



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

CARDIOMIOPATIA DILATADA CANINA, A PROPÓSITO DE 13 CASOS CLÍNICOS

Daniel José de Moura Carita Dinis Murta

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Professora Doutora  
Anabela de Sousa Santos da Silva Moreira

Professora Doutora  
Maria Constança Matias Ferreira Pomba

Professor Doutor  
José Paulo Pacheco Sales Luís

ORIENTADOR

Professor Doutor  
José Paulo Pacheco Sales Luís

2009

LISBOA

---





UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

CARDIOMIOPATIA DILATADA CANINA, A PROPÓSITO DE 13 CASOS CLÍNICOS

Daniel José de Moura Carita Dinis Murta

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Professora Doutora  
Anabela de Sousa Santos da Silva Moreira

Professora Doutora  
Maria Constança Matias Ferreira Pomba

Professor Doutor  
José Paulo Pacheco Sales Luís

ORIENTADOR

Professor Doutor  
José Paulo Pacheco Sales Luís

2009

LISBOA

---





A quem esteve incondicionalmente ao meu lado num apoio e incentivo constante frente a todas as adversidades.

Aos meus pais.



## **Agradecimentos**

Ao Professor Dr. José Paulo Sales Luís, por me ter recebido, acompanhado e transmitido as competências práticas e teóricas de que disponho tanto para a realização deste trabalho como para a prática clínica futura. Pela sua imensa compreensão, disponibilidade e confiança. Por ser um exemplo de profissionalismo e excelência, constituindo um modelo pessoal e profissional.

À Dr.<sup>a</sup> Ana Paula Carvalho, pela sua simpatia, amabilidade e ajuda, contribuindo para a minha formação e aquisição de aptidões práticas.

Às funcionárias do IVP, D.<sup>a</sup> Anabela e D.<sup>a</sup> Olinda, por me receberem da melhor maneira facilitando todo o trabalho realizado durante o estágio.

À Carlota, à Margarida e ao Filipe pelo companheirismo e ajuda disponibilizada.

A todas as pessoas, que possibilitam que a FMV seja um estabelecimento de prestígio na formação de médicos veterinários.

A todos os animais, que permitiram que o percurso académico na FMV tivesse uma boa componente prática.

Aos meus colegas e amigos, que durante todo o percurso académico estiveram ao meu lado tornando a passagem pela FMV uma experiência extremamente agradável e enriquecedora.

À Vetuna, pelo espírito de amizade e camaradagem que cria e transmite. E por me deixar tocar bombo mesmo tendo conhecimento da arritmia que se desenvolve.

Ao João, ao Alex e ao Serafim pelo companheirismo e amizade criados ao longo do curso.

Ao Nataniel, colega de casa e amigo, por todo o apoio dispensado durante o desenvolvimento deste trabalho.

Ao David, pela admiração e por toda a ajuda disponibilizada.

À Telma, por ser metade de mim.

Aos meus pais, por me segurarem a mão.





## **Resumo**

### **Cardiomiopatia dilatada canina, a propósito de 13 casos clínicos**

A cardiomiopatia dilatada (CMD) é uma doença muito importante no seio das doenças cardiovasculares caninas, sendo uma das mais frequentes. Caracteriza-se principalmente por uma redução gradual e progressiva da contractilidade miocárdica que determina uma disfunção inicialmente sistólica, marcada por uma evolução lenta que se encontra equilibrada pelos sistemas compensatórios do organismo. Contudo, a falência destes mecanismos leva ao súbito desenvolvimento de sintomatologia sendo, a maioria dos casos de CMD, apenas diagnosticados por esta altura. O diagnóstico baseia-se essencialmente no uso da ecocardiografia, do electrocardiograma e da radiologia, sendo o prognóstico reservado com um percurso invariavelmente fatal. Porém, a terapêutica permite manter a condição de vida do paciente e prolongar a sobrevivência.

Este trabalho visa inicialmente o estágio realizado no Instituto Veterinário do Parque (IVP) seguindo-se a abordagem ao tema, que começa por uma revisão dos conhecimentos existentes sobre a CMD, tentando desenvolver-se uma pesquisa o mais completa possível.

O estudo centra-se na avaliação clínica dos animais afectados presentes à consulta entre Setembro de 2008 e Julho de 2009 (n=13), com o recurso à ecocardiografia e ao electrocardiograma, fazendo-se uma análise geral das alterações observadas, da medicação instituída e um acompanhamento de três casos clínicos nos quais é possível perceber a progressão da doença e os efeitos terapêuticos.

É apresentada, ainda, a prevalência desta doença no IVP (1,06%), a idade e raça dos pacientes, onde se deve realçar dois animais Serra da Estrela, cuja importância se destaca por se tratar de uma raça autóctone de relevância nacional.

**Palavras-chave:** Cardiomiopatia dilatada; canídeos; cardiologia



## **Abstract**

### **Dilated Cardiomyopathy, in view of 13 clinical cases**

Dilated cardiomyopathy (DCM) is a very relevant and prevalent disease in dogs, being one of the main affections of the cardiovascular system. It occurs mainly in pure large breed dogs and is characterized by a slow progression that is maintained, without being noticed, by the cardiovascular compensatory system. The disease leads to a progressive reduction of miocardic contractility which determines, initially, a systolic dysfunction.

Compensatory mechanisms, that are efficient in the beginning, end up failing through the DCM progression, which provokes the development of symptoms. The majority of the DCM cases are diagnosed by this time. Diagnose is essentially based on echocardiographic, electrocardiographic and radiologic observations. Prognosis is poor and always leads to death. Therapy administration can initially stabilize the patient and offers an opportunity to extend the survival time.

This work, at beginning, is related to the practice period developed in Instituto Veterinário do Parque (IVP), where the referred cases have been diagnosed. A revision of the actual knowledge of the disease have been made, which assists the reading and understanding of the study developed.

The study is centered on the clinical evaluation of DCM affected animals presented to IVP since September 08 until July 09 (n=13). The analysis was made recurring to echocardiography, electrocardiogram, and considering general changes and drugs administered. Besides, tree clinical cases have been followed, in which is possible to understand disease progression and therapeutic effects.

It has been determined the DCM prevalence in IVP (1.06%) and the age and breed of the patients. Considering patient's breeds, it should be raised two Serra da Estrela dogs, which belong to an autochthonous breed with national relevance.

**Keywords:** Dilated cardiomyopathy, canine, cardiology



## Índice

<b>Agradecimentos .....</b>	<b>iii</b>
<b>Resumo .....</b>	<b>v</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>vii</b>
<b>Lista de Figuras .....</b>	<b>xi</b>
<b>Lista de Tabelas .....</b>	<b>xii</b>
<b>Lista de Imagens .....</b>	<b>xii</b>
<b>Lista de abreviaturas.....</b>	<b>xiii</b>
<b>Capítulo I – Introdução.....</b>	<b>1</b>
<b>Capítulo II – Estágio curricular no Instituto Veterinário do Parque .....</b>	<b>2</b>
1 – O Instituto Veterinário do Parque.....	2
2 – Actividades desenvolvidas no Instituto Veterinário do Parque e casuística .....	2
<b>Capítulo III – Cardiomiopatia dilatada canina .....</b>	<b>8</b>
1. Introdução.....	8
2. Etiologia .....	9
2.1 – Cardiomiopatia dilatada de origem genética ou familiar .....	9
2.2 - Deficiências nutricionais .....	11
2.3 - Desordens metabólicas .....	13
2.4 - Alterações imunológicas e doenças infecciosas .....	14
2.5 - Drogas e tóxicos.....	16
2.6 - Ritmo cardíaco .....	16
2.7 - Alterações bioquímicas .....	17
3. Prevalência .....	17
4. Patofisiologia e estadiamento .....	20
4.1 – Aumento da actividade simpática.....	22
4.2 – O sistema renina-angiotensina-aldosterona .....	24
4.3 – Péptidos natriuréticos .....	26
4.4 – Outros intervenientes.....	27
4.5 – Evolução da cardiomiopatia dilatada.....	30
5. Diagnóstico.....	31
5.1 – Sintomatologia.....	31
5.2 – Electrocardiografia .....	34
5.3 – Ecocardiografia.....	37
5.4 – Perfil radiográfico.....	43
5.5 – Métodos laboratoriais .....	45
5.5.1 – Testes laboratoriais convencionais .....	45
5.5.2 – Novos indicadores diagnósticos laboratoriais.....	46
5.5.2.1 – Troponinas cardíacas .....	46
5.5.2.2 – Péptidos natriuréticos.....	48
5.5.2.3 – Endotelinas .....	50
5.5.2.4 – Outros parâmetros.....	50

5.6 – Outras técnicas diagnósticas .....	51
6. Anatomia e histopatologia .....	52
7. Terapia .....	54
7.1 – Fármacos utilizados na cardiomiopatia dilatada .....	55
7.1.1 – Glicosídeos cardíacos.....	55
7.1.2 – Drogas inotrópicas não digitálicas .....	56
7.1.3 – Agentes inibidores da enzima conversora do angiotensinogénio (IECA).....	59
7.1.4 – Agentes bloqueadores dos receptores beta.....	60
7.1.5 - Diuréticos .....	62
7.1.6 - Vasodilatadores .....	63
7.1.7 – Bloqueadores dos canais de cálcio.....	64
7.2 – Condicionantes terapêuticas.....	64
7.2.1 – Possibilidades de cura .....	64
7.2.2 – Tratamento da insuficiência cardíaca congestiva aguda .....	65
7.2.3 – Manutenção terapêutica .....	66
7.2.4 – Abordagem terapêutica na cardiomiopatia dilatada oculta .....	67
7.2.5 – Controlo rítmico.....	68
7.3 – Abordagem cirúrgica .....	70
7.4 – Outras terapêuticas e suplementações.....	71
8. Prognóstico .....	71
<b>Capítulo IV – Cardiomiopatia dilatada canina: Estudo retrospectivo de 13 casos clínicos .....</b>	<b>74</b>
1 – Objectivos .....	74
2 – Material e métodos.....	74
3 – Resultados.....	74
4 – Seguimento de casos .....	78
4.1 – Bull .....	79
4.2 – D. Afonso.....	81
4.3 – Simão .....	85
5 – Discussão .....	88
6 – Limitações do estudo .....	95
7 – Conclusão .....	96
<b>Bibliografia.....</b>	<b>97</b>

## Lista de Figuras

Figura 1 – Distribuição das consultas de acordo com a espécie animal atendida (frequência relativa).....	3
Figura 2 – Género dos felídeos (frequência relativa).....	3
Figura 3 – Género dos canídeos (frequência relativa).....	3
Figura 4 – Distribuição etária dos pacientes caninos do IVP (frequência relativa).....	4
Figura 5 – Distribuição etária dos pacientes felinos do IVP (frequência relativa).....	4
Figura 6 – Tipo de intervenção cirúrgica realizada no IVP e espécie animal intervencionada (frequência relativa) .....	5
Figura 7 – Especialidades médico-veterinárias consultadas durante o estágio consoante a espécie animal (frequência relativa).....	6
Figura 8 – Número de animais afectados de acordo com a idade (frequência absoluta).....	76
Figura 9 – Distribuição dos animais de acordo com a fracção de encurtamento (frequência absoluta).....	77
Figura 10 – Divisão dos animais consoante a relação raiz da aorta:átrio esquerdo (frequência absoluta) .....	77
Figura 11 – Distribuição dos valores da separação do ponto-E mitral ao septo (EPSS) entre os pacientes (frequência absoluta) .....	77
Figura 12 – Recuperação da FE do Bull após a primeira consulta e consequente intervenção terapêutica.....	80
Figura 13 – Evolução do EPSS do Bull após a primeira consulta e instituição da terapêutica. ....	80
Figura 14 – Evolução da relação Ao:Ae do Bull após a primeira consulta e instituição terapêutica.....	80
Figura 15 – Evolução da fracção de encurtamento medida no D. Afonso nas cinco consultas de acompanhamento. ....	84
Figura 16 – Evolução da frequência cardíaca do D. Afonso ao longo das cinco consultas no IVP.....	84
Figura 17 – Evolução da FE do Simão ao longo do seu percurso clínico no IVP .....	87
Figura 18 – Evolução da frequência cardíaca no curso da CMD no Simão.....	88
Figura 19 – Classificação da cardiomiopatia dilatada de acordo com a fracção de encurtamento em 10 animais (frequência absoluta).....	92



## Lista de Tabelas

Tabela 1 – Meios auxiliares de diagnóstico utilizados no IVP durante o estágio curricular e sua distribuição consoante a espécie animal (frequência absoluta) .....	5
Tabela 2 – Raças de cães mais afectadas pela cardiomiopatia dilatada (Adaptado de Sisson et al., 1999 e de Martin et al., 2009) .....	18
Tabela 3 – Raças, género e número de canídeos diagnosticados com cardiomiopatia dilatada no IVP (frequência absoluta) .....	75
Tabela 4 – Tratamentos instituídos (frequência absoluta) .....	78
Tabela 5 – Insuficiências valvares (frequência absoluta e relativa - fr) .....	93

## Lista de Imagens

Imagem 1 – Avaliação ecocardiográfica da fracção de encurtamento ventricular esquerda do Bull (imagem original - obtida no exame ecocardiográfico realizado no IVP) .....	79
Imagem 2 – Avaliação da fracção de encurtamento ventricular esquerda do canídeo D. Afonso (imagem original - obtida no exame ecocardiográfico realizado no IVP) .....	82
Imagem 3 – Medição do EPSS do paciente D. Afonso (imagem original - obtida no exame ecocardiográfico realizado no IVP) .....	83
Imagem 4 – Avaliação das dimensões da aorta e aurícula esquerda do D. Afonso (imagem original - obtida no exame ecocardiográfico realizado no IVP) .....	83
Imagem 5 – Electrocardiograma do D. Afonso (imagem original – ECG obtido na derivação II, velocidade do papel a 25 mm/seg. e calibração a 1 cm/1 mV) .....	83
Imagem 6 – Avaliação do EPSS do Simão (imagem original - obtida no exame ecocardiográfico realizado no IVP) .....	86
Imagem 7 – ECG do Simão (imagem original – ECG obtido na derivação II, velocidade do papel a 25 mm/seg. e calibração a 1 cm/1 mV) .....	86
Imagem 8 – Cálculo da fracção de encurtamento ventricular esquerda do Simão (imagem original - obtida no exame ecocardiográfico realizado no IVP) .....	87

## Lista de abreviaturas

AI – Angiotensina I  
AII – Angiotensina II  
AA – Aminoácido  
AAS – Aminoácido sulfurado  
AC - Anti-corpos  
ACAI – Anti-corpos auto-ímmunes  
AE – Átrio esquerdo  
AG - Anti-geneos  
Ao:Ae – Raiz da aorta- átrio esquerdo  
ATP – Adenosina tri-fosfato  
bpm – Batimentos por minuto  
CMD – Cardiomiopatia dilatada  
CMDFH – Cardiomiopatia dilatada familiar humana  
CMDH – Cardiomiopatia dilatada humana  
CMDJ – Cardiomiopatia dilatada juvenil  
CSVP – Complexos supraventriculares prematuros  
CVP – Complexos ventriculares prematuros  
DCM – Dilated cardiomyopathy  
DDVC – Doença degenerativa valvar crónica  
DVEFd – Diâmetro ventricular esquerdo no final da diástole  
DVEFs - Diâmetro ventricular esquerdo no final da sistole  
ECA – Enzima conversora da angiotensina  
ECG – Electrocardiograma  
FA – Fibrilhação atrial  
FE – Fração de encurtamento  
FMV – Faculdade de Medicina Veterinária  
FNT- $\alpha$  – Factor de necrose tumoral alfa  
fr – Frequência relativa  
ECA – Enzima conversora da angiotensina  
EPSS – Separação do ponto-E mitral ao septo  
IC – Insuficiência cardíaca  
ICC – Insuficiência cardíaca congestiva  
IL-1-alfa – Interleucina-1-alfa  
IL-1-beta – Interleucina-1-beta  
IL-2 – Interleucina-2  
IL-6 – Interleucina-6

IVP – Instituto Veterinário do Parque  
mm – Milímetros  
NT-PróPAN – N-terminal próPAN  
NT-PróPCN – N-terminal próPCN  
PAN – Péptido atrial natriurético  
PCN – Péptido cerebral natriurético  
PNtC – Péptido natriurético tipo C  
SNC – Sistema nervoso central  
SNS – Sistema nervoso simpático  
SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona  
T3 – Triiodotironina

## Capítulo I – Introdução

O termo do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária cria a oportunidade de desenvolver uma dissertação cujo tema contemple uma das várias áreas de acção médico-veterinária, devendo este, todavia, estar em sintonia com a natureza do estágio curricular.

Durante todo o percurso académico na Faculdade de Medicina Veterinária (FMV) da Universidade Técnica de Lisboa fui adquirindo conhecimentos, teóricos e práticos, e competências inerentes ao curso e à profissão de médico veterinário. Com a tomada de consciência das possíveis opções foram-se definindo objectivos e estratégias de modo a delinear o futuro. Deste modo, nasceu o interesse pela área de clínica e cirurgia de pequenos animais e a necessidade de procurar um estabelecimento veterinário de prestígio para estagiar e para o desenvolvimento da dissertação de Mestrado que aqui se apresenta. Assim, tive a sorte, o privilégio e o prazer de desenvolver ambos os trabalhos no Instituto Veterinário do Parque (IVP) sob a orientação do Professor Doutor José Paulo Sales Luís.

A procura de um local como o IVP nasce na medida em que o meu interesse na área de clínica e cirurgia de pequenos animais assenta, essencialmente, na vertente de cardiologia e na cirurgia de tecidos moles, sendo estes os pontos fortes e de grande realce nesta clínica. A escolha da orientação por parte do Professor Doutor José Paulo Sales Luís sobrevém, naturalmente, com o desejo de aprendizagem junto de um profissional prestigiado com elevada experiência e competências, que, para além destas qualidades, dispõe ainda de um grande humanismo, espírito e capacidade de ensino. Desta forma, o estágio logrou com o desenvolvimento de capacidades práticas e com a consolidação da aprendizagem adquirida durante o meu percurso académico na FMV.

A preferência do tema para esta dissertação foi suscitada pela importância que a Cardiomiopatia Dilatada (CMD) tem no seio da cardiologia veterinária canina, sendo uma das principais e mais prevalentes doenças cardíacas entre estes animais. Igualmente, tal opção, surgiu também da possibilidade de acompanhamento de diversos casos desta doença apresentados à consulta.

Na parte inicial desta dissertação consta uma breve referência às actividades desenvolvidas durante o estágio e a importância que a CMD teve durante o mesmo. No seguimento deste trabalho surge então a explanação do tema da CMD iniciando-se com uma revisão bibliográfica do mesmo na qual tive a preocupação de expor e abordar todos os pontos importantes nesta doença tendo, para isso, procedido a uma criteriosa pesquisa sobre o assunto. O estudo aqui apresentado, e do qual se pretende obter informação de interesse, incide sobre os animais que se apresentaram com CMD durante o período de estágio e acompanhamento de casos que decorreram até Julho de 2009, num total de 13 animais.

Assim, com os dados recolhidos nestes pacientes pretende-se explorar qual a prevalência desta doença por entre os animais que deram entrada na clínica durante o tempo em que

decorreu o estágio curricular, quais as características dos doentes afectados, quais as alterações clínicas, electrocardiográficas e ecocardiográficas que apresentavam, sua importância e prevalência por entre estes animais, quais os tratamentos instituídos e qual a evolução clínica da doença, tentando explicar em alguns casos o tempo de vida conseguido após o diagnóstico.

Espera-se que neste trabalho se concentre o conhecimento sobre as principais alterações que facilitam o diagnóstico da CMD, quais os principais tratamentos disponíveis em uso e quais os animais mais afectados por esta doença localmente.

