAs (CHIU *et al.*, 1993; VIGOA, 1998; PEREZ-DIAZ *et al.*, 2006).

Debido al poco conocimiento sobre la respuesta terapéutica de los ARAs en el tratamiento de ICC en perros, incluso siendo este medicamento ampliamente utilizado en pacientes humanos para el tratamiento de hipertensión arterial e ICC, es de suma importancia estudiarlos para, además de adquirirse conocimiento sobre la respuesta de este medicamento, ampliar también las opciones terapéuticas para el tratamiento de la ICC en pacientes veterinarios.

Material y Métodos

El estudio se realizó en el servicio de cardiología del Hospital Veterinario (HV) "Governador Laudo Natel" de la Facultad de Ciencias Agrarias y Veterinarias (FCAV) de la Universidad Estadual Paulista (UNESP), campus de Jaboticabal-SP, se estudiaron perros con ICC clase Ib (ISACHC, 1995), los cuales eran asintomáticos.

Se establecieron dos grupos experimentales: G1 (maleato de enalapril 0,5 mg/Kg VO, SID) y G2 (losartan potásico 5 mg/Kg VO, SID). Se estableció una secuencia de selección para los animales de acuerdo con el orden de llegada al HV, siendo que el primero se disponía para el G1 y el segundo para el G2. Este estudio fue aprobado por el comité de ética en el uso de animales (CEUA) de la FCAV-UNESP, campus de Jaboticabal-SP (protocolo 023052/10).

Cada animal se evaluó antes (T0) y a los 14 (T14), 28 (T28) y 56 (T56) días después del inicio del tratamiento. En todas las evaluaciones se realizó examen físico, electrocardiográfico y presión arterial. Los exámenes radiográficos,

ecodopplercardiográficos, hemogramas y bioquímica sérica (Alanina amino transferasa - ALT, fosfatasa alcalina- FA, urea, creatinina, proteína total- PT, albumina, sodio y potasio) se realizaron durante las evaluaciones inicial (T0) y final (T56).

En cada evaluación se obtuvieron informaciones sobre la condición general del animal, grado de tolerancia al ejercicio, grado de tos, presencia de síncope y disnea, usando cuestionarios aplicado a los propietarios. Los animales descompensados fueron tratados y excluidos del estudio.

La presión arterial (PA) fue evaluada por medio de un aparato de oscilometría, como también por medio de un aparato Doppler vascular. La evaluación radiográfica fue realizada en la proyección lateral derecha, considerándose cardiectasia cuando la sumatoria del Vertebral Heart Size (VHS) era superior a 10,5 cuerpos vertebrales (BUCHANAN y BUCHELER, 1995). El estudio electrocardiográfico fue hecho en un aparato computarizado, analizándose las derivaciones DI, DII, DIII, aVR, aVL y aVF, en la velocidad de 50 mm/s y amplitud de 1 mV igual a 1 cm (TILLEY, 1992; WOLF *et al.*, 2000). Finalmente, el examen ecodopplercardiográfico fue realizado con un transductor de 5,0 ó 7,5 MHz, donde se determinaron las variables diámetro interno del ventrículo izquierdo (DIVI), espesura del tabique interventricular (ETIV) y espesura de la pared libre del ventrículo izquierdo (EPLVI), siendo verificadas al final de la diástole (d) y de la sístole (s). También se obtuvieron medidas como diámetro atrial izquierdo (AI) y aórtico (Ao). En la secuencia, las variables medidas se emplearon para calcular la fracción de acortamiento (FAC), fracción de eyección (FE), relación atrio izquierdo/aorta (AI/Ao) y el índice de eyección Doppler (KIENLE y THOMAS, 1995; BOON, 2011).

Para el análisis estadístico, los datos de las variables cuantitativas fueron sometidos a análisis de varianza con medidas repetidas en el tiempo, seguido del test de Tukey. Las variables cualitativas y los datos no paramétricos fueron evaluados por el método de Chi cuadrado. Para todos los test se consideró $P < 0,05$ como significativo (SAS, 2007).