## **Capítulo II – Estágio curricular no Instituto Veterinário do Parque**

### **1 – O Instituto Veterinário do Parque**

O IVP é uma clínica médico-veterinária que funciona num edifício da Rua Castilho, em Lisboa, e é de referência para a cidade e para o país. A sua importância na área de clínica e cirurgia leva-a a receber casos encaminhados de vários veterinários, não só a nível de Lisboa, mas também de outras partes do território nacional. Tal facto realça a sua grande relevância e explica a possibilidade de que dispõem os estagiários ali integrados de assistir a uma colectânea variada de casos bastante relevantes e interessantes.

O corpo clínico do IVP é dirigido pelo Professor Doutor José Paulo Sales Luís, que conta com o auxílio da Dr.<sup>a</sup> Ana Paula Carvalho e de duas funcionárias. Junto desta equipa, o estagiário inserido no IVP dispõe de grandes possibilidades de aprendizagem na prática clínica, compreendendo o real funcionamento de um estabelecimento veterinário nas suas múltiplas funções.

A clínica conta com várias salas - sala de cirurgia, sala de Electrocardiografia (ECG), sala de banhos/tosquia, sala de internamentos e recobro, sala de consulta e exames ecográficos, salas de espera e outras divisões auxiliares. O horário de funcionamento e de abertura ao público é de segunda a sábado, estando aberta ao público das 11 horas às 13 horas e das 15 horas às 20 horas, de segunda a sexta, e das 10 horas às 13 horas nos sábados. Durante o seu funcionamento de segunda à sexta, o período das 13 horas às 15 horas é usado para a realização de cirurgias, aproveitando-se, deste modo, o ambiente mais calmo que se cria com o encerramento.

### **2 – Actividades desenvolvidas no Instituto Veterinário do Parque e casuística**

O estágio curricular no IVP decorreu de 8 de Setembro de 2008 a 14 de Fevereiro de 2009 tendo sido possível assistir cerca de 930 animais. O IVP está vocacionado para os animais de companhia, mas, apesar de também prestar assistência a animais de espécies exóticas,

durante todo o tempo de estágio apenas foi levado um logomorfo à consulta. Assim, para efeitos do estudo casuístico, só serão considerados os canídeos e os felídeos.

Foram atendidos cerca de 660 canídeos e 270 felídeos, correspondendo a 71% e a 29% do total de animais, respectivamente (Figura 1). Em ambos os grupos foram assistidos maioritariamente pacientes do género masculino (Figuras 2 e 3), o que pode ser explicado por uma preferência por animais de companhia do género masculino por parte dos donos.

Figura 1 – Distribuição das consultas de acordo com a espécie animal atendida (frequência relativa)

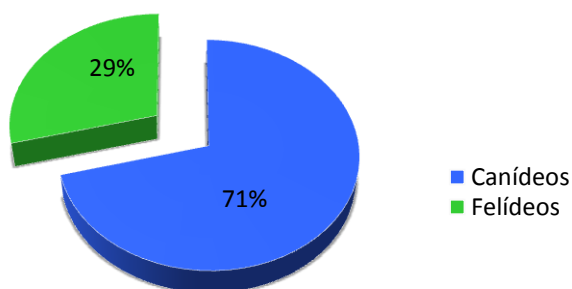


Figura 2 – Género dos felídeos (frequência relativa)

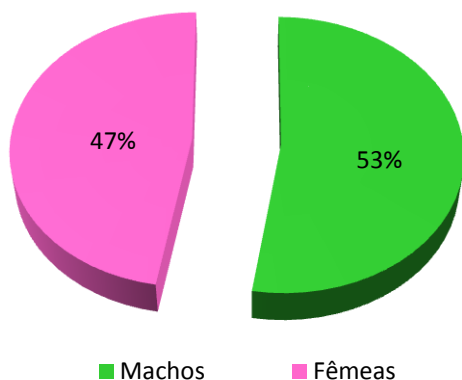
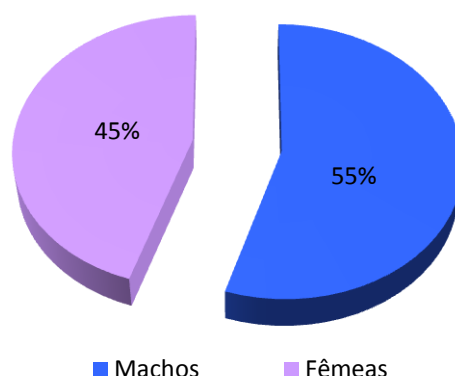


Figura 3 – Género dos canídeos (frequência relativa)



A idade dos pacientes quando presentes à consulta médico-veterinária no IVP variou de apenas alguns dias a 19 anos, sendo a idade média dos canídeos (8 anos) superior à dos felídeos (6,5 anos). Por outro lado, a maioria dos canídeos tinha uma idade próxima de dez anos enquanto que, em contrapartida, grande parte da população felina incluída tinha uma idade inferior a um ano (Figuras 4 e 5).

Uma das principais actividades desenvolvidas pelo IVP é a realização de exames ultrassonográficos. Para este efeito, tem ao serviço dois aparelhos de ecografia, sendo um deles mais utilizado na ecografia abdominal e pélvica e o outro na ecocardiografia, dispondo de uma sonda sectorial e de doppler a cor. Para além destes dois instrumentos, o IVP também possui um electrocardiógrafo.

Figura 4 – Distribuição etária dos pacientes caninos do IVP (frequência relativa)

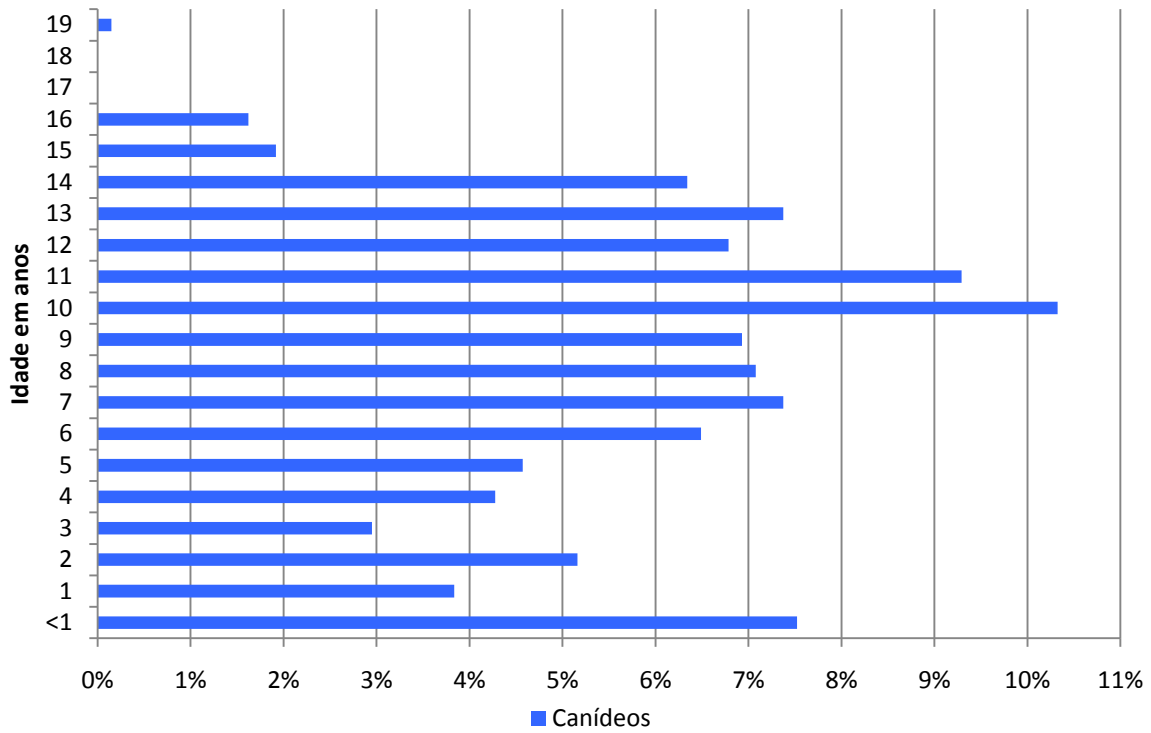
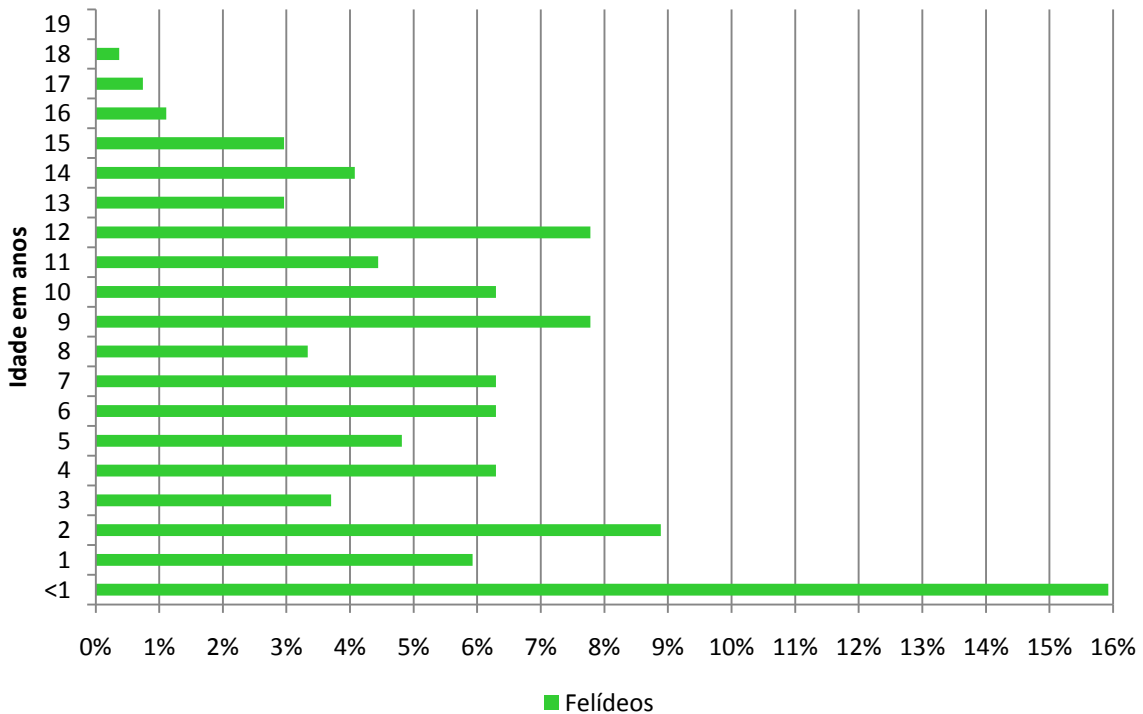


Figura 5 – Distribuição etária dos pacientes felinos do IVP (frequência relativa)



O uso destes aparelhos de diagnóstico é bastante útil na prática clínica sendo o recurso a estes requerido por outros clínicos da cidade e do país com frequência diária. Deste modo, a prática clínica do IVP assenta em grande parte na aplicação destes métodos auxiliares de

diagnóstico o que possibilita aos estagiários, ao assistirem às consultas, um grande desenvolvimento no manuseamento e avaliação dos mesmos.

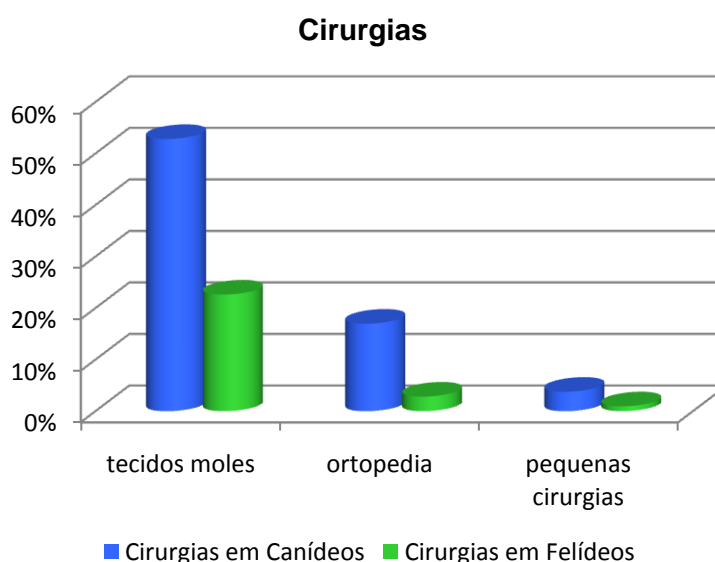
Facto que exemplifica bem a aplicação destes meios é a sua utilização num grande número de animais durante o estágio no IVP tendo sido realizados cerca de 220 ecocardiografias, 180 ecografias abdominais/pélvicas e 120 ECGs em canídeos e cerca de 30 ecocardiografias e de 70 ecografias abdominais/pélvicas em felídeos, num total de cerca de 620 exames (Tabela 1).

Tabela 1 – Meios auxiliares de diagnóstico utilizados no IVP durante o estágio curricular e sua distribuição consoante a espécie animal (frequência absoluta)

Meios de diagnóstico	Canídeos	Felídeos
Ecografia cardíaca/torácica	220	30
Ecografia abdominal/pélvica	180	70
Electrocardiografia	120	0
Total	520	100

Para além destes exames, grande parte dos animais também é encaminhada para o IVP no sentido de obter uma segunda opinião sobre o caso ou para a realização de cirurgias mais diferenciadas. Deste modo, foram realizadas cerca de 100 cirurgias incidindo principalmente na área de tecidos moles e em canídeos (Figura 6).

Figura 6 – Tipo de intervenção cirúrgica realizada no IVP e espécie animal intervencionada (frequência relativa)



Estas intervenções foram desde ovariectomias, orquidectomias e limpezas odontológicas de rotina a cirurgias em animais referidos por outras clínicas para serem intervencionados no IVP devido à especificidade e dificuldade das mesmas. Nestes últimos merecem especial menção dois de cirurgia cardíaca (estenose pulmonar e persistência do canal arterial),

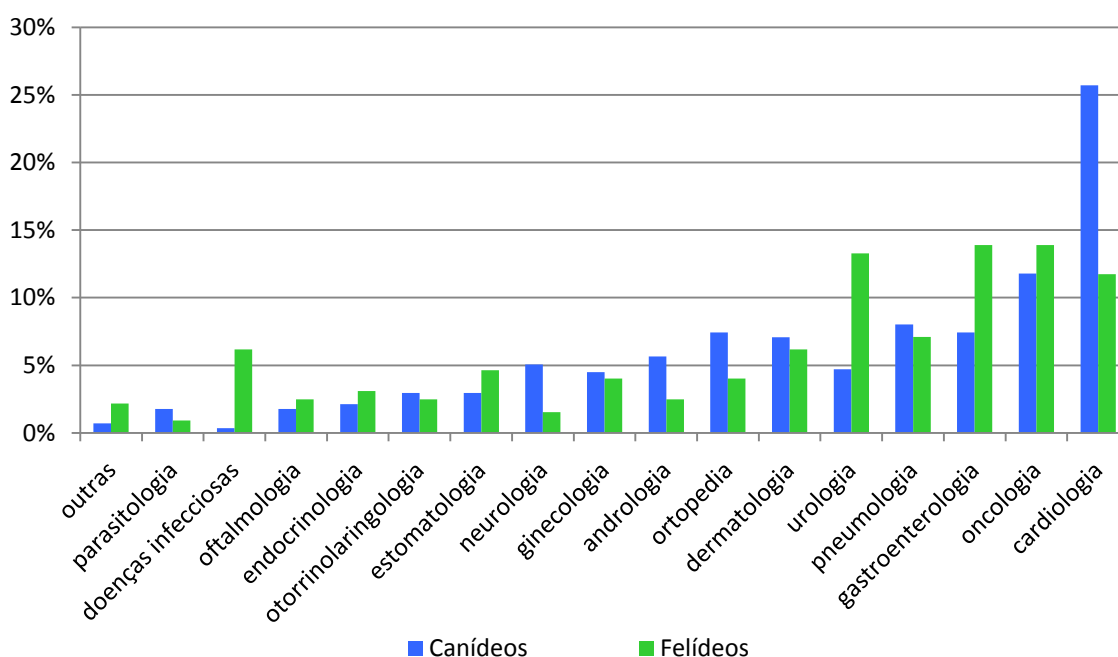


quatro ureterostomias felinas, que resultaram na melhoria e prolongamento do tempo de vida dos animais, uma das quais incluiu adicionalmente a colocação de prótese ureteral, e alguns casos de cirurgia oncológica complicada pela apresentação e localização das lesões que, por vezes, originavam dificuldades de encerramento pós-exérese. Para além destes, na vertente cirúrgica dos tecidos moles, foram igualmente referenciados para o IVP alguns casos na área da ortopedia.

O papel do estagiário no decorrer das cirurgias variou, desempenhando funções na área da anestesia, quer na indução quer na manutenção anestésica, como circulante, como assistente de cirurgião participando activamente na cirurgia, ou mesmo executando algumas cirurgias mais simples, já numa fase mais avançada do estágio, mas sempre sob supervisão médico-veterinária.

De entre todas as consultas realizadas na clínica durante o estágio foram abordadas diversas especialidades, consoante as situações. As mais abordadas foram a cardiologia e a oncologia nos canídeos, e a oncologia, a gastroenterologia e a urologia nos felídeos (Figura 7). Destas destaca-se a cardiologia canina, área que, de longe, apresentou maior número de situações clínicas, correspondendo a cerca de 26% do total dos casos caninos apresentados no IVP. Este facto realça a importância da cardiologia canina, que abrange doenças como a CMD. É nos animais afectados por esta doença que se foca o presente trabalho correspondendo a 1,06% (n=7) do total de cães assistidos durante o estágio representando estes valores a prevalência desta doença no IVP e uma aproximação da esperada na população canina em geral.

Figura 7 – Especialidades médico-veterinárias consultadas durante o estágio consoante a espécie animal (frequência relativa)



O estudante estagiário inserido no IVP tem a oportunidade de desenvolver capacidades práticas em clínica veterinária participando em áreas que vão desde a medicina interna à cirurgia, sem esquecer a prática adquirida na aplicação de tratamentos, pensos, cateterizações, infusões, colheita de amostras, entre outras intervenções médico-veterinárias, cujo enumeração se tornaria demasiado extensa. Para além destas acções, o estagiário do IVP tem também a oportunidade de desenvolver competências nas áreas de diagnóstico ecográfico e electrocardiográfico aprendendo a manejar ambos os aparelhos de diagnóstico e a ler e interpretar correctamente os seus resultados. Há a destacar, adicionalmente, o espírito de profissionalismo vivido por toda a equipa do IVP, recebendo o estagiário nas melhores condições para lhe proporcionar uma aprendizagem e consolidação de conhecimentos e a aquisição de competências práticas garantindo-lhe um óptimo início da carreira profissional.

## Capítulo III – Cardiomiopatia dilatada canina

### 1. Introdução

As cardiomiopatias são um grupo importante e diverso de doenças do músculo cardíaco nas quais o próprio músculo se apresenta estrutural ou funcionalmente alterado e nas quais as doenças das artérias coronárias, a hipertensão e as doenças cardíacas congénitas ou valvares estão ausentes ou a sua existência não explica suficientemente a anomalia miocárdica observada (Pankuweit, Richter, Ruppert & Maisch, 2009, p.110, tradução livre).

As cardiomiopatias são, genericamente, divididas em quatro grandes categorias - a cardiomiopatia dilatada, a cardiomiopatia hipertrófica, a cardiomiopatia restritiva e a cardiomiopatia arritmogénica ventricular direita (Elliot et al., 2008).

A cardiomiopatia dilatada (CMD) é uma doença miocárdica primária progressiva caracterizada por dilatação ventricular, disfunção sistólica, e secundariamente diastólica, conduzindo a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e a arritmias que acabam por determinar a morte do paciente (Meurs, 1998). Esta doença apresenta morbidade e mortalidade importante no cão (O'Grady & O'Sullivan, 2004), sendo mesmo a forma de cardiomiopatia mais comum (Meurs, 1998) e a doença cardíaca adquirida mais frequente, se não considerarmos a doença degenerativa valvar crónica (DDVC), e a Dirofilariose em algumas áreas geográficas (Sisson, O'Grady & Calvert, 1999; O'Grady & O'Sullivan, 2004; Sanderson, 2006; Hogan & Green, 2009).

Por definição a CMD idiopática, ou primária, é de etiologia desconhecida não sendo secundária a uma alteração sistémica ou a outra doença cardiovascular (Tidholm, Häggström, Borgarelli & Tarducci, 2001a). No entanto, algumas cardiomiopatias podem ser consideradas secundárias e classificadas de acordo com a sua etiologia em induzidas por drogas ou toxinas, genéticas, infiltrativas, isquémicas, metabólicas, nutricionais ou inflamatórias (Sisson et al., 1999).

Esta doença, que se apresenta com carácter insidioso, caracteriza-se por um período subclínico longo durante o qual o funcionamento miocárdico, juntamente com os mecanismos compensatórios, são suficientes para manter uma hemodinâmica sanguínea normal (Kittleson, 1998a). Todavia, apesar desta expressão assintomática, a doença evolui frequentemente para ICC, ou pode determinar morte súbita (Borgarelli et al., 2006). Até recentemente, o diagnóstico de casos de CMD era raro, tornando-se mais frequente ao longo das duas últimas décadas devido aos avanços da ecocardiografia (Sanderson, 2006), que constitui a técnica imagiológica padrão para o diagnóstico desta doença, tanto na sua fase subclínica como na sintomática (Borgarelli et al., 2006).

## **2. Etiologia**

A etiologia da CMD é geralmente desconhecida, o que determina o conceito de CMD idiopática. Contudo, existem várias possíveis condições predisponentes, tais como factores genéticos, deficiências nutricionais, desordens metabólicas, alterações imunológicas, doenças infecciosas, hipocinese miocárdica induzida por drogas, toxinas, taquicardia (Tidholm & Jönsson, 2005) e alterações bioquímicas (Tidholm et al., 2001a). No caso do Homem pensa-se que existam, pelo menos, 75 factores diferentes que podem levar ao desenvolvimento de dilatação das câmaras cardíacas e à insuficiência sistólica consistente com a CMD (Meurs, Miller & Wright, 2001b).

### **2.1 – Cardiomiopatia dilatada de origem genética ou familiar**

Existem evidências de que a CMD humana (CMDH) apresenta uma origem genética ou familiar em cerca de 25% a 30% dos casos (Osterziel, Scheffold, Perrot & Dietz, 2001; Osterziel & Perrot, 2002; Osterziel, Hassfeld, Geier & Perrot, 2005). No caso canino, esta predisposição não está totalmente esclarecida, mas tem vindo a ganhar fundamento (Stabej, Leegwater, Stokhof, Domanjko-Petric & van Oost, 2005).

As evidências que levam à atribuição de uma possível contribuição genética para o desenvolvimento da CMD são o facto da CMD canina tender a apresentar-se com um carácter de hereditabilidade semelhante ao da CMD familiar humana (CMDFH) (Meurs, 1998) e o facto desta doença ser observada mais comumente em determinadas raças de cães (Tidholm et al., 2001a; Stabej et al., 2005; Broschk & Distl, 2005) e, dentro de raças, em determinadas linhagens familiares (Meurs et al., 2001a).

De entre as raças de cães reconhece-se a existência de CMD familiar (CMDF) na Boxer, Dobermann, Terra Nova, Irish Wolfhound (Tidholm et al., 2001a), Cocker Spaniel Inglês, Cão de Água Português e Grand Danois (Stabej et al., 2005). É sugerido que no caso da Terra Nova (Broschk & Distl, 2005; Wiersma et al., 2008), da Boxer (Broschk & Distl, 2005) e da Dobermann (Meurs et al., 2007) a transmissão aconteça de um modo autossómico dominante, no Irish Wolfhound de um modo autossómico (Tidholm et al., 2001a) e, por sua vez, no Cão de Água Português esta ocorra de modo autossómico recessivo (Dambach, Lannon, Sleeper & Buchanan, 1999; Alroy et al., 2000; Sleeper et al., 2002; Broschk & Distl, 2005; Alroy, Rush & Sarker, 2005). Já as avaliações genealógicas da Grand Danois sugerem uma forte tendência familiar para a doença e um modo de hereditabilidade ligado ao cromossoma X (Skelly, 2003; Broschk & Distl, 2005), embora o modo autossómico recessivo não tenha sido completamente posto de parte (Meurs et al., 2001b). No caso da CMDFH, a doença está descrita como podendo ter um carácter de hereditabilidade autossómico dominante, ligado ao cromossoma X, autossómico recessivo ou mitocondrial, mas sendo a forma autossómica dominante a mais frequente (Meurs et al., 2007).

Vários genes foram apontados como sendo responsáveis pela CMD no Homem, em ratos e em hamsters (Wiersma, Leegwater, van Oost, Ollier & Dukes-McEwan, 2007). Nos humanos os genes afectados são principalmente os que codificam as proteínas do esqueleto citoplasmático, o que resulta na diminuição da função sistólica (Stabej et al., 2005), sendo apontado que todas estas mutações nas proteínas citoplasmáticas desempenhem um papel na génese da CMDFH e na função cardíaca (Towbin, 1998). Para além disto, disfunções nas mitocôndrias e mutações no DNA mitocondrial estão associadas à CMDFH de origem materna (Suomalainen et al., 1992), estando a CMD ainda descrita como ligada a arritmias e à presença de mutações em genes codificantes dos canais de sódio e potássio (McNair et al., 2004; Bienengraber et al., 2004).

Apesar de ainda não se ter comprovado nenhuma mutação na CMD canina, os genes responsáveis pelas proteínas do esqueleto citoplasmático (Skelly, 2003; Wiersma et al., 2007), pelas proteínas sarcoméricas (Skelly, 2003) e por codificar canais iónicos são susceptíveis de serem os principais envolvidos (Stabej et al., 2005). Estudos recentes (Lopes, Solter, Sisson, Oyama & Prosek, 2006a, 2006b) apontam também para um envolvimento da expressão das proteínas mitocôndriais, influenciando os complexos da cadeia transportadora de electrões e o metabolismo energético. No mesmo sentido, Oyama e Chittur (2005) referem a influência da existência de numerosos desarranjos metabólicos, de origem genética, nos cardiomiócitos afectados, contribuindo, deste modo, para a perda progressiva da performance sistólica e diastólica. Lopes et al. (2006a) mencionam, ainda, a possível influência da expressão de diferentes proteínas mitocôndriais na morte celular.

Devido a estes caracteres de hereditabilidade seria de grande importância saber quais os animais portadores e os afectados pela doença de modo a evitar a transmissão deste factor predisponente à descendência. Além disto, na maioria das raças mais afectadas, os cães acometidos normalmente apenas desenvolvem a doença em idade avançada, ultrapassando o período de selecção para reprodução, podendo o animal já ter originado várias ninhadas antes de se verificarem os primeiros sinais clínicos e ser diagnosticada a doença (Meurs et al., 2007). Brownlie e Cobb (1997) referem, neste sentido, que seria importante um diagnóstico precoce para esta afecção, em especial nos machos, pois nem com um seguimento apropriado com exames diagnósticos se consegue fazer este despiste em tempo útil, sugerindo que se deveriam utilizar outros métodos de detecção precoce da doença. Assim, o desenvolvimento de testes genéticos para detecção da presença de genes predisponentes em animais portadores é importante no sentido de permitir a exclusão dos animais dos programas de reprodução e assim evitar a transmissão destes genes à descendência (Petric, Stabej & Zemva, 2002; Skelly, 2003; Meurs et al., 2007).

## 2.2 - Deficiências nutricionais

Estão descritas alterações nutricionais, tais como a deficiência em taurina e/ou em L-carnitina, como sendo causas de hipocineses miocárdica em humanos, cães e gatos (Tidholm & Jönsson, 2005). No caso dos gatos, está descrita uma associação entre concentrações plasmáticas baixas de taurina e a CMD (Pion, Kittleson, Rogers & Morris, 1987; Sanderson, 2006). Nesta espécie, a suplementação nutricional dos animais afectados com taurina evidenciou melhoria dos sinais clínicos, recuperação real da função miocárdica e demonstrou aumento do tempo de sobrevivência (Pion et al., 1987). Desde que este efeito foi demonstrado iniciou-se a adição de taurina às dietas comerciais o que resultou numa diminuição marcada da prevalência de CMD em gatos (Fascetti, Reed, Rogers & Backus, 2003).

Esta espécie apresenta predisposição para sofrer de deficiência nutricional em taurina, pois tem uma capacidade reduzida de sintetizar endogenamente devido a possuir baixas concentrações das enzimas cisteína-ácido sulfínico descarboxilase e cisteína dioxigenase, necessárias para a sua síntese (Fascetti et al., 2003). Nos cães, por sua vez, não se considera que haja necessidade nutricional de taurina presente na dieta, pois estes apresentam capacidade de sintetizar a partir dos aminoácidos sulfurados (AAS), metionina e cisteína (Pion, Sanderson & Kittleson, 1998).

A taurina é um AAS e, ao contrário da maioria dos outros aminoácidos (AA), não é incorporado em proteínas. Assim, este AAS apresenta-se livre e é mesmo um dos AA livres mais abundantes no organismo (Sanderson, 2006). A taurina é encontrada em elevadas concentrações tecidulares no músculo cardíaco, esquelético, no sistema nervoso central (SNC) e nas plaquetas (Sanderson, 2006). Está também envolvida em numerosos processos metabólicos, incluindo actividade anti-oxidante, fotoreceptora da retina, estabilizadora das membranas neurais, redutora da agregação plaquetária, reprodutiva e no desenvolvimento do SNC (Sanderson, 2006).

A nível cardíaco julga-se que a função deste AA seja a modulação da função celular, controlando as concentrações teciduais de cálcio e a sua disponibilidade (Sanderson, 2006). A taurina é apontada como inactivadora de radicais livres, como possuidora de forte poder osmótico, operando como osmorreguladora, e como tendo efeitos sobre as proteínas contrácteis e no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), agindo como um antagonista natural da Angiotensina II (AII) (Sanderson, 2006).

Num trabalho realizado entre 1997 e 2001 por Fascetti et al. (2003) foram relatadas carências em taurina em 12 cães, tendo vindo a verificar-se um possível envolvimento da administração de dietas pouco usuais como estando na origem desta deficiência. De acordo com este estudo as possíveis causas para o desenvolvimento destas carências devem-se à síntese insuficiente de taurina, perda de taurina ou dos seus precursores na urina, perda gastrointestinal de taurina nos conjugados biliares e redução da digestibilidade proteica. Os

autores (Fascetti et al., 2003) afirmam ainda que o consumo de dietas com quantidades inadequadas ou indisponíveis de AAS precursores da taurina pode desencadear deficiência neste AA, baixos níveis de taurina a nível sanguíneo e consequentemente predispor à CMD. Num outro trabalho, elaborado por Sanderson et al. (2001), foram relatadas concentrações plasmáticas baixas de taurina em Beagles alimentados à base de uma dieta com um nível energético elevado mas com restrição proteica durante 48 meses, tendo um dos animais submetido ao estudo desenvolvido CMD, que foi revertida com suplementação em taurina. Para além destes estudos, os resultados obtidos em cães Terra Nova por Backus et al., (2003) e por Backus et al. (2006) corroboram a influência da alimentação nos níveis de taurina. Sanderson (2006) refere também uma investigação que incidia sobre animais que estavam sujeitos a uma dieta pobre em proteína, devido à presença de cálculos urinários, onde se verificava não só o facto destes pacientes terem desenvolvido CMD e de apresentarem níveis baixos de taurina, mas também nos animais em que foi feita posterior suplementação com este AA se terem evidenciado melhorias clínicas. Outros estudos, como o de Kittleson et al. (1997), o de Bélanger, Oullet, Queney & Moreau (2005) e o de Backus et al. (2006), concluem o mesmo. Alroy et al. (2000, 2005), em trabalhos elaborados sobre a forma precoce de CMD em Cães de Água Portugueses, apontam que esta doença pode estar associada a níveis reduzidos de taurina no plasma e que esta alteração seria responsável pela afecção. Alroy et al. (2005) especulam que estas diminuições nos níveis de taurina sejam devidas à actividade diminuída das enzimas hepáticas responsáveis pela sua biossíntese, tendo Alroy et al. (2000) observado melhorias clínicas apreciáveis após suplementação com este AA.

Todos os factos relatados demonstram que a deficiência em taurina pode provocar CMD e que a sua posterior suplementação resulta em melhorias substanciais tal como acontece no gato (Sanderson, 2006), embora a relação entre um deficit de taurina e a CMD no cão continuem a não ser constatadas como frequentes na prática (Bélanger et al., 2005).

A L-carnitina é classificada como um derivado de AA, não sendo usado para a síntese proteica e encontrando-se no corpo essencialmente sob a forma livre ou de acilcarnitina. O músculo-esquelético e o cardíaco são os locais onde se encontra em maior quantidade, representando cerca de 95% a 98% da carnitina corporal (Sanderson, 2006). No cão, esta é obtida quer através da dieta quer pela síntese hepática a partir dos AA precursores essenciais, lisina e metionina (Sanderson, 2006). As principais funções da carnitina prendem-se com o funcionamento do metabolismo energético mitocondrial, onde esta molécula é importante no transporte dos ácidos gordos de cadeia longa através da membrana interna da mitocôndria e permitindo a sua beta-oxidação, que é, quantitativamente, a principal fonte de energia do miocárdio (Tidholm et al., 2001a; Sanderson, 2006).

Para além da sua função no metabolismo energético a carnitina também se encontra envolvida no transporte de metabolitos potencialmente tóxicos para fora da mitocôndria, sob a forma de ésteres de carnitina, sendo que a produção excessiva destes metabolitos pode levar à sua depleção (Ware, 2006a). A deficiência nesta molécula pode ser primária ou secundária. A primária é reconhecida como decorrente de alterações no transporte renal, genéticas de síntese, na absorção intestinal, do mecanismo de transporte transmembranário ou devido a excessiva degradação, e a secundária como o resultado da combinação de múltiplas causas (Paulson, 1998).

Os níveis plasmáticos desta molécula não são considerados como indicadores reais da sua deficiência a nível miocárdico, encontrando-se animais com níveis elevados ou normais de carnitina a nível plasmático, mas que ao exame por biópsia endomiocárdica revelam níveis baixos (Ware, 2006a). A deficiência em carnitina é reconhecida no cão, estando associada à CMD nesta espécie, em humanos e em hamsters (Keene et al., 1991; Pion, 1998; Sanderson, 2006). Foram reportados vários casos de deficiência em carnitina associados a CMD (Keene et al., 1991; Costa & Labuc, 1994; Sanderson, 2006), em alguns dos quais a suplementação com esta molécula resultou em melhorias clínicas (Keene et al., 1991; Kittleson et al., 1997; Sanderson, 2006) o que permite apontar para um envolvimento desta na patofisiologia da CMD. Contudo, nem sempre é claro se esta deficiência é uma causa ou uma consequência da referida doença (Tidholm et al., 2001a; Sanderson, 2006).

### **2.3 - Desordens metabólicas**

As desordens metabólicas associadas à CMD incluem o hipotireoidismo, a diabetes melito e o feocromocitoma (Tidholm et al., 2001a; Tidholm & Jönsson, 2005; Ware, 2006a). Porém, é incomum a manifestação clínica secundária de insuficiência cardíaca (IC) a qualquer uma destas condições isoladamente (Ware, 2006a).

A actividade biológica da hormona tiroideia, triiodotironina (T3), é reguladora da expressão dos genes que codificam proteínas essenciais para a performance miocárdica (Balkman, Ojamaa & Klein, 1992; Moalic et al., 1993; Huang, He & Gick, 1994), verificando-se também a inibição da libertação do péptido atrial natriurético (PAN) (Kohn et al., 1987), alteração reversível do intervalo inter-sistólico em humanos hipotiroideos (Bough et al., 1978) e alteração do estado ionotrópico do ventrículo esquerdo em cães de acordo com o seu estado tiroideu (Taylor, Covell & Ross, 1969). Estas hormonas aumentam a concentração cardíaca de AMP cíclico e de inositol-1,4,5-trifosfato, o que contribui para uma maior entrada de cálcio no citoplasma, favorecendo uma maior contractilidade (Borgarelli, Tarducci, Tidholm & Häggström, 2001). Todavia, o aumento do cálcio durante a diástole pode comprometer o relaxamento cardíaco, para além de que as células cardíacas sobrecarregadas de cálcio ficam mais susceptíveis a arritmias (Borgarelli et al., 2001). Adicionalmente, a T3 pode alterar a relação entre o sistema nervoso simpático e o sistema



cardiovascular através de um aumento da actividade simpática ou aumentando o número de receptores adrenérgicos beta e elevando, deste modo, a responsividade do miocárdio a este estímulo (Moalic et al., 1993; Borgarelli et al., 2001). Neste sentido, foi sugerido que o hipotireoidismo poderia desempenhar um papel no desenvolvimento da CMD canina, no entanto, tal facto ainda não foi devidamente documentado (Tidholm, Häggström & Hansson, 2001b). No trabalho de Calvert et al. (1998) e num estudo referido por Tidholm et al. (2001a) é indicado que não exista uma relação aparente entre o estado cardíaco e o hipotireoidismo em Dobermanns, tendo, contudo, alguns estudos relatado uma maior prevalência de hipotireoidismo em cães com CMD, particularmente nesta raça (Borgarelli et al., 2001). Noutros trabalhos (Tidholm et al., 2001b) não são observadas diferenças significativas entre os níveis da hormona estimuladora da tiróide e de tiroxina total entre cães normais, cães com CMD assintomática e cães com CMD sintomática. Já Phillips e Harkin (2003) referem a presença de hipotireoidismo primário em dois Grand Danois com CMD. Estes autores (Phillips & Harkin 2003) apontam que o hipotireoidismo pode desencadear a IC nesta raça, podendo esta insuficiência ser total ou parcialmente reversível com terapia hormonal. Phillips e Harkin (2003) sugerem, deste modo, que o hipotireoidismo deva ser avaliado em todos os Grand Danois que se apresentem com insuficiência sistólica.

Atendendo ao facto das concentrações séricas destas hormonas se encontrarem frequentemente diminuídas em cães pela presença de doenças concomitantes, tais como a ICC, originando a “síndrome do eutiroideo doente”, e devido às concentrações de T3 biologicamente activa não reflectirem com eficácia o estado hormonal da tiróide no cão, a importância em determinar as concentrações séricas das hormonas tiroideias é considerada limitada nesta espécie (Borgarelli et al., 2001).

Quanto ao metabolismo da glicose, foi observado por Nikolaidis et al. (2004) que com a progressão da disfunção ventricular esquerda no decorrer da CMD grave se encontra um desenvolvimento de resistência à insulina tanto miocárdica como a nível corporal. Estes dados apontam que a CMD grave corresponda a um estado no qual se verifique resistência à insulina, o que poderá ter consequências energéticas visto que, à medida que a IC vai progredindo, a dependência miocárdica da oxidação da glicose aumenta, culminando com uma depleção da adenosina tri-fosfato (ATP) miocárdico (Nikolaidis et al., 2004).