Resultados

Se utilizaron 13 perros portadores de DMVM naturalmente adquirida, en ICC clase funcional Ib (G1: 7 perros, G2: 6 perros), con edad entre ocho y 15 años y variando entre 1,5 y 23 kg de peso. Estaban representados por diferentes razas como, mestizos (62,5%), Poodle (25%), Lhasa Apso (6,2%) y Cocker Spaniel (6,2%). En la auscultación cardiopulmonar se evidenció la presencia de soplo de grados III y IV, y ausencia de crepitación pulmonar durante el periodo de estudio.

No hubo diferencia significativa para los parámetros fisiológicos de frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura rectal y peso corporal. En la entrevista

a los propietarios no se evidenció aparición de signos atribuidos a ICC (tos, cansancio fácil y disnea), llegando al final del estudio sin la presencia de los mismos.

En cuanto a los análisis del laboratorio, hubo diferencia significativa en el conteo de leucocitos en los momentos estudiados, presentando disminución tanto en el G1 como en el G2, después de la instauración del tratamiento. Sin embargo, se hace hincapié que las variaciones se mantuvieron dentro de los estándares recomendados para la especie. Las demás variables hematológicas y bioquímicas no presentaron diferencias significativas.

No hubo variación significativa para los valores de la presión arterial sistólica, media y diastólica. Por otro lado, el examen radiográfico determinó un VHS medio de 11,07 y 11,25 vértebras al inicio del estudio, indicando cardiomegalia, con reducción para 10,16 y 10,25 vértebras al final del estudio, para los grupos G1 y G2, respectivamente. Sin embargo no hubo diferencia significativa entre los grupos (Fig. 1).

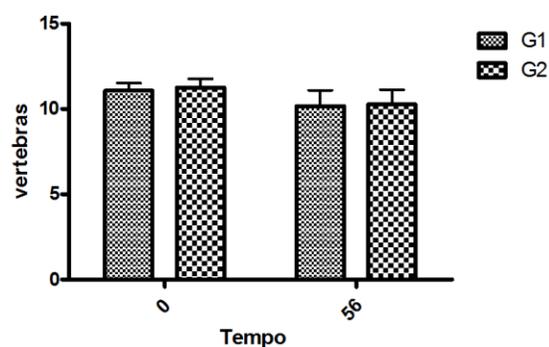


Figura 1 - VHS (medias \pm desviación estándar) en perros con DMVM e ICC clase Ib, antes (T0) y a los 56 (T56) días de tratamiento con maleato de enalapril (G1) y losartan potásico (G2).

El electrocardiograma evidenció arritmia sinusal respiratoria como ritmo cardiaco más prevalente en todos los grupos. La evaluación cuantitativa denotó reducción significativa de la duración de la onda P y del complejo QRS a lo largo del tiempo en los dos grupos experimentales, sin embargo no hubo diferencia significativa entre ellos. Los valores del complejo QRS llegaron a los parámetros de normalidad al final del estudio (Fig. 2).

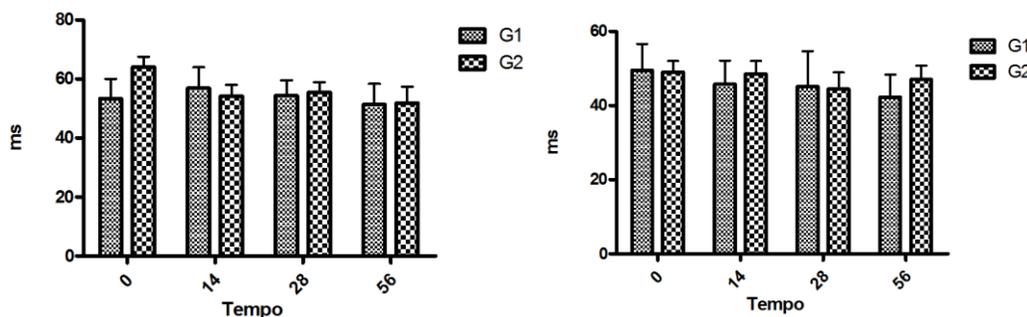


Figura 2 - Duración en milisegundos de la onda P (izquierda) y del complejo QRS (derecha) (medias \pm desviación estándar) en perros con DMVM e ICC clase Ib, antes (T0) y a los 14 (T14), 28 (T28) y 56 (T56) días de tratamiento con maleato de enalapril (G1) y losartan potásico (G2).