## **2.4 - Alterações imunológicas e doenças infecciosas**

O desenvolvimento da CMD também pode ser atribuído a processos imunológicos uma vez que foram detectados anti-corpos auto-ímmunes (ACAI) contra receptores cardíacos beta adrenérgicos (Limas, 1996), anti-mitocôndriais (Klein, Maisch, Kochsiek & Berg, 1984), anti-transportador ADP/ATP mitocondrial (Schulze, Becker, Schauer & Schultheiss, 1990) e contra as cadeias pesadas, alfa e beta, de miosina (Caforio et al., 1992), tanto em homens como em animais de experimentação. Estes ACAI não são exclusivos da CMD, pois são

também detectados noutras enfermidades cardíacas como a miocardite, a cardiomiopatia hipertrófica e a doença cardíaca hipertensiva (Schulze et al., 1990; Tidholm et al., 2001a). Associado a estes processos ainda é aceite que a miocardite aguda possa progredir para um estado de hipocinese miocárdica, sendo descrito como possível responsável pelo desencadeamento desta patogénese a resposta inflamatória originada pela reacção a agentes infecciosos como vírus, bactérias e protozoários (Tidholm et al., 2001a). É sugerido que a evolução para uma hipocinese miocárdica consequente a uma infecção viral seja predominantemente de natureza auto-imune resultando tanto de partilha antigénica com o hospedeiro como da mímica molecular por parte do vírus (Tidholm et al., 2001a). Maisch, Richter, Sandmöller, Portig e Pankuweit (2005) referem evidências circunstanciais no envolvimento da miocardite viral na etiologia da CMDH. Estes autores denunciam a presença comum de material genético viral no miocárdio de pacientes com CMDH constituindo este achado uma prova evidencial para esta intervenção. Pankuweit et al. (2009) afirmam que os agentes infecciosos mais frequentemente associados à CMD inflamatória humana vão desde vírus, como enterovírus e adenovírus, a bactérias, como a *Borrelia burgdorferi* ou a *Chlamydia Pneumoniae*, a protozoários ou mesmo fungos. Estudos realizados em cães demonstraram que a miocardite pode ser induzida pelo parvovírus (Vollmar, Fox, Meurs & Liu, 2003), podendo esta apresentar-se associada a cardiomegalia e ICC.

De acordo com Maisch et al. (2005), a CMDH partilha factores de risco genéticos com outras doenças de etiologia presumivelmente auto-imune, e, assim, a mesma combinação de genes associada a factores de risco ambientais pode levar a várias doenças AI incluindo a CMDH. Caforio, Vinci e Iliceto (2008) afirmam que auto-anti-corpos IgG específicos cardíacos, que se demonstraram específicos da miocardite e da CMDH, podem ser usados como biomarcadores para identificar pacientes afectados na ausência de uma infecção activa do miocárdio. Os mesmos autores (Caforio et al., 2008) relatam que a miocardite/CMD auto-imune pode ser provocada em modelos animais por infecção viral, por imunização com antigénios (AG) específicos cardíacos, ou desenvolver-se de forma espontânea em linhagens de animais predispostos geneticamente. Warman, Pearson, Barret e Shelton (2008) referem um caso de polimiosite, uma doença de etiologia imunomediada, num Golden Retriever no qual se evidenciou dilatação do átrio esquerdo (AE) e presença de miocardite com infiltrados inflamatórios e fibrose. Estes autores (Warman et al., 2008) mencionam que este estado se encontra frequentemente associada a miocardite no humano, mas que esta nunca antes havia sido relatada no cão.

Outros estudos descrevem a presença de anti-corpos (AC) anti-mitocôndria numa colónia de Cocker Spaniels Ingleses com CMD, observando também uma relação entre a CMD e níveis reduzidos de IgA e do componente C4 do sistema complemento, que são considerados marcadores de doença imunológica em Humanos (O'Grady & O'Sullivan, 2004). Um outro

estudo, realizado por Buse et al. (2008), são identificados vários AG específicos de ACAI envolvidos na CMD em cães, sendo que estes AG são elementos importantes no funcionamento contráctil do cardiomiócito e no metabolismo energético. Buse et al. (2008) citam trabalhos de outros autores nos quais é referido que a eliminação de AC cardíacos específicos leva a melhorias mensuráveis no funcionamento cardíaco de pacientes com CMDH, e que o envolvimento destes AC na patogénese da CMD pode ser demonstrado por transferência em modelos experimentais ou em cardiomiócito isolados em cultura de células. Estes factos levam-nos a assumir a CMD como podendo ter origem auto-imune ou a existir uma envolvimento das alterações imunológicas na sua patofisiologia, de modo que se podem verificar estes achados juntamente com a presença da doença.

## **2.5 - Drogas e tóxicos**

As cardiomiopatias podem ser induzidas por drogas ou tóxicos verificando-se cardiotoxicidade causada por doxorrubicina e por outros agentes antineoplásicos, por etanol, cobalto, chumbo, catecolaminas, histamina, metilxantinas, vitamina D (Tidholm et al., 2001a; Tidholm & Jönsson, 2005), cocaína, fármacos anestésicos, ionóforos, e também por algumas plantas tóxicas, como a dedaleira, a alfarroba preta, o botão de ouro, o lírio do vale e o gossipol (Ware, 2006a). De entre as alterações causadas por estes agentes encontra-se a vacuolização e a necrose dos miócitos, devido à doxorrubicina, e infiltração lipídica na cardiotoxicidade induzida por etanol (Tidholm et al., 2001a).

## **2.6 - Ritmo cardíaco**

O funcionamento sistólico do ventrículo esquerdo pode ser profundamente influenciado pelo ritmo cardíaco (Tidholm et al., 2001a). As cardiomiopatias arritmogénicas são devidas à disfunção ventricular causadas por uma taquicardia crónica ou prolongada, apresentando-se com o quadro clínico de uma ICC, que pode ser reversível totalmente após ser restaurado o ritmo sinusal (Bounhoure, Boveda & Albenque, 2006). Esta afirmação é comprovada por vários estudos experimentais em cães revelando que uma taquicardia induzida a mais de 200 batimentos por minuto (bpm) pode originar ICC, dilatação das câmaras cardíacas e hipocinese miocárdica reversível (Tidholm et al., 2001a). Zupan, Rakovec, Budihna, Braceli e Kozelj (1996) demonstraram no seu trabalho que a manutenção crónica de taquicardia supraventricular e de taquicardia ventricular pode resultar em disfunção ventricular em pouco tempo mesmo quando as frequências cardíacas não são muito elevadas. Já outros autores, referidos por Foster et al. (2006), afirmam que a taquicardia sustentada, clínica ou experimentalmente, pode resultar em CMD. O mesmo é afirmado por Araújo e Ducla-Soares (2002) no seu trabalho referente a este tipo de CMD em humanos. Também é assumido por Broschk e Distl (2005) que a fibrilhação atrial (FA) em várias raças esteja envolvida na CMD

como sendo a causa ou uma consequência desta, assim como, do mesmo modo, o estudo de Baumwart et al. (2005), em Boxers, determinou que a cardiomiopatia e a disfunção ventricular esquerda é frequentemente acompanhada de arritmias de origem supraventricular ou ventricular, não determinando, contudo, se estas alterações eléctricas precedem, ou não, a referida disfunção. Apesar disto, o estudo de Foster et al. (2006) alerta para o facto da natureza incessante das arritmias em cães poder originar disfunção miocárdica grave, que poderá mimetizar a CMD.

Todos os tipos de taquicardia crónica podem induzir IC, sendo que o desenvolvimento da cardiomiopatia depende mais da frequência cardíaca e da duração da arritmia do que propriamente do seu tipo (Bounhoure et al., 2006).

Os mecanismos patofisiológicos envolvidos na IC induzida pela taquicardia incluem aumento do consumo de oxigénio, aumento da distância miócitos/capilares, perda, alongamento e hipertrofia dos miócitos, produção diminuída de AMP cíclico com alterações do maneoio do cálcio, alterações das concentrações ventriculares esquerda de noradrenalina e de ATPase de cálcio miofibrilar/sarcoplasmático (Tidholm et al., 2001a)

## **2.7 - Alterações bioquímicas**

São consideradas várias alterações bioquímicas associadas à génese da CMD, como a produção inadequada de ATP mitocondrial, redução dos níveis de mioglobina, redução do cálcio citosólico devido a desordens no AMP cíclico ou a alterações nos canais de cálcio (Tidholm et al., 2001a).

## **3. Prevalência**

A prevalência real da CMD é difícil de precisar, pois um dos primeiros sintomas desta doença pode ser a morte súbita, o que, a menos que seja feita necrópsia, pode minimizar a sua expressão, sendo apresentados vários valores diferentes consoante o autor e a região geográfica.

Num estudo realizado em Itália, referido por Tidholm et al. (2001a) e por O'Grady e O'Sullivan (2004), é relatada uma prevalência de CMD de 1.1% em 7148 cães, enquanto que o registo da base de dados médico-veterinários da Universidade de Purdue, com um total de 342 152 cães, aponta uma prevalência de 0,5% (Tidholm et al., 2001a). Já Kittleson (1998b) assinala valores referentes aos casos documentados entre 1986 e 1996, e pertencentes à base de dados veterinários da Universidade da Califórnia, revelando uma prevalência de 0.35% de cães com CMD.

Esta doença manifesta-se essencialmente em cães de raças grandes a gigantes, embora também possa ser encontrado em raças médias, como a Dálmata e a Cocker Spaniel Inglês e Americano (Kittleson, 1998b; O'Grady & O'Sullivan, 2004; Meurs, 2005; Martin, Stafford

Johnson & Celona, 2009), sendo a sua ocorrência em raças miniatura raramente documentada (O'Grady & O'Sullivan, 2004; Martin et al., 2009) (Tabela 2).

Tabela 2 – Raças de cães mais afectadas pela cardiomiopatia dilatada (Adaptado de Sisson et al., 1999 e de Martin et al., 2009)

<b>Raças mais afectadas</b>	
Dobermann	Boxer
Irish Wolfhound	Grand Danois
Scottish Deerhound	Terra Nova
Cocker Spaniel	Cão de Água Português
São Bernardo	Pastor Alemão
Labrador Retriever	Bobtail
Golden Retriever	Dálmata

Há a acrescentar à lista a presença desta doença em cães Serra da Estrela (Luís & Carvalho, 1998), tratando-se de uma raça autóctone importante a nível nacional.

A CMD desenvolve-se maioritariamente em canídeos com um peso superior a 15kg encontrando-se com menos frequência associada a pesos inferiores (Ware, 2006a; Martin et al., 2009). Os animais afectados pertencem geralmente a raças puras sendo mais raro que se desenvolva nos de raça indeterminada (Kittleson, 1998b). As raças mais afectadas diferem um pouco entre as diversas publicações existentes, o que representa a maior ou menor preferência de cada raça de país para país (Martin et al., 2009).

A maioria dos estudos sugere que exista uma predisposição para o género masculino na CMD canina. No estudo recente de Martin et al. (2009) é referida uma relação de 2.7 para 1 de machos afectados relativamente a fêmeas na generalidade das raças documentadas, encontrando-se, contudo, uma relação entre os sexos diferente a esta, consoante as raças. Assim, estes autores (Martin et al., 2009) observaram uma relação macho-fêmea de 6 para 1 em Grand Danois e Pastores Alemães, e de 5 para 1 em Dobermanns e São Bernardos.

Tanto Martin et al. (2009) como Calvert, Pickus, Jacobs e Brown (1997b), estes últimos num estudo incidente especificamente em Dobermanns, referem 83% dos animais atingidos como sendo machos. No entanto, O'Grady e Horne (1998), num trabalho também incidente em Dobermanns, apresentam 78% dos machos e 50% das fêmeas inseridas no seu estudo como afectados, o que, neste caso, leva a que apenas 60% do total de canídeos atingidos fossem machos. O trabalho de Meurs et al. (2001b), relativo a Grand Danois, apresenta 16 machos afectados num total de 17 indivíduos, sugerindo valores que são próximos dos relatados por Martin et al. (2009) onde aproximadamente 90% dos animais desta raça atingidos eram machos. Também Moneva-Jordan, Fuentes, Corcoran, French e Dukes-McEwan (2007) encontraram uma prevalência de CMD superior em machos no seu trabalho sobre Cocker Spaniels Ingleses, confirmando, aliás, os resultados obtidos por Martin et al.

(2009) para esta raça de aproximadamente três machos com CMD por cada fêmea afectada. Tanto o estudo de Freeman et al. (1996) como o de Martin et al. (2009) expõem todos os Dálmatas afectados com CMD como machos. Dambach et al. (1999) e Sleeper et al. (2002), nas suas investigações referentes a Cães de Água Portugueses, apresentaram incidências diferentes a estas últimas, que eram maioritariamente sobre machos, não encontrando uma predisposição por género, descrevendo, assim, uma relação de um para um entre machos e fêmeas afectados. Resultados semelhantes foram obtidos por Tidholm e Jonsson (1996) em cães Terra Nova, e por Brownlie e Cobb (1999) em Irish Wolfhounds, onde também não foram documentadas prevalências diferentes entre os dois géneros. De acordo com a base de dados médico-veterinária da Universidade de Purdue apenas se declara uma maior prevalência desta doença em fêmeas Springer Spaniel (Sisson et al., 1999).

Relativamente à idade em que esta doença se costuma manifestar existe uma variação média entre os 6 e os 8 anos (Oyama, 2008; Martin et al., 2009). Porém estas idades também sofrem alterações consoante as raças, e em alguns casos consoante os géneros, não sendo incomum diagnosticar-se CMD em animais muito novos ou com idades já mais avançadas.

Os estudos de Clavert et al. (1997a), de Meurs et al. (2007) e de Martin et al. (2009) documentam a manifestação de CMD em Dobermanns indicando uma idade média para esta próxima de 7,6 anos. No entanto, Clavert et al. (1997a) observam que a idade média de manifestação da CMD em fêmeas desta raça se apresenta um pouco mais elevada do que a idade média de manifestação em machos, tendo documentado, no seu estudo, uma idade média para a manifestação aos 8,6 anos em fêmeas, enquanto que em machos se verificava aos 7,3 anos. Apesar destes valores, é referido que os animais desta raça possam manifestar a CMD clinicamente entre os dois e os 15 anos de idade, sugerindo O'Grady e O'Sullivan (2004), no seu trabalho, que, em cerca de 25% dos canídeos com mais de 10 anos, isso possa acontecer.

Trabalhos realizados noutras raças, como em Grand Danois (Meurs et al., 2001b; Martin et al., 2009), em Irish Wolfhounds (Brownlie & Cobb, 1999; Martin et al., 2009) e em Dálmatas (Freeman et al., 1996), encontram idades médias para a manifestação clínica da doença próxima dos 5 anos, dos 6,5 anos e dos 6,8 anos, respectivamente. Wiersma et al. (2007) citam um estudo que identifica a idade aproximada para o início dos sinais clínicos em cães Terra Nova como sendo aos oito anos, afirmando também que, em geral, a morte nestes animais se proporciona por esta doença cerca dos nove anos. Já para a raça Boxer, Martin et al. (2009) encontraram dois picos nas idades de apresentação aos seis e aos nove anos de idade.

O Cão de Água Português, por seu lado, tem uma particularidade rácica quanto à manifestação desta doença, pois esta desenvolve-se muito cedo na vida dos animais

(Sleeper et al., 2002), tendo uma progressão rápida e acabando por ser fatal em pouco tempo devido a complicações originadas pela ICC que se instala (Morais & Schwartz, 2005) ou devido a morte súbita (Alroy et al., 2000). Estes canídeos geralmente morrem devido à CMD entre o primeiro e o oitavo mês de vida (Dambach et al., 1999) atribuindo-se a esta precocidade de manifestação da CMD o termo CDM juvenil (CMDJ) (Sleeper et al., 2002). Vollmar et al. (2003) descrevem o desenvolvimento de CMDJ também em Dobermanns, verificando a ocorrência desta enfermidade em sete crias de duas ninhadas diferentes. Broschke e Distl (2005), mais recentemente, já referem a ocorrência da CMDJ em ambas as raças.

#### **4. Patofisiologia e estadiamento**

A IC ocorre quando uma anomalia do funcionamento cardíaco faz com que o coração deixe de bombear sangue dentro dos níveis requeridos pelos tecidos ou quando este apenas o consegue fazer sob elevadas pressões de enchimento. Esta incapacidade do coração em bombear quantidades suficientes de sangue de modo a suprir as necessidades dos tecidos corporais pode ser devido a enchimento insuficiente ou deficiente e/ou a comprometimento da contração e esvaziamento. Os mecanismos compensatórios aumentam então o volume sanguíneo e as pressões de enchimento, o ritmo cardíaco e a massa muscular cardíaca de modo a manter o funcionamento bombeante do coração e a redistribuição do fluxo sanguíneo. Eventualmente, contudo, e apesar destes mecanismos compensatórios, a capacidade contrátil e de relaxamento do coração acaba por diminuir progressivamente o que leva a uma deterioração da IC. (Bulmer & Sisson, 2005, p.948, tradução livre)

Caracteristicamente a CDM apresenta-se com uma dilatação ventricular associada a disfunção sistólica e, eventualmente, diastólica desenvolvendo ICC (Borgarelli et al., 2001). Esta progressiva dilatação das câmaras cardíacas determina uma degradação da função sistólica e do débito cardíaco, acreditando-se também que uma perda da elasticidade diastólica possa contribuir para um incremento da pressão diastólica final, congestão venosa e, por conseguinte, ICC (Ware, 2006a). Neste sentido, verifica-se na CMD uma diminuição da contractilidade miocárdica resultante de uma diminuição do encurtamento das fibras miocárdicas para uma pré-carga e pós-carga constante (Kittleson, 1998a). Esta diminuição do encurtamento das fibras miocárdicas resulta também num maior volume sistólico e diastólico final, não havendo uma ejeção de grande parte do sangue contido na câmara cardíaca devido ao músculo cardíaco estar enfraquecido (Kittleson, 1998a). Como resultado destas alterações, ocorre uma diminuição do volume de ejeção que contribui, por conseguinte, para uma pressão arterial sistémica inferior (Kittleson, 1998a), que desencadeará o processo patofisiológico desta doença induzindo alterações neuro-hormonais compensatórias (Ware, Lund, Subieta & Schmid, 1990).

Tratando-se a CMD de uma doença progressiva, esta encontra-se descrita como tendo três fases diferentes (O'Grady & O'Sullivan, 2004), apresentando, porém, um ritmo de progressão variável (Borgarelli et al., 2001) e acabando por ser inevitavelmente fatal, a menos que se consiga reverter a eventual etiologia subjacente (O'Grady & O'Sullivan, 2004). As três frases descritivas na CMD são diferenciadas de acordo com a presença de alterações cardíacas e com a manifestação da sintomatologia. A primeira fase da CMD inclui sobretudo animais geneticamente predispostos a esta doença e é caracterizada por um coração normal a nível morfológico e electrocardiográfico não havendo qualquer sinal de doença cardíaca (Oyama, Sisson & Solter, 2007b). Por sua vez, na fase seguinte já começam a ser evidentes alterações morfológicas e eléctricas, mas, no entanto, continuam a não ser observados sintomas associados. Esta fase é descrita como a fase oculta da CMD (O'Grady & O'Sullivan, 2004; O'Sullivan, O'Grady & Minors, 2007a; Oyama et al., 2007b). Por fim, a última fase, a fase sintomática da doença, é caracterizada pela presença de sintomatologia clínica de IC, normalmente de expressão súbita (O'Grady & O'Sullivan, 2004; Oyama et al., 2007b; O'Sullivan et al., 2007a).

Durante a fase oculta da CMD vários mecanismos compensatórios agem em conjunto de modo a manter o débito cardíaco e a prevenir a ICC (Borgarelli et al., 2001). Estes mecanismos operam sob a influência neuro-hormonal e endócrina como o SRAA, endotelinas, catecolaminas e vasopressina de modo a compensar os desequilíbrios hemodinâmicos originados pelo coração em falência (Nicholls et al., 1996). Um dos mecanismos compensatórios na CMD é o desenvolvimento de hipertrofia excêntrica do miocárdio, resultante no aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo, que tenta, deste modo, manter o volume de ejeção (Kittleson, 1998a).