No hubo diferencia significativa en la evaluación de los parámetros ecocardiográficos a lo largo del tiempo entre los grupos. Sin embargo, al inicio del estudio se observó aumento en los valores de la variable ETIV, tanto al final de la diástole como de la sístole, y aumento en la FAC, AI, AI/Ao cuando se comparó con los parámetros de normalidad. En el examen ecodopplercardiográfico hubo una disminución no significativa en la presión y velocidad de regurgitación de la válvula mitral.

Discusión

La incidencia de la DMVM aumenta de acuerdo con la edad, afectando principalmente animales adultos o geriátricos como fue relatado por BUCHANAN (1997), que citó una incidencia de 75% en animales con edad superior a 12 años. Además perros de razas pequeñas tienen predisposición particular por esta enfermedad inclusive porque los animales de razas pequeñas viven mucho más tiempo que los de razas grandes (PARKER y KILROY-GLYNN, 2012). La edad de los animales del presente estudio varía entre ocho y quince años y son representados principalmente por razas pequeñas.

Al examen físico los animales estudiados evidenciaron la presencia de soplos holosistólicos de intensidad III/VI y VI/VI, de igual manera KITTLESON (2006), relató la presencia de soplos holosistólicos cuya intensidad estaba correlacionada con la severidad de la enfermedad. En cuanto a los signos clínicos como tos o cansancio fácil, no se identificó la presencia de los mismos y de igual manera al final de la evaluación no se presentaron dichas manifestaciones clínicas. De un modo semejante DICKSTEIN *et al.* (1995), relatan que el losartan potásico y el maleato de enalapril tienen una eficacia comparable y buena tolerabilidad en el tratamiento a corto plazo de la insuficiencia cardiaca congestiva moderada o grave en pacientes humanos. De igual modo CROZIER *et al.* (1995) demostraron que el losartan potásico oral en diferentes dosis fue bien tolerado por pacientes con ICC en un

periodo de 12 semanas. Ya CALVERT (1991), ROTH (1993) y HAMLIN *et al* (1996), relataron la normalización de la respuesta al ejercicio y mejora de la calidad de vida después de la utilización de iECA en perros portadores de DMVM.

Los resultados no evidenciaron alteraciones significativas en el eritrograma y leucograma entre los grupos tratados con losartan potásico o maleato de enalapril, coincidiendo con los resultados de SILVA (2009), que relata la ausencia de alteraciones en los exámenes de laboratorio con el uso de losartan potásico en perros durante 6 meses a pesar de que PEREIRA (1996) y FRANCO (2009) describieron hemoconcentración en perros tratados con furosemida e iECA.

Los exámenes bioquímicos tampoco demostraron alteraciones significativas, permaneciendo dentro de los valores de normalidad, sin ninguna alteración que indicase efectos colaterales por la utilización de los protocolos terapéuticos propuestos, corroborando con SILVA *et al.* (2009), que describieron que perros tratados con losartan potásico durante 9 semanas no presentaron alteraciones de la función renal. A su vez HAGGSTRON *et al.* (1997) y Franco (2009), que también observaron ausencia de alteraciones en los indicadores bioquímicos renales y hepáticos cuando utilizaron maleato de enalapril y furosemida en perros con DMVM. De la misma manera, AKTINS *et al.* (2002) relataron ausencia de alteraciones bioquímicas séricas significativas en perros portadores de DMVM al usar maleato de enalapril por dos años.