À medida que a IC se desenvolve, estes sistemas compensatórios vão-se tornando mais expressivos (Koch, Pedersen, Jensen, Flagstad & Poulsen, 1995), sendo o sistema nervoso simpático (SNS) activado com maior prontidão (Strickland, 2008). Nos períodos de maior deterioração clínica estes mecanismos são activados com mais intensidade (Koch et al., 1995). Para além de todos os seus efeitos, estes mediadores ainda inter-actúan, incrementando, por este processo, ainda mais a sua acção global (Ware et al., 1990).

No caso da CMD, por se tratar de uma doença insidiosa, a disfunção miocárdica a que se assiste é progressiva, permitindo, assim, que estes mecanismos acabem por ser totalmente activados (Strickland, 2008). De facto, verifica-se a activação de alguns destes mecanismos ainda numa fase pré-clínica da doença, o que poderá permitir a estes animais manterem-se assintomáticos mesmo na presença de uma disfunção sistólica considerável do ventrículo esquerdo (Tidholm, Häggström & Hansson, 2005).

No entanto, estes mecanismos, que deveriam promover uma adaptação benéfica à ICC, são contraproducentes a partir de certo limiar, levando à acumulação de fluidos e aumento da resistência vascular periférica, que, por sua vez, sobrecarrega a longo prazo o coração



insuficiente (Travill et al., 1992). Felizmente a acção destes sistemas vasoconstritores e retentores de volume é contrabalançada por factores vasodilatadores, diuréticos e natriuréticos, como os péptidos natriuréticos e a adenosina (Nicholls et al., 1996; Funaya et al., 1997).

Para além destes resultados, os mediadores envolvidos no controlo do sistema cardiovascular durante a IC têm efeitos sobre a remodelação do músculo cardíaco (Borgarelli et al., 2001).

#### **4.1 – Aumento da actividade simpática**

Níveis elevados de actividade simpática são considerados prejudiciais, em especial em pacientes com disfunção ventricular esquerda (Wasmund et al., 2003). De facto, a ICC acompanha-se de níveis elevados de catecolaminas circulantes, em particular de noradrenalina (Morais & Schwartz, 2005). Este efeito verifica-se no sentido em que o comprometimento do funcionamento ventricular esquerdo desencadeia a ocorrência de hipotensão que, por sua vez, estimula os barorreceptores e a activação do SNS (Morais & Schwartz, 2005). Assim, com o início da estimulação simpática, verificam-se efeitos benéficos circulatórios imediatos, como o aumento da contractilidade (efeito inotrópico positivo), da frequência cardíaca (efeito cronotrópico positivo), da perfusão tecidual (através de vasoconstrição e do aumento da pressão arterial) e secundariamente do retorno venoso (Ware et al., 1990; Strickland, 2008). Ocorre ainda estimulação da libertação de renina a nível renal, no sentido de tentar manter a perfusão dos órgãos vitais (Ware et al., 1990).

Contudo, estes efeitos tornam-se deletérios com o passar do tempo, pois aumentam o stress miocárdico provocado pelo incremento da pós-carga e da necessidade de oxigénio pelo músculo cardíaco, contribuindo, em última instância, para o remodelamento cardíaco, para o dano celular, e elevando, em consequência, o potencial para o desenvolvimento de arritmias cardíacas (Ware, 2006c; Moraes & Schwartz, 2005). De acordo com o estudo, em humanos, de Wasmund et al. (2003) encontra-se um aumento da actividade do SNS quando se observa fibrilhação atrial ou uma responsividade ventricular irregular, comparativamente a indivíduos com ritmo sinusal e responsividade ventricular normal. Na verdade, a gravidade da disfunção ventricular esquerda e a mortalidade correlacionam-se directamente com a extensão do aumento da concentração plasmática de noradrenalina (Morais & Schwartz, 2005). Porém não se encontra claro se existe uma relação causal entre o aumento da noradrenalina circulante e o aumento da mortalidade, ou se o aumento das concentrações apenas reflectem a gravidade da ICC (Borgarelli et al., 2001).

A regulação normal do *feedback* do sistema hormonal e do sistema nervoso simpático depende do funcionamento dos barorreceptores arteriais e atriais (Ware, 2006c). Uma vez que esta capacidade de resposta se encontra atenuada na IC crónica ocorre uma manutenção da activação hormonal e simpática, e uma redução dos efeitos vagais inibitórios

(Ware, 2006c). De facto encontra-se bem aceite que a ICC em cães com CMD se trata de um estado clínico no qual se verifica activação neuro-hormonal e inactivação parassimpática generalizada (Minors & O'Grady, 1997; Borgarelli et al., 2001), ocorrendo esta perturbação do controlo neural cardíaco inicialmente no curso desta doença (Minors & O'Grady, 1997).

A diminuição da actividade parassimpática resulta na redução do seu controlo sobre o nodo sinoatrial, desencadeando, assim, uma maior frequência cardíaca, para uma determinada pressão arterial, e uma menor variabilidade no ritmo (Morais & Schwartz, 2005). Já o comprometimento do funcionamento dos barorreceptores contribui também, por um lado, para a retenção de água e sódio, pois durante o normal funcionamento destes receptores a sua acção levaria à inibição da libertação de vasopressina e à diminuição do estímulo adrenérgico, determinando, por outro lado, ainda a manutenção da circulação renal e da filtração glomerular (Morais & Schwartz, 2005).

Este incremento da actividade adrenérgica traduz-se num conjunto de efeitos adversos sobre a estrutura e função cardíaca incluindo uma diminuição da densidade de adrenoreceptores  $\beta_1$ , diminuição da responsividade  $\beta_1$  adrenérgica a agonistas endógenos e exógenos, efeitos tóxicos e tróficos sobre os cardiomiócitos, exacerbação de arritmias e comprometimento do funcionamento sistólico e diastólico (Borgarelli et al., 2001). Verifica-se, deste modo, uma regulação negativa sobre os adrenoreceptores  $\beta_1$  em pacientes com cardiomiopatia grave e correlacionando-se, tal facto, com a gravidade da doença cardíaca (Morais & Schwartz, 2005). Neste sentido, foi demonstrado que, cerca de 24 a 72 horas após o início do aumento da condução adrenérgica, os adrenoreceptores  $\beta_1$  cardíacos sofrem regulação negativa e que a resposta celular a catecolaminas declina rapidamente havendo uma dessensibilização, sendo cada vez mais difícil ao SNS contrabalançar o comprometimento da contractilidade (Borgarelli et al., 2001; Kittleson, 1998a; Strickland, 2008). A dessensibilização dos adrenoreceptores  $\beta_1$  cardíacos ocorre como resultado de duas alterações diferentes na sua sinalização, quer dando lugar a uma diminuição do número de receptores, quer a um comprometimento da função dos receptores remanescentes (Borgarelli et al., 2001), não sendo, contudo, esta redução do número de receptores  $\beta_1$  acompanhada pelos outros receptores,  $\alpha$  e  $\beta_2$ , que, conseqüentemente, aumentam em proporção (Elliott & Marr, 2001).

Adicionalmente à sintomatologia, a causa da IC também pode influenciar o grau de activação simpática. Borgarelli et al. (2001) registam que a concentração média de noradrenalina nos cães com CMD se encontra num nível mais elevado que nos com insuficiência mitral devido a DDVC, o que pode indicar que se deva observar uma descompensação e uma activação neuro-hormonal mais grave nos pacientes com CMD. Para além disto, também se verifica uma resposta diferente dos receptores nas duas doenças, observando-se uma regulação negativa marcada dos adrenoreceptores  $\beta_1$  cardíacos na CMD e não dos  $\beta_2$ , enquanto que na DDVC e na cardiomiopatia isquémica

ambos os subtipos de receptores são regulados negativamente (Morais & Schwartz, 2005). Possivelmente esta diferença na regulação negativa dos receptores beta<sub>1</sub> em relação aos beta<sub>2</sub> ocorre em resposta à sua diferente inervação, pois os beta<sub>1</sub> são inervados directamente e, deste modo, são expostos a uma maior libertação de noradrenalina, enquanto que, por sua vez, os receptores beta<sub>2</sub> não o são (Morais & Schwartz, 2005).

A CMD é uma enfermidade que se faz acompanhar desde o início por uma forte estimulação adrenérgica que, por seu turno, implica o desenvolvimento de consequências nefastas e contribuindo, assim, para a progressão da doença (Tidholm et al., 2005).

#### **4.2 – O sistema renina-angiotensina-aldosterona**

É largamente aceite que a ICC está associada a um aumento da actividade do SRAA tanto em cães como em humanos (Borgarelli et al., 2001). Tal facto foi demonstrado em cães com CMD, correlacionando-se tais aumentos com a gravidade clínica da doença (Koch et al., 1995). Este sistema neuro-hormonal compensatório complexo é accionado quando o débito cardíaco se encontra reduzido (Strickland, 2008), funcionando no sentido de contrabalançar a ICC e actuando de modo a manter a pressão arterial e a perfusão tecidual normal, expandido o volume plasmático (por retenção de água e sódio), aumentando a vasoconstrição arteriolar (que leva ao aumento da pós-carga) e estimulando a sede (Koch et al., 1995; Borgarelli et al., 2001), sendo activado logo nas fases iniciais da ICC secundária à CMD (Koch et al., 1995).

A libertação de renina pelo aparelho justaglomerular do rim é promovida pela baixa pressão de perfusão renal originada pela diminuição do débito cardíaco presente na CMD, pela consequente redução da cedência de sódio e cloro à mácula densa do túbulo (Ware, 2006c; Kittleson, 1998a) e pela estimulação beta adrenérgica (Morais & Schwartz, 2005; Kittleson, 1998a; Strickland, 2008). Enquanto se verificar um débito cardíaco reduzido, a renina continuará sempre a ser produzida numa tentativa de contrabalançar a diminuição da pressão sistémica (Kittleson, 1998a). Esta facilita a conversão do péptido precursor de angiotensinogénio em angiotensina I (AI), sendo depois esta forma inactiva convertida pela enzima conversora da angiotensina (ECA) em AII, que constitui a forma activa, podendo, no entanto, outras vias também levar à produção de AII (Ware, 2006c).

A nível geral, os efeitos da AII são altamente influentes e potentes incluindo vasoconstrição, libertação de aldosterona pelo córtex adrenal (Ware, 2006c; Morais & Schwartz, 2005; Kittleson, 1998a), aumento da sensação de sede, do apetite por sal, auxílio no incremento da libertação de noradrenalina neuronal e no bloqueio da sua recaptação, e, por fim, estimulação da libertação da hormona antidiurética, a vasopressina (Ware, 2006c; Morais & Schwartz, 2005; Strickland, 2008). O conjunto de efeitos originados pela AII contribuem inicialmente para regularizar a pressão arterial em níveis considerados normais, mas a

perpetuação destes efeitos leva a um ciclo vicioso, que culmina com o aumento da disfunção ventricular (Morais & Schwartz, 2005).

O papel da aldosterona, por sua vez, prende-se com a reabsorção de sódio e cloro, bem como com a excreção de potássio, hidrogénio e magnésio, a nível renal, o que acarreta a concomitante reabsorção de água e aumento do volume vascular (Ware, 2006c; Moraes & Schwartz, 2005). Esta hormona contribui também para a disfunção dos barorreceptores (Morais & Schwartz, 2005) e é apontada como sendo promotora de fibrose do miocárdio e do músculo liso vascular (Strickland, 2008).

O SRAA pode ser dividido em SRAA sistémico ou renal e no SRAA tecidual (Mizuno et al., 2001; Strickland, 2008). Comprovando isto, existem vários estudos que demonstraram a presença de um aumento de actividade tecidual miocárdica do SRAA precocemente no curso da IC, induzida de forma experimental, desempenhando este sistema um importante papel na progressão da mesma (Foult, Tavolaro, Antony & Nitenberg, 1989; Hirsch, Talsness, Schunkert, Paul & Dzau, 1991).

Acredita-se que a tensão exercida sob o miocárdio active a síntese da AII e de outros componentes SRAA (Malhotra, Sadoshima, Brosius & Izumo, 1999). Para além disto, admite-se ainda que esta provoque um aumento da expressão dos genes dos receptores de AII associada à hipertrofia e fibrose dos miócitos, como foi relatada em humanos com CMD (Ohtani et al., 1997).

Deste modo, é indicado que exista actividade ECA localmente, e que esta actue parácrina ou autocrinamente no sentido de estimular a produção de aldosterona, causando a conversão de AI em AII (Mizuno et al., 2001). Assim, dados humanos sugerem que a aldosterona seja produzida no ventrículo esquerdo de pacientes com função sistólica comprometida em resposta ao aumento da tensão e estiramento da parede ventricular (Mizuno et al., 2001; Mizuno et al., 2001). Devido a esta produção a concentração cardíaca desta hormona pode ultrapassar largamente a presente em circulação e não representando, assim, a sua concentração em circulação a magnitude da activação tecidual, funcionando este sistema a este nível essencialmente de um modo autócrino ou parácrino (Mizuno et al., 2001).

A nível local o aumento da actividade do SRAA pode desencadear modificações nos miócitos, assim como na arquitectura miocárdica, principalmente através da acção da AII e da aldosterona, induzindo hipertrofia e necrose dos miócitos (Tan, Jali, Pick, Janicki & Weber, 1991; Mizuno et al., 2001). Adicionalmente, a acção destas moléculas leva também à fibrose, sendo esta mediada pelo aumento da síntese de colagénio e podendo estas alterações, no seu conjunto, provocar, eventualmente, disfunção sistólica e diastólica (Wilke, Funck, Rupp & Brilla, 1996).

Estes efeitos desenvolvem-se através da acção estimuladora da AII sobre factores de crescimento, na redução da síntese de óxido nítrico e no aumento da inactivação de

bradicininas pela ECA (Morais & Schwartz, 2005). Para além disto, a própria All estimula o crescimento de células musculares lisas o que desencadeia hiperplasia celular, hipertrofia e apoptose (Morais & Schwartz, 2005). Esta hormona, quando aumentada, é igualmente apontada como estando associada ao stress oxidativo, à secreção de endotelinas, à activação de plasminogénio, à produção de factor de necrose tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), à hipertrofia de fibroblastos e ao aumento da produção de colagénio com o resultado final de fibrose muscular e vascular (Morais & Schwartz, 2005). Deste modo, acredita-se que a All desempenhe um papel chave no desenvolvimento da hipertrofia patológica a que se assiste, exercendo um efeito citotóxico no miocárdio, que desencadeia necrose celular, e contribuindo para a perda miocárdica, que irá perpetuar a disfunção ventricular (Morais & Schwartz, 2005).

Koch et al. (1995) observaram a presença de aumentos na actividade de renina e na concentração de aldosterona plasmática em animais com CMD sintomática comparativamente aos animais assintomáticos e livres da doença. Contudo, a ausência de activação do SRAA a nível sistémico não significa que não ocorra uma activação deste localmente, isto é, sistema renina angiotensina miocárdico (Borgarelli et al., 2001), podendo este encontrar-se activo mesmo na fase assintomática.

#### **4.3 – Péptidos natriuréticos**

Vários investigadores demonstraram a existência de uma família de péptidos natriuréticos relacionados estruturalmente, sendo constituída pelo PAN, pelo péptido cerebral natriurético (PCN) e pelo péptido natriurético tipo C (PNtC) (Schober, 2005). Estes péptidos são considerados hormonas contra-regulatórias da homeostasia sanguínea e do remodelamento cardíaco através da sua participação no controlo integrado da função renal e cardiovascular (Morais & Schwartz, 2005). De um modo geral, estes agentes promovem a natriurese, a diurese, a vasodilatação periférica, a inibição do SRAA (Morais & Schwartz, 2005), do SNS, da libertação de vasopressina, previnem a fibrose miocárdica e modulam o crescimento celular e a hipertrofia cardíaca (Schober, 2005; Strickland, 2008). Portanto, a intervenção destes péptidos no desenvolvimento da ICC secundária à CMD prende-se com estes efeitos supressivos, ajudando a manter a doença compensada nas suas fases mais precoces, evitando, conseqüentemente, a sintomatologia clínica de IC, sendo que à medida que a função ventricular se deteriora estes deixam de conseguir suportar estas acções levando ao surgimento da ICC e respectivos sintomas (Koch et al., 1995).

O PAN é um péptido com 28 AA que é secretado pelos cardiomiócitos de ambos os átrios cardíacos em resposta ao estiramento (Kittleson, 1998a; Chen & Burnett, 1999; Thibault, Amiri & Garcia 1999; Oyama et al., 2007b; Boswood et al., 2008), ao aumento de pressão do átrio (Morais & Schwartz, 2005; Oyama et al., 2007b; Boswood et al., 2008), ao estímulo adrenérgico, das endotelinas (Thibault et al., 1999) e à regulação das hormonas tiroideias

(Kohno et al., 1987). Este péptido possui acção natriurética, vasodilatadora arterial e venosa, diurética (Chen & Burnett, 1999; Morais & Schwartz, 2005) e inibidora da renina (Chen & Burnett, 1999) e da vasopressina (Clark et al., 1991). Além disto, reduz os efeitos vasoconstritores do SNS (Morais & Schwartz, 2005), apresenta actividade anti-mitogénica, lusitrópica positiva (Chen & Burnett, 1999) e aumenta a permeabilidade vascular, contribuindo para a redistribuição do plasma para o espaço extracelular (Schober, 2005).

O PCN é um péptido constituído por 32 AA que, tal como PAN, também se encontra no coração com actividades estruturais e biológicas semelhantes a este (Borgarelli et al., 2001), mas sendo armazenado essencialmente no miocárdio ventricular (Chen & Burnett, 1999; Morais & Schwartz, 2005; Boswood et al., 2008). É sugerido que a sua produção nos humanos seja estimulada, essencialmente, pelo aumento da tensão e estiramento da parede dos ventrículos dilatados, e que a disfunção sistólica e diastólica sejam factores importantes na sua activação (Mizuno et al., 2001). A sua síntese nos cães deriva essencialmente do aumento do stress sobre a parede ventricular, podendo, todavia, as endotelinas circulantes e locais estimularem igualmente esta produção (MacDonald, Kittleson, Munro & Kass, 2003).

O outro péptido natriurético, o PNTc, é constituído por 22 AA, sendo encontrado nas células endoteliais de todo o sistema vascular (Chen & Burnett, 1999; Schober, 2005). Acredita-se que actue de um modo parácrino e, por conseguinte, esteja em primeira instância envolvido no controlo local da vasculatura com acções vasodilatadoras e antiproliferativas (Chen & Burnett, 1999; Schober, 2005). Contudo, o seu papel ainda não está bem definido (Borgarelli et al., 2001).

Estes péptidos diminuem a pré-carga cardíaca e suprimem a secreção de renina, de aldosterona e de vasopressina, mas, ao contrário, do PAN e do PCN, o PNTc não possui efeitos natriuréticos (Borgarelli et al., 2001).

A ICC é um estado patológico onde a activação dos péptidos natriuréticos está aumentada (Chen & Burnett, 1999), podendo estes ser importantes não só como marcadores de doença cardíaca mas também desempenhar uma importante função limitando a actividade do SRAA na descompensação precoce da ICC (Borgarelli et al., 2001). No entanto, apesar dos seus efeitos benéficos durante a ICC, a sua libertação é largamente ultrapassada pela libertação de agentes vasoconstritores e retentores de sódio e água (Morais & Schwartz, 2005).

#### **4.4 – Outros intervenientes**

A vasopressina é também um interveniente importante, sendo responsável por vasoconstrição e por um efeito inotrópico positivo sobre o miocárdio, podendo, contudo, estes efeitos contribuir para a hipertrofia ventricular e remodelamento cardíaco inapropriados (Tidholm et al., 2005). Este mediador encontra-se substancial e cronicamente elevado na IC, independentemente do facto da sobrecarga de volume e da redução na

osmolaridade, que se observa nos pacientes acometidos (Morais & Schwartz, 2005). Este facto deve-se a uma libertação não osmótica, ao comprometimento da inibição mediada pelos barorreceptores e ao aumento da AII (Morais & Schwartz, 2005), podendo a activação do SNS ser também apontada como responsável (Kittleson, 1998a). Esta hormona, libertada pela hipófise posterior, é responsável por vasoconstrição, reabsorção de líquido a nível renal (Ware, 2006c) e estímulo da sede, podendo contribuir para o desenvolvimento de hiponatremia de diluição (Kittleson, 1998a; Morais & Schwartz, 2005). Os efeitos desta hormona passam igualmente pela afecção da hemodinâmica e do remodelamento cardíaco através da potenciação dos efeitos da noradrenalina e da AII (Morais & Schwartz, 2005). Conquanto acredita-se que esta não desempenhe um papel fundamental neste remodelamento (Morais & Schwartz, 2005).

As endotelinas são o agente vasoconstritor mais potente que se conhece a actuar sobre as células musculares lisas vasculares (Morais & Schwartz, 2005). São produzidas nas células vasculares e actuam de modo parácrino, podendo, porém, também funcionar como hormona em circulação desenvolvendo efeitos hemodinâmicos sistémicos no decorrer da IC (Cowburn et al., 1998). Para além destes efeitos vasoactivos, estas possuem também propriedades inotrópicas, mitogénicas, estimuladoras da activação do SNS e do SRAA (Schober, 2005; Strickland, 2008), da hipertrofia muscular cardíaca e activadoras dos fibroblastos e dos mastócitos cardíacos, estando todos estes efeitos relacionados com o remodelamento cardíaco (Elliott & Marr, 2001; Murray, Gardner, Brower & Janicki, 2004) e vascular patológico (Elliott & Marr, 2001).

A indução da síntese de endotelinas é originada rapidamente em resposta a uma variedade de factores, desde estiramento pulsátil, hipoxia, AII, adrenalina, citocinas e factores de crescimento (Schober, 2005). A sua activação miocárdica e plasmática precede a activação do SRAA miocárdico e plasmático na ICC, porém, a AII proporciona posteriormente aumentos nas suas concentrações, que, por sua vez, vão desempenhar um papel importante na manutenção da pressão e circulação sanguínea durante a ICC (Morais & Schwartz, 2005).

O óxido nítrico é o regulador fisiológico mais importante do tónus basal dos vasos sanguíneos, sendo produzido virtualmente por todos os tipos de células que constituem o miocárdio, regulando o funcionamento cardíaco através de efeitos directos ou dependentes da vasculatura (Morais & Schwartz, 2005). Os efeitos através dos quais se processa tal regulamento passam pelo controlo do tónus dos vasos coronários, pela trombogenicidade e pelo suporte da angiogénese, num controlo mediado pelos efeitos vaso dependentes, e por várias acções incidentes na contractilidade cardiomiocitária, que constituem os efeitos directos do óxido nítrico (Morais & Schwartz, 2005).

Este agente desempenha um papel muito importante na manutenção da arquitectura cardíaca, prevenindo, deste modo, as alterações patológicas (Morais & Schwartz, 2005)

constantes na CMD. Adicionalmente a esta acção, o óxido nítrico parece possuir uma posição importante na compensação dos efeitos originados pelos agentes vasoconstritores na ICC (Morais & Schwartz, 2005; Schober, 2005). Todavia, durante a IC a libertação endotelial de óxido nítrico encontra-se comprometida, enquanto que a sua síntese miocárdica se encontra aumentada, o que leva a uma redução na vasodilatação, a um efeito inotrópico e cronotrópico negativo e a perda de cardiomiócitos (Schober, 2005). Para além disto, ocorre uma interferência na circulação coronária durante a CMD, que poderá ser, em parte, explicada pela deficiência em óxido nítrico e pela disfunção endotelial, que acompanha esta doença (Nikolaidis et al., 2005), observando-se, de facto, um comprometimento da resposta vasodilatadora endotélio-dependente sistémica, e especialmente coronária, no decorrer da CDM dependente ou independente do óxido nítrico ou de mecanismos por segundo mensageiro (Nikolaidis et al., 2005).

As citocinas são péptidos endógenos muito potentes, possuidores de acção parácrina e autócrina, sendo produzidas numa variedade de tipos celulares (Morais & Schwartz, 2005). Existem evidências que demonstram a sua intervenção na ICC, mostrando que são capazes de modular a função cardiovascular através de uma variedade de mecanismos, tais como a promoção do remodelamento ventricular esquerdo, da indução da disfunção sistólica, e da desagregação dos receptores beta adrenérgicos miocárdicos (Morais & Schwartz, 2005).

O aumento das citocinas na ICC encontra-se relacionado com a activação crónica do SNS, com o aumento da All, bem como da aldosterona, contribuindo também a sustentação da sobrecarga de fluidos a que se assiste para esta sobre expressão, tal como para a sobre expressão dos receptores de citocinas, desconhecendo-se, contudo, o principal estímulo que leva à sua activação na ICC (Morais & Schwartz, 2005). Durante a ICC a que se assiste na CMD pode ocorrer edema e isquémia das paredes intestinais favorecendo uma possível translocação de bactérias, que, por sua vez, podem libertar endotoxinas com a subsequente activação imunitária, funcionando, deste modo, o intestino como possível fonte de citocinas (Morais & Schwartz, 2005). De entre estas citocinas realça-se o FNT- $\alpha$ , a interleucina-1-alfa (IL-1-alfa), a interleucina-1-beta (IL-1-beta), a interleucina-6 (IL-6) e a interleucina-2 (IL-2) (Morais & Schwartz, 2005).

O FNT- $\alpha$  possui efeitos inotrópicos negativos, resultantes do seu efeito sobre o cálcio, acção estimulante do remodelamento cardíaco, da hipertrofia e da apoptose celular, bem como ainda se pode encontrar envolvido no edema pulmonar e na origem da cardiomiopatia (Morais & Schwartz, 2005).

Por seu lado, a IL-1-alfa parece ser capaz de modular a função cardíaca e de exercer um efeito anti-proliferativo potente sobre os fibroblastos miocárdicos, mas induzindo a hipertrofia cardiomiocitária (Morais & Schwartz, 2005) e, assim, envolvendo-se no remodelamento cardíaco. A IL-1-beta encontra-se aumentada na ICC diminuindo a contractilidade miocárdica e podendo levar ao desmantelamento dos receptores adrenérgicos beta, o que



constitui um dos principais mecanismos da progressão da IC (Morais & Schwartz, 2005). A IL-2 encontra-se elevada em pacientes humanos com CMD com aumento ventricular esquerdo e estando em níveis superiores naqueles que desenvolvem ICC (Morais & Schwartz, 2005). A IL-6, tal como a IL-1-alfa, também apresenta efeito promotor da hipertrofia cardiomiocitária, e, tal como o FNT- $\alpha$ , possui uma acção inotrópica negativa (Morais & Schwartz, 2005).

#### **4.5 – Evolução da cardiomiopatia dilatada**

Durante o desenvolvimento da CMD ocorre um efeito de stress sobre a parede cardíaca no final da diástole, que origina aumento no estiramento miocárdico forçando-o a crescer por hipertrofia excêntrica (Kittleson, 1998a). Esta alteração desenvolve-se num sentido compensatório direccionado para a normalização do débito cardíaco, da tensão da parede e da pressão de enchimento cardíaco (Strickland, 2008).

Assim, o coração no decurso da CMD sofre remodelamento, referindo-se este como sendo as mudanças de tamanho e forma sofridas pelo miocárdio, e ocorrendo em resposta a vários sinais mecânicos, bioquímicos e moleculares induzidos pela lesão ou agressão subjacente (Ware, 2006c). Este processo inclui hipertrofia celular miocárdica, apoptose de células cardíacas, formação de matriz intersticial e dissolução das pontes de colagénio que ligam as diferentes células. Esta dissolução resulta dos efeitos da colagenases miocárdicas ou das metaloproteínas da matriz, podendo levar à dilatação ou à distorção do ventrículo devido a um conseqüente desarranjo dos miócitos (Ware, 2006c). A remodelação ocorre através de um de dois diferentes processos, devido ao crescimento miocárdico, em resposta ao aumento da pré-carga, da pós-carga e da activação do sistema nervoso simpático (SNS), ou devido a alterações intersticiais originadas pela resposta à activação do SRAA, à acção da prostaglandina E<sub>2</sub>, do *transforming growth factor-beta*<sub>1</sub> e do *insulin-like growth factor-1* (Morais & Schwartz, 2005). Em última análise, o contributo deixado pelo remodelamento estrutural da matriz colagénica miocárdica é a progressão da IC (Morais & Schwartz, 2005).

Para além disto, em conseqüência do aumento cardíaco e da disfunção dos músculos papilares, desenvolve-se insuficiência valvar, verificando-se esta na maioria dos cães com CMD (Boon, 2002; Ware, 2006a). Assim, apesar dos mesmos não apresentarem lesão degenerativa valvar átrio ventricular (AV) grave (endocardiose), vêm a desenvolver alterações valvares de grau leve a moderado que podem exacerbar a regurgitação mitral e/ou tricúspide e os sinais de ICC (Boon, 2002; Ware, 2006a). A regurgitação mitral progressiva na CMD, resulta de alterações da forma do ventrículo esquerdo e da alteração da geometria dos músculos papilares, não requerendo dilatação do ânulo mitral ou a redução da fracção de ejeção do ventrículo (McGinley et al., 2005).

A perfusão coronária, por seu lado, pode ser prejudicada pelo baixo fluxo sanguíneo retrógrado, pelo aumento da frequência cardíaca e por um aumento da pressão diastólica

ventricular, levando a conseqüente isquemia miocárdica secundária a uma degradação da função cardíaca e predispondo ao aparecimento de arritmias (Ware, 2006a), que geralmente também se encontram associadas ao remodelamento miocárdico (Ware, 2006c).

As arritmias atriais, especialmente taquicardia e fibrilhação atriais, desenvolvem-se usualmente em associação ao aumento desta câmara cardíaca (Ware, 2006a). Por sua vez, como a contração atrial contribui de maneira significativa para o enchimento ventricular, principalmente em frequências cardíacas altas, a perda de contração atrial efectiva, secundária à fibrilhação atrial, pode reduzir significativamente o débito cardíaco e contribuir para a descompensação aguda, conseguindo, deste modo, a taquicardia associada à fibrilhação atrial, contribuir para a aceleração da progressão da doença (Sisson et al., 1999; Ware, 2006a) e para o agravamento dos sinais congestivos (Sisson et al., 1999).

Em associação a estas alterações podem desenvolver-se outras como o bloqueio de ramo, um distúrbio de condução, que é, por sua vez, uma complicação comum da CMD durante a qual existe um comprometimento do bombeamento cardíaco devido aos distúrbios na sincronização da contração cardíaca (Usyk & McCulloch, 2003).

## **5. Diagnóstico**

O diagnóstico de CMD é baseado na identificação de disfunção miocárdica, principalmente sistólica, e da exclusão de outras doenças cardíacas, quer congénitas quer adquiridas (Borgarelli et al., 2006). Deste modo, para se atingir o diagnóstico desta doença há várias características a ter em conta, desde sintomatológicas a imagiológicas e laboratoriais.

### **5.1 – Sintomatologia**

O espectro de sinais clínicos apresentados pelos animais acometidos pela CMD é semelhante nas diferentes raças, mas a frequência destes sinais é diferente entre as mesmas (Cobb, 1998; Sisson et al., 1999).

Um animal afectado pela CMD só começa geralmente a apresentar sinais clínicos da doença em fase avançada, podendo, contudo, o despoletar da sintomatologia ser de modo agudo, observando-se sinais que vão desde fraqueza, letargia, taquipneia, dispneia, intolerância ao exercício, tosse, anorexia, derrame abdominal a síncope (Cobb, 1998; Owens & Biery, 1999; Ware, 2006a; Oyama, 2008; Martin et al., 2009).

De acordo com vários estudos (Meurs et al., 2001b; Borgarelli et al., 2006; Martin et al., 2009), os sinais mais frequentes são a dispneia e a tosse, encontrando-se presente na maioria dos animais afectados pela CMD. Já a síncope é normalmente mais comum em Boxers e em Dobermanns, estando associada à maior prevalência de arritmias ventriculares nestas raças (Kittleston, 1998b; Thomason, Kraus, Surdyk, Fallaw & Calvert, 2008), sendo, assim, assumido em alguns trabalhos que a morte súbita nestes animais resulte de

taquicardia ventricular paroxística, que evolui para fibrilhação ventricular (O'Grady & O'Sullivan, 2004).

Calvert, Hall, Jacobs e Pickus (1997a) associam a presença de taquicardia ventricular no registo por holter com o desenvolvimento de morte súbita. Contudo, talvez de um modo menos frequente, esta ocorrência, em Dobermanns, pode ser precedido por bradiarritmias (O'Grady & O'Sullivan, 2004). Nestas raças em cerca de 20% a 30% dos casos o primeiro sinal pode ser morte súbita associada aos primeiros eventos de síncope (Calvert et al., 1997a; Sisson et al., 1999; Calvert, Jacobs, Smith, Rathbun & Pickus, 2000a; O'Grady & O'Sullivan 2004; Calvert & Meurs, 2009), sendo, nesta situação, apenas feito o diagnóstico se houver análise pós-morte ou se já tiver sido feito algum tipo de despiste prévio. É sugerido nos estudos de Calvert et al. (1997a) e de Calvert et al. (2000a) que os Dobermanns que morrem de morte súbita têm geralmente menos um ano do que aqueles que desenvolvem ICC. As outras raças de cães gigantes afectadas apresentam síncope ou morte súbita com muito menos frequência do que as referidas anteriormente (Sisson et al., 1999).

Para além destes sinais, a perda de peso (Kittleson, 1998b; Sisson et al., 1999), assim como a perda de massa muscular (caquexia cardíaca), também podem estar presentes de um modo marcado (Sisson et al., 1999), essencialmente ao longo da linha média dorsal (Ware, 2006a). No entanto, aquando da apresentação ao veterinário, a maioria destes animais encontra-se com massa muscular e gordura corporal dentro da normalidade, sendo apenas evidentes tais alterações quando os canídeos estão sintomáticos por períodos longos (Sisson et al., 1999).

No exame físico os achados variam com o grau de descompensação cardíaca (Ware, 2006a). Nos animais com baixo débito cardíaco e tónus simpático elevado podem ser encontradas mucosas pálidas e um tempo de preenchimento capilar aumentado, devido à vasoconstrição periférica a que se assiste (Ware, 2006a). Adicionalmente, também se pode encontrar um frémito precordial e um pulso femoral fracos e rápidos (Ware, 2006a), sendo este padrão de pulso arterial encontrado na maioria dos cães com CMD (Sisson et al., 1999). Outro modo de irregularidade de pulso é o défice de pulso que poderá ser óbvio em animais acometidos por batimentos ventriculares prematuros ou por FA (Sisson et al., 1999). Já a alternância de pulso é um sinal mais subtil e menos comum, que, usualmente, sugere uma profunda insuficiência miocárdica (Sisson et al., 1999; Moneva-Jordan et al., 2007), não constituindo, todavia, um sinal exclusivo de CMD. Assim, o estudo recente de Moneva-Jordan et al. (2007), referente ao Cocker Spaniel Inglês, assinala a ocorrência deste sinal intermitentemente em cerca de dez animais com CMD, não tendo sido estabelecido, contudo, uma relação entre o estado clínico do animal e a presença, ou ausência, deste sinal. A fraca perfusão origina vários sinais que incluem as extremidades dos membros e as

orelhas frias, fraqueza (Kittleson, 1998b) ou mesmo hipotermia (Oyama, 2008), em casos de hipoperfusão profunda (Kittleson, 1998b).

Os pacientes afectados pela CMD também apresentam comumente sinais de ICC esquerda, tais como taquipneia, aumento dos sons respiratórios e crepitação pulmonar (Ware, 2006a). Por outro lado, alguns dos animais com CMD podem mostrar sinais de ICC direita, como o derrame abdominal, distensão ou pulsação da veia jugular, derrame pleural, bem como hepatoesplenomegalia (Kittleson, 1998b; Sisson et al., 1999; Ware, 2006a). O derrame pleural é encontrado nestes pacientes como sendo resultado da combinação de IC direita e esquerda (Kittleson, 1998b), mas é considerada frequente em Irish Wolfhounds (Vollmar, 1999).

À auscultação encontra-se frequentemente um sopro sistólico moderado (Cobb, 1998; Ownes & Biery, 1999), irregularidade rítmica acompanhada de défice de pulso, aumento dos ruídos bronco-vesiculares (Sisson et al., 1999; Oyama, 2008) e ruído de galope S<sub>3</sub> (Cobb, 1998; Kittleson 1998b; Sisson et al., 1999), podendo, não obstante, os sons cardíacos serem abafados devido à presença de derrame pleural (Sisson et al., 1999; Ware, 2006a) ou à baixa força de contracção cardíaca (Ware, 2006a).

De acordo com vários autores (Tidholm & Jönsson, 1996, 1997; Sisson et al., 1999; Meurs et al., 2001b; Borgarelli et al., 2006; Martin et al., 2009), grande parte dos canídeos com CMD apresenta sopro regurgitante sistólico tanto na região mitral como na tricúspide, sendo, por sua vez, o ritmo de galope S<sub>3</sub> também relatado num número significativo de animais no estudo de Borgarelli et al. (2006). A presença deste ruído de galope é mais facilmente perceptível em cães com ritmo sinusal. Porém, a maioria dos animais com FA também o apresenta de um modo claro, mas intermitente (Sisson et al., 1999).

À auscultação cuidada, o paciente com CMD pode, igualmente, revelar irregularidades rítmicas correspondentes à presença de batimentos ventriculares ou supraventriculares prematuros, à presença de taquicardia ventricular ou supraventricular paroxística ou devido à FA (Sisson et al., 1999). Por sua vez, a auscultação pulmonar de animais com IC esquerda e edema pulmonar pode revelar a presença de crepitação e ruídos bronco-vesiculares evidentes, podendo a crepitação ser apenas ouvida na região hilar no final da inspiração ou, em cães mais gravemente afectados, sobre todo o campo pulmonar (Sisson et al., 1999).

No caso de animais em fase oculta da CMD, no decorrer do exame físico, podem ser detectadas algumas irregularidades, tais como um sopro sistólico suave e ritmo cardíaco irregular com défice de pulso (Oyama, 2008). Para além disto, em algumas ocasiões, também se poderá verificar um ritmo de galope, diminuição da intensidade dos batimentos cardíacos, pulso femoral fraco e distensão e/ou pulso da veia jugular (Oyama, 2008).

## 5.2 – Electrocardiografia

No electrocardiograma (ECG) de animais com CMD é frequente encontrarem-se alterações no traçado, tanto morfológicas como no ritmo cardíaco (Borgarelli, Tarducci, Tidholm & Häggström, 2001). Todavia, estas não são específicas desta doença, sendo a FA a anomalia electrocardiográfica frequentemente mais detectada (Borgarelli et al., 2001). Esta, e uma variedade de outras alterações rítmicas e de distúrbios de condução, enaltecem a importância do uso do ECG na avaliação de todos os animais acometidos pela CMD (Sisson et al., 1999).

O traçado em si pode indicar alterações compatíveis com as alterações estruturais presentes (Cobb, 1998; Owens & Biery, 1999; Ware, 2006a), podendo os complexos QRS apresentarem-se alargados e com amplitude elevada sugestiva da dilatação ventricular esquerda (Sisson et al., 1999), com uma onda R inclinada e descendente e com um segmento ST em *slurring* originados pela doença miocárdica (Ware, 2006a). Já as ondas P podem sugerir o aumento atrial esquerdo, em animais com ritmo sinusal, ao serem largas e bífidas (Ware, 2006a). O traçado electrocardiográfico pode também apresentar um padrão de bloqueio de ramo ou outro distúrbio de condução interventricular (Cobb, 1998; Owens & Biery, 1999; Ware, 2006a), mas estas alterações são pouco específicas e raramente contribuem para o diagnóstico (Kittleson, 1998b).