Los valores de la presión arterial sistémica no presentaron variaciones y siempre se mantuvieron dentro del estándar recomendado para la especie (MUCHA y CAMACHO, 2007). La hipotensión arterial es un efecto colateral atribuido al uso de iECA y ARAs, causada por activación del SRAA, asociación con diuréticos, o PA baja antes del tratamiento. En el presente estudio no se encontró este efecto, indicando que el tratamiento previno la activación del SRAA. Similarmente, los perros estudiados por SILVA *et al.* (2009) que evaluaron la influencia de los ARAs en la función renal y la PA, tampoco presentaron hipotensión, así como también los perros portadores de DMVM estudiados por KITAGAWA *et al.* (1997) y PEREIRA *et al.* (2005) donde utilizaron iECA.

En la evaluación radiográfica inicial, los valores medios de VHS indicaron cardiectasia en todos los grupos. Estos valores disminuyeron significativamente a los 56 días de tratamiento, llegando a valores dentro de los parámetros de normalidad (BUCHANAN y BUCHELER, 1995), demostrando así a eficiencia de los dos tratamientos instaurados. Ya SOARES *et al.* (2004) observaron aumento del área cardíaca en apenas 25% de los animales con DMVM en ICC clase Ib.

En el electrocardiograma hubo disminución en la duración de la onda P y del complejo QRS al final del estudio, sugiriendo reducción de la sobrecarga atrial y

ventricular izquierda (RIPKEN y DEINERT, 2002; PEREIRA *et al.*, 2005). Probablemente este hecho pueda ser atribuido a la reducción del volumen circulante y vasodilatación. Estos resultados son similares a los encontrados por PEREIRA *et al.* (1996) y FRANCO *et al.* (2011), pero divergen de los datos obtenidos por SOARES *et al.* (2005), que relataron una baja sensibilidad del examen electrocardiográfico para detectar aumento de las cámaras cardiacas causado por la regurgitación mitral.

El ecodopplercardiograma evidenció aumento en los valores de la variable ETIV al final de la sístole y al final de la diástole, indicando la presencia de hipercinesia de la pared ventricular izquierda en respuesta al aumento de la precarga y un estímulo inotrópico positivo junto con sobrecarga de volumen. El aumento de la FAC confirma esta asertiva, pudiendo ser explicado por la activación del mecanismo de Frank Starling. Al final del estudio se observó reducción discreta pero no significativa en el tamaño del AI y en la relación AE/Ao, en los dos grupos.

Conclusión

El tratamiento único en los pacientes de la clase funcional Ib de la ICC, fundamentado en el uso de losartan o enalapril presentó eficiencia similar en el control del cuadro clínico y de los parámetros cardiovasculares estudiados. Esto indica que el losartan puede ser utilizado en la terapéutica de ICC en perros portadores de DMVM asintomáticos.

Agradecimientos

Agradecemos al Laboratorio de Patología Clínica Veterinaria “Prof. Dr. Joaquim Martins Ferreira Neto” y al Centro de Diagnóstico por imagen del Hospital Veterinario Governador Laudo Natel de la Facultad de Ciencias Agrarias y Veterinarias (FCAV) de la Universidad Estadual Paulis – UNESP – Campus de Jaboticabal-SP, Brasil.

Referencias

ABBOT, J. A. 2000. Chapter 34: Degenerative valvular disease. Págs. 212-213 en Aboutt, J.A. (Ed.) Small Animal Cardiology Secrets. Hanley & Belfus, Inc, Philadelphia.

ATKINS, C.E., BROWN, A.W., COATS, J.R. *et al.* 2002. Effects of long-term administration of enalapril on clinical indicators of renal function in dogs with compensated mitral regurgitation. Journal of the American Veterinary Medical Association 21: 654-658.

ATKINS, C.E., HAGGSTROM, J. 2012. Pharmacologic management of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology* 14: 165-184.

BOON, J.A. 2011. Acquired heart disease. Cap 5, Págs 267-334 en: Boon JA, *Manual of Veterinary Echocardiography*. Baltimore: Willians y Wilkins, USA.

BORGARELLI, M., HAGGSTROM, J. 2010. Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: natural history, clinical presentation and therapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 40: 651-663.