A frequência cardíaca encontra-se acelerada devido ao elevado nível de catecolaminas circulantes que vão aumentar a condutividade do nodo átrio-ventricular, verificando-se mesmo arritmias ventriculares muito comumente em Boxers e Dobermanns acometidos por esta doença (Kittleson 1998b). A frequência cardíaca dos pacientes com CMD apresenta-se aumentada, sendo relatado por Martin et al. (2009) um ritmo cardíaco médio de 175 bpm, que se encontrava mais elevada nos animais que possuíam IC numa classe superior.

Os distúrbios de ritmo são comuns em todas as raças afectadas pela CMD, mas a natureza e a prevalência das diferentes arritmias varia consoante estas (Sisson et al., 1999). Assim, a FA é a alteração rítmica mais frequente em raças gigantes (Cobb, 1998; Kittleson 1998b) como Irish Wolfhound, Terra Nova, Grand Danois (Sisson et al., 1999) e São Bernardo (Cobb, 1998). Em contrapartida, os complexos ventriculares prematuros (CVP) e a taquicardia ventricular são mais frequentes em Dobermanns e Boxers (Cobb, 1998; Owens & Biery, 1999; Sisson et al. 1999). Por sua vez, os Dálmatas não apresentam tendência a evidenciar nenhuma destas alterações rítmicas (Freeman et al., 1996).

A FA é identificada com frequência em cães com CMD que surgem repentinamente com sintomatologia clínica, podendo isto ser explicado pelo facto de que estes animais se encontrariam numa fase compensada da doença, fase oculta, e que o desenvolvimento da FA desencadearia a descompensação e o surgimento da CMD sintomática (O'Grady & O'Sullivan, 2004). Contudo, esta alteração pode também permanecer no animal afectado

como uma arritmia subclínica, sendo tolerada de meses a anos antes do desenvolvimento da ICC (Cobb, 1998). Neste sentido, Brownlie e Cobb (1999) apontam no seu trabalho, incidente em Irish Wolfhounds, que a presença de FA nestes animais, em qualquer idade, seja sugestiva da presença de CMD oculta.

Vários autores (Tidholm & Jönsson, 1996, 1997; Cobb, 1998; Kittleson, 1998b; Brownlie & Cobb, 1999; Sisson et al., 1999; Vollmar, 1999; Meurs et al., 2001b; Martin et al., 2009), nos seus trabalhos centrados na CMD nestas raças, relatam a presença de FA na grande maioria dos canídeos afectados, referindo alguns que, aquando do desenvolvimento da ICC clínica, já todos apresentavam esta alteração e que tal se devesse relacionar com o facto das raças estudadas possuírem átrios de grandes dimensões. Calvert et al. (1997b), por sua vez, apenas registaram a FA como estando presente numa percentagem inferior dos animais inseridos no seu estudo, mas, desta feita, tratando-se de cães Dobermann.

Para além da FA, existem outras alterações como os CVP. Para esta alteração assume-se o critério que a presença de um ou mais por minuto num electrocardiograma em repouso constitui uma evidência de CMD oculta (O'Grady & O'Sullivan, 2004). Assim, a monitorização por holter em 24 horas constitui um bom modo de detectar a CMD oculta em Dobermanns (O'Grady & O'Sullivan, 2004) e Boxers (Cobb, 1998), sendo que o facto de se verificarem mais de 50 CVP/24h neste exame é sugestivo da presença da doença (O'Grady & O'Sullivan, 2004). O registo de CVP é, em geral, o primeiro sinal de CMD na fase oculta, ainda que, inicialmente, sejam pouco frequentes (Calvert & Meurs, 2009).

O electrocardiograma ambulatório por monitorização holter constitui um método não invasivo prático e eficiente de avaliar o ritmo cardíaco ao longo de um período prolongado que pode ir de 24 a 48 horas (Sisson et al., 1999; Calvert et al., 2000a). Deste modo, podem ser colhidas e quantificadas informações quanto à frequência e ao ritmo cardíacos, assim como podem ser identificadas alterações sugestivas de cardiomiopatias, como os CVP, identificando animais assintomáticos que poderiam não apresentar alterações ecocardiográficas sugestivas de CMD (Calvert et al., 2000a; Calvert & Meurs, 2009).

Estes registos são particularmente úteis em Dobermanns e Boxers, devido à sua maior tendência para apresentar arritmias de origem ventricular, podendo, portanto, ajudar a correlacionar a presença ou ausência destas arritmias com a sintomatologia do paciente e permitindo acompanhar a eficácia da terapia anti-arrítmica (Cobb, 1998; Sisson et al., 1999). Martin et al. (2009) observaram CVP em cerca de 31% dos seus animais, principalmente em Boxers e Dobermanns, mas sugerem que esta percentagem possa estar aumentada de um modo erróneo, pois estas duas raças encontram-se sobre representadas no seu estudo, e assim favorecem um aumento da percentagem total de cães com CVP. Deste modo, estes autores (Martin et al., 2009) registaram CVP em 53% dos Boxers e em 44% dos Dobermanns o que demonstra como a percentagem de canídeos com CVP é maior nestas raças do que no global dos animais acometidos no estudo.

Calvert et al. (2000a), no seu trabalho centrado em Dobermanns, indicam, relativamente aos CVP, que a presença de qualquer número destas alterações num registo holter de um animal o torna mais propenso a desenvolver CMD do que um outro que não possua qualquer CVP no mesmo registo. Por conseguinte, estes autores (Calvert et al., 2000a) afirmam ter registado que 89% dos animais com mais de 10 CVP/24horas, todos os que possuíam mais de 50 CVP/24horas e 94% daqueles que apresentavam ritmos bigemínicos e trigemínicos de CVPs em registos de 24 horas, desenvolveram CMD. Calvert e Wall (2001c), por seu lado, associaram a presença de CVP no registo holter com a identificação de anomalias ecocardiográficas, tendo verificado que a associação destes dois métodos diagnósticos é positiva na detecção de animais com CMD oculta. O mesmo já tinha sido também sugerido em vários outros trabalhos (Calvert et al., 2000a; Calvert, Jacobs, Pickus & Smith, 2000b), que, tal como Calvert e Wall (2001c), registaram a incidência de CVP, no registo holter, em todos os animais que possuíam alterações ecocardiográficas consistentes com CMD, tendo-se identificado apenas CVP em parte dos animais sem estas alterações. Deste modo, esta observação é sugestiva de que a gravidade da taquicardia ventricular está frequentemente associada com o grau de dilatação e de disfunção do ventrículo esquerdo (Calvert & Wall, 2001c).

A análise da presença de CVP em registos holter é também sugerida por Thomason et al. (2008) no seguimento de eventos de síncope em Boxers, com o objectivo de diferenciar a origem destes eventos de outras enfermidades que não a CMD. Nesta raça, a presença de arritmias de origem ventricular é observada em cerca de 84% dos canídeos diagnosticados com CMD, muitos destes apresentando mais do que 20 CVP por minuto (Sisson et al., 1999).

Calvert et al. (2000a) correlacionaram o número de CVP com a idade e género dos animais. Desta análise, estes autores (Calvert et al., 2000a) verificaram que os cães machos com mais de 4 anos tinham um número de CVP significativamente superior às fêmeas da mesma idade, logo seriam mais susceptíveis de virem a desenvolver CMD. Calvert et al. (2000a) associaram também o número de ritmos bigemínicos e trigemínicos de CVP com o género, tendo referido uma presença significativamente maior deste sinal electrocardiográfico em machos do que em fêmeas. Já Calvert et al. (2000b) não encontraram uma associação entre a gravidade da presença deste sinal no registo holter e o género do paciente.

Quanto aos complexos supraventriculares prematuros (CSVP), Martin et al. (2009) descreveram apenas 9% dos animais inseridos no seu estudo como possuidores desta anomalia electrocardiográfica, encontrando-se, essencialmente, em Boxers e Pastores Alemães.

Como demonstrado, a arritmia é uma alteração comumente causada por cardiomiopatias como a CMD (Foster et al., 2006) e que se encontra com frequência nos cães com esta doença (Guglielmini & Civitella 2004). Esta foi descrita no estudo de Martin et al. (2009)

como estando presente em cerca de 89% dos canídeos avaliados. Tanto as arritmias supraventriculares como as ventriculares são comuns e consideradas complicações sérias na CMD canina, enquanto que outras alterações, como os distúrbios de condução, são apontadas como sendo encontradas menos frequentemente nestes animais e são consideradas alterações benignas (Guglielmini & Civitella 2004).

Em todos os animais investigados por Martin et al. (2009) existiam alterações electrocardiográficas, mesmo que fossem alterações na forma da curva, que seriam compatíveis com cardiomegalia ou isquémia. Neste sentido, os mesmos autores (Martin et al., 2009) sugerem que um ECG completamente normal possa ser exclusivo da presença de CMD num animal, mas esta conclusão deve ser formulada prudentemente de acordo com cada caso.

### **5.3 – Ecocardiografia**

A ecocardiografia é a técnica imagiológica de referência para o diagnóstico da CMD quer na fase sintomática quer na fase oculta (Meurs, 2005; Borgarelli et al., 2006), sendo a dilatação ventricular e a diminuição da contractilidade miocárdica as suas marcas de contraste (Sisson et al., 1999; Boon, 2002). O uso desta técnica permite excluir definitivamente outras causas de enfermidade cardíaca como a DDVC ou as doenças pericárdicas, sendo, deste modo, essencial no diagnóstico da CMD (Sisson et al., 1999).

As alterações ecocardiográficas constantes, em geral, na CMD incluem a dilatação ventricular e atrial, espessura miocárdica ventricular septal e da parede livre normal, ou diminuída, e redução aparente da espessura da parede e do septo durante a diástole e a sístole, que se encontra realmente mais fina apenas numa fase avançada da doença (Koch, Pedersen, Jensen & Flagsted, 1996; Calvert, 1997b; Kittleson, 1998b; Sisson et al., 1999; Borgarelli et al., 2001; Boon, 2002; Kienle & Thomas, 2002; Meurs, 2005). Em muitos casos pode verificar-se um aumento de tamanho do AE comparável ao aumento do ventrículo do mesmo lado (Kienle & Thomas, 2002).

Para além destas alterações, também se verifica diminuição da fracção de encurtamento (FE), da fracção de ejeção, da velocidade de fluxo aórtico, do movimento sistólico da parede ventricular esquerda, do septo interventricular e da parede aórtica, abertura sistólica incompleta da valva aórtica com aumento da separação do ponto-E mitral ao septo (EPSS), alterações no intervalo inter-sistólico e hipocinese global (Calvert 1997b; Cobb, 1998; Borgarelli et al., 2001; Boon, 2002; Kienle & Thomas, 2002; Meurs, 2005; Lang, 2006; Oyama, 2008). Para além destas modificações, pode ainda ser detectada a formação de um trombo no interior do átrio ou aurícula esquerda (Boon, 2002).

Estas alterações podem também abranger o ventrículo direito (Sisson et al., 1999; Kienle & Thomas, 2002; Boon, 2002), sendo isto menos comum nos Dobermanns (Sisson et al., 1999; Boon, 2002) e nos Boxers (Sisson et al., 1999). No caso dos Dobermanns, que



apresentam CMD, cerca de 3 quartos dos animais vêm a desenvolver IC esquerda isolada, enquanto que apenas os restantes tendem a manifestá-la biventricularmente (Sisson et al., 1999). Este aumento do diâmetro ventricular direito no final da diástole, quando se verifica, ocorre essencialmente em animais com CMD avançada (Vollmar, 1999).

De entre todas as raças afectadas pela CMD, os Dálmatas e os Dobermanns são aqueles que manifestam geralmente maiores dilatações quer ventriculares quer atriais, podendo os Boxers possuir, por outro lado, as câmaras com dimensões dentro da normalidade (Boon, 2002). De acordo com Freeman et al. (1996), os Dálmatas são mesmo os que tendem a ter maiores aumentos de volume ventricular esquerdo.

Os aumentos de tamanho átrio-ventriculares podem ser quantificados através do uso das medições ecocardiográficas em modo bidimensional e em modo-M, e comparadas com os valores normais para a raça e tamanho do animal em questão (Cobb, 1998; Kittleson, 1998b; Kienle & Thomas, 2002; Meurs, 2005; Lang 2006). Como medida de comparação, pode ainda ser usada a relação das dimensões raiz da aorta-átrio esquerdo (Ao:Ae) (Koch et al., 1996; Sisson et al., 1999; Kealy & McAllister, 2005). Este modelo de comparação foi aplicado por Borgarelli et al. (2006) que encontraram dilatação do AE em 66,6% dos animais, tendo, para isso, definido como aumentado uma relação superior a 1.5.

A CMD em fase precoce pode apresentar apenas dilatação ventricular esquerda em sístole e dimensão normal da câmara em diástole, à medida que a FE vai descendo (Boon, 2002). Assim, a análise ecográfica usual pelo cálculo da FE não constitui um meio particularmente sensível para a detecção de alterações precoces da fase oculta da CMD (Oyama, 2008). Deste modo, Oyama (2008) defende que os critérios usados para ajudar no diagnóstico da doença, nesta fase, passam, entre outros, pela apreciação das medições isoladas do diâmetro ventricular esquerdo em final de sístole (DVEFs) e do diâmetro ventricular esquerdo em final de diástole (DVEFd).

Neste sentido, Minors e O'Grady (1998) observaram que os animais que possuíam um DVEFs superior foram mais propensos a desenvolver CMD no decorrer do seu estudo do que aqueles que possuíam valores inferiores. Logo, para Dobermanns, assume-se que um DVEFd superior a 46 milímetros (mm) ou um DVEFs superior a 38 mm como sendo altamente sugestivo da presença da doença em fase inicial, podendo estes valores, contudo, não serem verdadeiros para animais desta raça com maior porte (Oyama, 2008). No entanto, de acordo com o trabalho de O'Grady e O'Sullivan (2004), a avaliação da DVEFd e da DVEDFs, em animais Dobermann, e a obtenção de valores maiores ou iguais a 49 mm, ou a 42 mm, respectivamente, tem um valor preditivo positivo na identificação destes canídeos na fase oculta da CMD, independentemente do tamanho do animal. Na identificação de pacientes da raça Irish Wolfhound, em fase oculta, os valores de referência, de acordo com Oyama (2008), são um DVEFd superior a 61.2 mm e um DVEFs superior a 41 mm.

O EPSS – valor normal inferior a 6 mm, podendo, todavia, ser superior em raças gigantes – encontra-se sempre aumentado na CMD, constituindo um sinal específico e sensível da CMD precoce, em cães assintomáticos e em animais que apresentem alterações duvidosas noutros parâmetros de função e tamanho (Boon, 2002). Esta alteração deve-se à diminuição da movimentação dos folhetos mitrais que resulta do menor fluxo transmitral secundário ao aumento da pressão do final da sístole (Boon, 2002) e reflecte uma fracção de ejeção reduzida (Sisson et al., 1999). Assim, um EPSS superior a 8 mm e uma velocidade de encurtamento das fibras circunferenciais menor que 1.5 circ./seg. são sugestivas do reconhecimento da CMD em fase oculta (Sisson et al., 1999).

A FE, a fracção de ejeção e a velocidade de encurtamento da fibras circunferenciais encontram-se diminuídas numa proporção equivalente à gravidade da disfunção sistólica (Sisson et al., 1999). A FE é uma medida da performance de ejeção e encontra-se dependente da pré-carga, pós-carga e da contractilidade (Minors & O'Grady, 1998).

A redução da FE pode ser avaliada pelas medições em modo-M, que permitem ainda avaliar as dimensões ventriculares em final de sístole e diástole e a redução da espessura da parede ventricular esquerda e do septo interventricular durante a sístole (Lang, 2006). Contudo, o aumento do DVEFs provoca uma diminuição da FE, que, por seu lado, é corrigida pelo aumento compensatório do DVEFd (Cobb, 1998), o que faz com que a FE não seja um modo muito preciso de avaliação da função miocárdica na CMD. Porém, este parâmetro encontra-se diminuído na maioria dos pacientes com esta enfermidade, embora, em alguns, apenas de modo subtil (Kittleson, 1998b). Este aumento compensatório da DVEFd ocorre somente na presença de doença moderada a grave, podendo não estar presente em animais com CMD ligeira e ser mesmo mínima em pacientes com CMD grave, mas aguda (Kienle & Thomas, 2002).

Assim, a FE é geralmente mais fácil de usar do que o DVEFs como medida do funcionamento ventricular esquerdo, uma vez que esta não sofre alterações entre diferentes raças e tamanhos de animais (Kittleson, 1998b; Kienle & Thomas, 2002) e devido ao facto de ser fácil de obter mesmo com equipamento de ecografia rudimentar (Brownlie & Cobb, 1999). No entanto, um dos motivos para a sua insensibilidade é o facto da presença de irregularidade rítmica subsequente à FA e da consequente ausência de coordenação entre a contracção septal e da parede livre, também contribuir para lhe causarem alterações (Brownlie & Cobb, 1999).

Não obstante, o estudo de Tidholm, Häggström e Jönsson (1998) sugere que uma FE inferior 25% em conjunto com evidências radiográficas de aumento cardíaco e de sinais típicos de ICC poderá ser aceitável como critério para o diagnóstico da CMD em cães. Igualmente outros estudos (Kittleson, 1998b; Kienle & Thomas, 2002) consideraram uma FE entre 20% e 25% como evidência de doença ligeira, entre 15% e 20% de doença moderada e uma FE inferior a 15% como evidência de doença considerada grave. Apesar destes

valores, a FE é normalmente mais baixa em raças maiores, não havendo um consenso quanto ao seu limite inferior (Kittleson, 1998b). No entanto, segundo Kittleson (1998b) e Kienle e Thomas (2002), os animais com IC secundária a CMD apresentam normalmente uma FE inferior a 15%, devendo ser reconsiderado o diagnóstico de CMD sempre que se observe a presença de IC num paciente com valores superiores a estes.

Embora vários autores (O'Grady & O'Sullivan, 2004; Oyama, 2008) refiram que a FE não constitui um bom meio de identificação de Dobermanns que se encontrem na fase oculta da CMD, os mesmos acrescentam que a presença de uma FE tão baixa quanto 15% é fortemente indicativa da presença desta doença (O'Grady & O'Sullivan, 2004). Já para a raça Irish Wolfhound, quanto à FE, ao índice de volume de final de sístole e ao EPSS, assumem-se valores inferiores a 25%, superior a 41 ml/m<sup>2</sup> e a 10 mm, respectivamente (Oyama, 2008).

Sleeper et al. (2002) advogam, no caso da CMDJ do Cão de Água Português, que se devam avaliar vários parâmetros ecocardiográficos em conjunto, pois, a avaliação da FE isolada nestes animais pode apresentar valores tão baixos como 19% que não se relacionam com alterações da função sistólica e, assim, poderão induzir uma avaliação errónea dos animais. Contudo, neste estudo (Sleeper et al., 2002), a FE foi consistente com os aumentos do EPSS e do diâmetro ventricular esquerdo, correspondendo, deste modo, a uma fraca contractilidade. Segundo estes autores (Sleeper et al., 2002), o acompanhamento ecocardiográfico é a única maneira de identificar as crias afectadas, podendo, não obstante, as mesmas parecer saudáveis até 4 semanas antes da morte.