BORGARELLI, M., BUCHANAN, J.W. 2012. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* 14: 93 -101.

BUCHAMAN, J.W., BUCHELER, J. 1995. Vertebral scale system to measure canine Heart size in radiographs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 206: 194-199.

BUCHAMAN, J.W. 1997. Chronic valvular disease (endocardiose) in dogs. *Advances in Veterinary Science* 21: 75-106.

CALVERT, C.A. 1991. Efect of medical therapy on survival of patients with dilated cardiomyopathy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 21: 919-930.

CHIU, A.T., HERBLIN, W.F., MCCALL, D.E., PRICE, W.A., WONG, P.C., CARINI, D.J. et al. 1990. Angiotensin II receptor subtypes and their selective nonpeptide ligands. *Receptor* 1: 33-40.

COBB, M.A. 2000. Capítulo 12: Insuficiencia cardíaca izquierda. Págs 225-44 en Luis Fuentes, V. y SWIFT, S.T. *Manual de Medicina y Cirugía Cardiorrespiratoria*. Editorial Harcourt. España.

CROZIER, I., IKRAM, H., AWAN, N. et al. 1995 Losartana in heart failure: hemodynamic effects and tolerability. *Circulation* 91, 691-697.

DE MORAIS, H.A. 2000. Pathophysiology of heart failure and evaluation of cardiac function. Págs 692-712 en: Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 5º edición. Editorial Saunders. Philadelphia.

DICKSTEIN, K., CHANG, P., WILLENHEIMER, R., HAUNSØ, S., REMES, J., HALL, C., KJEKSHUS, J. 1995. Comparison of the efectos of losartan and enalapril on clinical status and exercise performance in with moderate or severe chronic heart failure patients. *Journal of the American College of Cardiology* 26, Issue 2: 438–445.

FRANCO, R.P. 2009. Avaliação clínica da utilização da furosemida, maleato de enalapril, espironolactona e suas combinações em cães com endocardiose de

válvula mitral. Dissertação de mestrado – Faculdade de ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal.

FRANCO, R.P., CHAMPION, T., PASCON, J.P.E., NETO, G.B.P., JUNIOR, D.P., CAMACHO, A.A. 2011. Utilização do maleato de enalapril, furosemida, espironolactona e suas associações em cães com doença degenerativa mixomatosa da válvula mitral. *ARS Veterinária* 2: 85-93.

HÄGGSTRÖM, J., HANSSON, K., KVART, C., KARLBERG, B.E., VUOLTEENAHO, O., OLSSON, K. 1997. Effects of naturally acquired decompensated mitral valve regurgitation on the rennin-angiotensin-aldosterone system and atrial natriuretic peptide concentration in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 58: 77-82.

HAMLIN, R.L., BENITZ, A.M., ERICSSON, G.F., CIFELLI, S., DAURIO, C.P. 1996. Effects of enalapril on exercise tolerance and longevity in dogs with heart failure produced by iatrogenic mitral regurgitation. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2: 85-87.

International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC). 1995. Recommendations for the diagnosis of heart disease and the treatment of heart failure in small animals. In: Miller MS, Tilley LP, eds. *Manual of canine and feline cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders.

KIENLE, R.D., THOMAS, W.P. 1995. Echocardiography. Págs.198-255 en: Nyland TG, Mattoon JS. *Veterinary Diagnostic Ultrasound*. 2ª ed. Editorial Saunders. Philadelphia.

KITAGAWA, H., WAKAMIYA, H., KITOH, K. et al. 1997. Efficacy of monotherapy with benazepril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, in dogs with naturally acquired chronic mitral insufficiency. *Journal of Veterinary Medical Science* 59: 513-520.

KITTLESON, M.D. 2006. Myxomatous atrioventricular valvular degeneration. Págs. 52 en: Kittleson MD. *Textbook of Cardiovascular Medicine*, 3º ed. en DVD, St Louis: Mosby DVD.

MUCHA, C.J., CAMACHO, A.A. 2007. Afecciones Cardiovasculares en Pequeños Animales. Págs. 179-183. Segunda edición. Editorial Inter.-Medica, Buenos Aires.

PARKER, H.G., KILROY-GLYNN, P. 2012. Myxomatous mitral valve disease in dogs: Does size matter?. *Journal of Veterinary Cardiology* 14: 19- 29.

PEREIRA, J.D.G. 1996. Variações de parâmetros clínicos-laboratoriais de cães tratados com furosemida. Dissertação de mestrado – Faculdade de ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal.

PEREIRA, P.M., CAMACHO, A.A., MORAIS, H.A. 2005. Tratamento da insuficiência cardíaca com benazepril em cães com cardiomiopatia dilatada e endocardiose. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia 57: 1-6.

PEREZ-DIAZ, I., HIRIART, M., OLIVARES-REYES, J.A., ROBLES-DIAZ, G. 2006. Receptores para la angiotensina II diferentes a los clásicos receptores membranales AT1 y AT2: Características y su papel en el funcionamiento celular. Revista de Educación Bioquímica 25: 55-60.

REGOLI, D., PARK, W.K., RIOUX, F. 1974. Pharmacology of angiotensin. Pharmacology & Therapeutics 26: 69-123.

RIPKEN, A., DEINERT, M. 2002. A clinical trial about efficacy of pimobendan in comparison to enalapril in dogs with mitral valve endocardiosis. Part 1: clinical, laboratory, radiologic and electrocardiographic results. Disponível em www.vin.com/proceedings/proceedings.plx/cid=WSAVA.

ROTH, A.L. 1993. Use of angiotensin-converting-inhibitor in dog with congestive failure. Com Edu Rev 15: 1240-1244.

SABRI, A., RAFIQ, K., SEQQAT, R., KOLPAKOV, M.A., DILLON, R., DELL'ITALIA, L.J. 2008. Sympathetic activation causes focal adhesión signaling alteration in early compensated volumen overload attributable to isolated mitral regurgitation in the dog. Circulation Research 102: 1127-1136.

SEARLE, A. 1987. Vasodilatador: What they have to offer in management of congestive heart failure. Australian Veterinary Practitioner 17: 11-20.

SILVA, M.B., ALMEIDA, A.O., FADEL, L., AMBRÓSIO, C.E., MIGLINO, M.A. 2009. Influência do bloqueador de receptor de angiotensina (Losartana potássica) na função renal e pressão arterial em cães GRMD. Pesquisa Veterinária Brasileira 29: 322-326.

SILVA, M.B. 2009. O efeito do losartan na morfologia do músculo esquelético do modelo Golden Retriever Muscular Dystrophy: uma droga promissora para a regeneração da musculatura distrófica? Dissertação de mestrado. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da universidade de São Paulo.

SISSON, D. 1991. Evidence for or against the efficacy of afterload reducers for management of Herat failure in dogs. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 21: 945-955.

SOARES, E.C., LARSSON, M.H.M.A., PINTO, A.C.B.C.F. 2004. Aspectos radiográficos na doença valvular crônica. Ciência Rural 34: 119-124.

SOARES, E.C., LARSSON, M.H.M.A., YANATO, R.J. 2005. Chronic valvular disease: correlation between clinical, eletrocardiographic, radiographic and echocardiographic aspects in dogs. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia* 57: 436-441.

TILLEY, L.P. 1992. Interpretations of Q, R, S, T deflections. Págs. 59-99 en: Tilley, L.P. (Ed.). *Essentials of canine and feline eletrocardiography*. Tercera edición. Editorial Lea y Febiger. Phyladelphia.

VIGOA, A.V., ALVARES, N.C., DEL VALLE, Z.G., CRUZ, A.V. 1998. Antagonistas de los receptores de angiotensina II. *Revista Cubana de Medicina* 37: 83-92.

WOLF, R., CAMACHO, A.A., SOUZA, R.C.A. 2000. Eletrocardiografía computadorizada em cães. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia* 52: 610-615.