Uma vez que a FE pode sofrer aumentos originados pela presença de insuficiência mitral e que esta é comum secundariamente à CMD, Borgarelli et al. (2006) consideraram que a fracção de ejeção, medida por ecocardiografia em modo bidimensional, poderá constituir um modelo mais preciso de medição do funcionamento miocárdico global comparativamente à FE. Assim, estes autores (Borgarelli et al., 2006) referem no seu trabalho a presença de valores inferiores a 40% na fracção de ejeção e superiores a 60ml/m<sup>2</sup> no índice de volume sistólico final, em todos os pacientes que se apresentavam com FE superior a 20%, o que comprovava a presença de disfunção sistólica. Brownlie e Cobb (1999) indicam ainda que a FE é um método pouco fidedigno como indicador da presença de doença cardíaca em Irish Wolfhounds. Do mesmo modo, Calvert et al. (1997a), em Dobermanns, também consideraram que a monitorização do DVEFd, do DVEFs e do EPSS é mais precisa na medição da progressão da insuficiência miocárdica em detrimento do seu acompanhamento pela FE. Já Vollmar (1999), para além destes últimos parâmetros, também considera o índice de volume no final de sístole e valoriza a FE como sendo as medidas mais sensíveis no diagnóstico da CMD.

O exame ecográfico por doppler adiciona pouca informação no estudo da CMD (Kienle & Thomas, 2002). Esta análise, no entanto, é importante para avaliar a gravidade da

insuficiência mitral e tricúspide (Sisson et al., 1999; Kealy & McAllister, 2005; Lang, 2006), que é frequente observar-se e que pode estar associada à dilatação ventricular (Kienle & Thomas, 2002; Meurs, 2005). A presença desta insuficiência valvar vai aumentar a sobrecarga de volume atrial (Lang, 2006) e encontra-se, pelo menos, de um modo ligeiro, na maioria dos pacientes com CMD (Kienle & Thomas, 2002). Assim, no uso desta técnica, Borgarelli et al. (2006) identificaram a presença de regurgitação mitral em cerca de 82,5% dos animais, o que demonstra a frequência da presença desta alteração nos pacientes afectados pela CMD. Para além disto, a informação disponibilizada pelo estudo por eco-doppler da velocidade de fluxo pulmonar e aórtica, constitui um índice de performance sistólica, podendo evidenciá-las reduzidas (Sisson et al., 1999; Kealy & McAllister, 2005).

A avaliação eco-doppler é também valorizada no sentido de que um diagnóstico diferencial importante para a CMD é a DDVC, uma vez que nesta enfermidade também se pode observar dilatação grave e disfunção sistólica (Meurs, 2005). Há que ter em conta, na diferenciação destas duas doenças, a raça do animal acometido, pois a DDVC ocorre com pouca frequência em animais de raças nas quais se regista a CMD, sendo a única excepção o Cocker Spaniel, que apresenta uma incidência elevada de ambas (Meurs, 2005). Adicionalmente ainda se deverá observar o modo de dilatação cardíaca, onde, no caso da DDVC, ocorre uma dilatação atrial esquerda, que ultrapassa geralmente a ventricular do mesmo lado (Kienle & Thomas, 2002). Além disto, a função sistólica ventricular esquerda é comumente hiperdinâmica (Fuentes, 2008).

A disfunção diastólica, que, por vezes, se encontra na CMD, tem igualmente um papel importante no desenvolvimento desta doença, sendo, deste modo, um aspecto que se deve avaliar (O'Sullivan et al., 2007a) e que pode ter maior impacto nos sinais clínicos do que a disfunção sistólica (Boon, 2002).

O funcionamento diastólico é observável através da avaliação do fluxo transmitral (Sisson et al., 1999; Garncarz, 2007). A avaliação deste fluxo reflecte a diferença de pressões entre o ventrículo esquerdo e o respectivo átrio, relacionando-se, por sua vez, com o relaxamento miocárdico e com a complacência das duas câmaras cardíacas (O'Sullivan et al., 2007a).

Garncarz (2007) encontrou diferenças significativas entre parâmetros de função diastólica medidos em animais saudáveis e em afectados pela CMD. No estudo do fluxo mitral destes animais observaram-se aumentos da velocidade e duração da onda E, velocidade da onda A normal e aumento da relação E:A, podendo as alterações de velocidade e duração da onda E serem secundárias ao aumento da pressão atrial ou estarem associadas a uma insuficiência mitral (Boon, 2002). Para além deste parâmetro, a avaliação do fluxo venoso pulmonar, o tempo de relaxamento isovolúmico e da velocidade de propagação de fluxo podem ser um meio complementar para comprovar o funcionamento diastólico do ventrículo esquerdo (O'Sullivan et al., 2007a). Conjuntamente com estes parâmetros, O'Sullivan et al. (2007a) também avaliam, no seu trabalho, o exame por meio de doppler tecidual, que é

uma técnica de ultra-sons mais recente para a análise do funcionamento miocárdico. Porém, os mesmos (O'Sullivan et al., 2007a) não obtiveram resultados compatíveis com os obtidos com o uso dos outros parâmetros, justificando essa discrepância com as limitações técnicas deste modelo de avaliação.

Adicionalmente à avaliação diastólica, a quantificação do funcionamento sistólico miocárdico também é muito importante no diagnóstico, tratamento e manejo de cães com doenças cardíacas (Chetboul et al., 2006). Actualmente o despiste de CMD é feito com base na ecocardiografia, tanto em humanos como em animais, sendo este diagnóstico obtido pela detecção de uma redução no inotropismo, de dilatação das câmaras cardíacas e pelo aumento da esfericidade (Chetboul, Sampedrano, Testault & Pouchelon, 2004). Todavia, a detecção de tais alterações, com estas técnicas, encontra-se, por vezes, comprometida devido à fase da doença, permanecendo o diagnóstico da CMD em fase oculta um desafio (Chetboul et al., 2004).

Neste sentido, Hori, Sato, Hoshi e Higushi (2007) desenvolveram trabalhos com a técnica de doppler tecidual, mas, estes autores, ao contrário de O'Sullivan et al. (2007a), afirmam que os resultados obtidos na sua investigação sugerem que esta técnica possa oferecer informação precisa, apontando, inclusivamente, algumas vantagens do seu uso. Já Chetboul et al. (2004) haviam avaliado a capacidade do método de doppler tecidual em identificar um animal com CMD numa fase em que os métodos ecocardiográficos convencionais não o conseguiam de um modo consistente, tendo este método identificado alterações sistólicas e diastólicas graves altamente sugestivas desta doença. Além disto, Chetboul et al. (2006) e Chetboul et al. (2007) referem que o exame por meio de doppler tecidual juntamente com o modelo de *strain imaging* e de *strain rate imaging*, que colmatam as limitações da primeira técnica, permite obter uma informação quantitativamente melhor quanto à contracção e ao estiramento miocárdico. Assim, estas poderão ser úteis no diagnóstico da CMD, uma vez que a caracterização local da deformação radial e longitudinal miocárdica pode ser importante na cardiologia veterinária, particularmente nesta doença, onde as alterações do funcionamento sistólico continuam a carecer de entendimento (Chetboul et al., 2006 e Chetboul et al., 2007). Deste modo, Chetboul et al. (2006) concluíram que o uso combinado dos modelos de *strain imaging* e de *strain rate* em conjunto com a técnica de doppler tecidual disponibiliza uma nova abordagem ultrassonográfica à avaliação da função sistólica em cães, podendo, assim, complementar as medições ecocardiográficas convencionais de performance miocárdica.

O aumento da pressão de enchimento ventricular esquerda é um parâmetro patofisiológico da ICC esquerda, de modo que a sua monitorização pode permitir o acompanhamento da progressão da doença cardíaca subjacente guiando, desta forma, a terapia e melhorando o prognóstico (Schober et al., 2008). Geralmente, a medição deste parâmetro necessita do uso de técnicas invasivas nem sempre exequíveis, tendo, neste sentido, o trabalho de

Schober et al. (2008) procurado um processo de avaliação deste parâmetro pelo uso do método doppler. Assim, estes autores (Schober et al., 2008) concluíram que o uso do rácio entre o pico da velocidade transmitral no início da diástole e o tempo de relaxamento isovolumétrico pode detectar a diminuição da pressão ventricular esquerda no final da diástole em cães com disfunção cardíaca após a indução com furosemida, podendo, por conseguinte, vir a ser usada em diagnóstico e na optimização da pré-carga em canídeos com ICC esquerda.

A CMD oculta pode ainda ser identificada através da ecografia em stress por dobutamina (Minors & O'Grady, 1998). Este teste é capaz de avaliar de forma segura a presença de disfunção sistólica e diastólica precoce em Dobermanns, possuindo, deste modo, um potencial clínico aplicável para a monitorização destes animais, não se tendo, no entanto, mostrado claramente superior à ecografia de repouso na detecção destas alterações (Minors & O'Grady, 1998).

Também o índice de performance miocárdica, pelo uso de doppler, se correlaciona bem com a gravidade da CMD, sendo sugerido por Lee, Dukes-McEwan, French e Corcoran (2002) que possa ser usado no diagnóstico precoce desta afecção. Este índice é calculado através dos tempos de contracção isovolúmico, de relaxamento isovolúmico e de ejeção, tendo também sido apontado como estando dissociado do género, idade, tamanho e intervalo R-R nos animais saudáveis (Lee et al., 2002).

A depressão da função miocárdica é geralmente mais óbvia com o aumento da frequência e complexidade dos distúrbios de ritmo associados à CMD (Sisson et al., 1999). Todavia, quando a contractilidade miocárdica começa a decrescer, podem ser necessários entre cinco meses a mais de dois anos para que se desenvolva uma IC notória (Sisson et al., 1999). Contudo, estes avanços no diagnóstico das cardiomiopatias em fase pré-clínica podem possibilitar aos veterinários a instituição de terapia precocemente, prevenindo, deste modo, o desenvolvimento de IC, tal como também podem ajudar na identificação de animais portadores da mutação para a CMD e, portanto, permitir o seu afastamento dos programas de reprodução (Chetboul et al., 2004).

#### **5.4 – Perfil radiográfico**

As alterações ecocardiográficas tendem a preceder as radiográficas (Boon, 2002). Além disto, a radiografia torácica é relativamente insensível a aumentos ligeiros do tamanho cardíaco (Oyama, 2008) e, em geral, as alterações em fases precoces são subtis (Meurs, 2005). No entanto, a nível radiográfico, o animal atingido pela CMD grave encontra-se normalmente com uma cardiomegalia generalizada e evidente (Kittleson, 1998b; Owens & Biery, 1999; Root & Bahr, 2002; Ware, 2006a). Porém, o aumento do lado esquerdo do coração poderá ser predominante (Cobb, 1998; Ware, 2006a) e esta cardiomegalia pode mesmo ser suficientemente exuberante para mimetizar a silhueta cardíaca típica de grandes

efusões pericárdicas (Ware, 2006a). A avaliação radiográfica destes animais em fase avançada pode inclusivamente ter um valor inestimável, auxiliando no diagnóstico da ICC e na monitorização da sua resposta ao tratamento (Oyama, 2008).

Nas raças grandes e gigantes, assim como na Cocker Spaniel, a cardiomegalia apresenta-se de um modo grave (Kittleson, 1998b; Sisson et al., 1999). Já no caso dos Dobermanns e dos Boxers, esta cardiomegalia não é tão prenunciada (Kittleson, 1998b; Owens & Biery, 1999; Sisson et al., 1999; Ware, 2006a), apresentando-se, principalmente a nível radiográfico, um aumento atrial esquerdo (Owens & Biery, 1999; Sisson et al., 1999; Baumwart et al., 2005; Ware, 2006a) e edema pulmonar (Sisson et al., 1999), podendo, mesmo, esta imagem ser ilusória quanto ao tamanho cardíaco, devendo, assim, ser usada a ecocardiografia com o objectivo de se determinar a magnitude do aumento cardíaco esquerdo e da disfunção sistólica (Kittleson, 1998b; Oyama, 2008). O tamanho cardíaco observado à avaliação radiográfica não deve ser usado como medida da gravidade da insuficiência miocárdica, pois existe pouca correlação entre este parâmetro e o desenvolvimento clínico (Sisson et al., 1999).

A observação da distensão das veias pulmonares (Kittleson, 1998b; Sisson et al., 1999; Root & Bahr, 2002; Meurs, 2005; Ware, 2006a), da perda da definição das margens dos vasos pulmonares (Sisson et al., 1999) e da opacificação pulmonar intersticial e alveolar, essencialmente nas regiões do hilo e dorso-caudal, sugere a presença de IC esquerda com um conseqüente edema pulmonar (Cobb, 1998; Kittleson, 1998b; Owens & Biery, 1999; Sisson et al., 1999; Kealy & McAllister, 2005; Meurs, 2005; Ware, 2006a). Este é a alteração toraco-radiográfica mais comum em cães com CMD sintomatológica, embora os sinais de IC direita, como a distensão da veia cava, a hepatomegalia (Ware, 2006a), o derrame pleural, pericárdico e o abdominal também sejam vulgares nas raças grandes com esta doença (Owens & Biery, 1999; Sisson et al., 1999; Root & Bahr, 2002; Ware, 2006a).

A cardiomegalia é o sinal radiográfico mais comum por entre os diversos estudos realizados em canídeos afectados pela CMD (Boumwart et al., 2005; Martin et al., 2009), encontrando-se o edema pulmonar também na maior parte destes (Baumwart et al., 2005; Borgareli et al., 2006; Tidholm, 2006; Martin et al., 2009). Já o derrame pleural foi encontrado num número menor de indivíduos (Baumwart et al., 2005; Borgareli et al., 2006). O derrame pericárdico ocorre também em alguns animais e pode contribuir para a silhueta cardíaca aumentada (Owens & Biery, 1999).

## 5.5 – Métodos laboratoriais

### 5.5.1 – Testes laboratoriais convencionais

Nos pacientes com CMD os testes laboratoriais convencionais a serem executados compreendem um hemograma total, bioquímicas sanguíneas e análises urinárias, com o intuito de identificar possíveis doenças concomitantes e para acompanhar os resultados terapêuticos (Sisson et al., 1999).

As alterações bioquímicas séricas identificadas em cães com ICC incluem um aumento moderado da fosfatase alcalina, frequentemente acompanhada de um incremento da alanina aminotransferase ou da aspartato aminotransferase, assim como de uma redução ligeira das globulinas com nenhum, ou apenas um modesto declínio na albumina sérica (Sisson et al., 1999). Para além destas alterações, também se poderá detectar um aumento ligeiro na creatinina e na ureia, uma redução pouco evidente no *anion gap* e no sódio (Sisson et al., 1999), sendo, no caso de IC mais grave, já possível detectarem-se alterações mais profundas quanto às elevações da ureia sérica e às diminuições de sódio e cloro (Boswood & Murphy, 2006). Ocasionalmente, cães com IC profunda poderão exibir hipercaliémia associada a hiponatremia, sugerindo, erroneamente, a presença de hipoadrenocorticism primário (doença de Addison) (Sisson et al., 1999; Oyama 2008).

É comum o aumento da actividade das enzimas hepáticas, secundariamente à congestão hepática passiva (Ware, 2006a), ou a presença de azotémia pré-renal em casos graves de CMD (Kittleson, 1998b; Ware, 2006a; Oyama, 2008). Esta azotémia poder-se-á dever quer à diminuição do débito cardíaco, quer à presença de desidratação, podendo também ajudar no ajuste das doses de diuréticos (Kittleson, 1998b; Ware, 2006a; Oyama, 2008). Adicionalmente a estas alterações, Tidholm e Jönsson (1996) descrevem a presença de hiperglicemia e de hipercolesterolemia ligeira, respectivamente, em cerca de 38% e 33% dos casos por eles analisados.

Os resultados do hemograma não são muito díspares daqueles apresentados por um cão considerado saudável, à excepção da presença de uma linfopenia moderada e, ocasionalmente, de uma neutropenia ligeira (Sisson et al., 1999). Por seu lado, a gasometria sanguínea ou o uso de pulsoxímetro poderão ser úteis na monitorização terapêutica de animais com IC grave (Sisson et al., 1999) nos quais se poderá encontrar uma diminuição da tensão venosa de oxigénio (Kittleson, 1998b).

Nos casos em que a CMD seja diagnosticada em Cocker Spaniels, Golden Retrievers, ou em qualquer outro animal com uma dieta pouco usual ou de uma raça atípica para esta doença, deverão ser obtidas as concentrações sanguíneas ou plasmáticas em taurina (Kittleson, 1998b; Sisson et al., 1999), ou em L-carnitina, em alguns casos particulares (Kittleson, 1998b).

Embora nem sempre útil como critério de diagnóstico de CMD, a avaliação destes parâmetros pode ser importante para otimizar a terapêutica (Freeman et al., 1996).



### **5.5.2 – Novos indicadores diagnósticos laboratoriais**

O uso de marcadores bioquímicos para a identificação de doenças cardíacas ou para a avaliação da funcionalidade miocárdica, pela análise de determinadas proteínas marcadoras em circulação, é um método atractivo que apresenta várias vantagens. Estes marcadores, permitem a identificação precoce de doenças em animais assintomáticos ou de pacientes em risco de deterioração clínica, sendo divididos em marcadores de função cardíaca e marcadores de dano celular (Schober, 2005).

Estes testes laboratoriais poderão, aliás, ajudar no esclarecimento da presença de uma determinada fase da doença em animais com resultados duvidosos noutros exames diagnósticos, como seja a presença de função sistólica limiar na ecocardiografia, presença de arritmias de origem desconhecida e de cardiomegalia questionável no exame radiográfico (O'Grady & O'Sullivan, 2004; Schober, 2005). Adicionalmente, estes testes poderão fornecer informações úteis no estabelecimento prognóstico, na monitorização terapêutica ou até ser usados no despiste da presença de CMD em populações de animais para reprodução (Schober, 2005).

#### **5.5.2.1 – Troponinas cardíacas**

As troponinas cardíacas são proteínas existentes em diferentes formas tanto no músculo cardíaco como no esquelético, localizando-se no filamento fino do equipamento contráctil do miócito (DeFrancesco, Atkins, Keene, Coats & Heuck, 2002; Schober, 2005; Oyama et al., 2007b; Oyama, 2008), diferindo as formas cardíacas das esqueléticas antigenicamente (Oyama & Sisson, 2004). Estas proteínas, constituídas por três subunidades, ajudam a regular a contracção muscular (Oyama & Sisson, 2004). São consideradas marcadores de dano celular por permitirem uma detecção mais específica do dano celular cardíaco do que as tradicionalmente consideradas enzimas cardíacas (DeFrancesco et al., 2002; Schober, 2005). A vantagem do seu uso reside na sua habilidade para disponibilizar um diagnóstico precoce e específico cardíaco de fenómenos patológicos micro-necróticos, permitindo a aquisição prognóstica e colaborando no acompanhamento terapêutico (Schober, 2005).

As troponinas cardíacas circulantes são altamente específicas para o dano celular miocárdico, existindo correlação histopatológica, demonstrada por diversos estudos, entre a presença de troponinas cardíacas elevadas e a sua relação com a necrose miocárdica em cães (Schober, 2005). A sua monitorização demonstrou a presença de diferentes padrões de libertação, que não só adicionam informação quanto à categoria de IC (Spratt, Mellandry, Drury & Archer, 2005), como também podem auxiliar na previsão prognóstica (Oyama & Sisson, 2004; Schober, 2005). Os níveis destes indicadores encontram-se frequentemente acima do normal em diferentes cenários clínicos, mesmo em doenças nas quais a necrose miocárdica não é um aspecto importante, como é o caso da CMD, mas na qual estas proteínas se encontram aumentadas num número considerável de pacientes, embora,

frequentemente, estas elevações sejam mais moderadas (Oyama & Sisson, 2004; Schober, 2005; Ware, 2006a; Oyama et al., 2007b). Tal alteração vai no sentido de que estes aumentos se devem ao facto da hipertrofia cardíaca associada à IC envolver um processo complexo de apoptose miocitária e de remodelamento (Spratt et al., 2005; Oyama & Sisson, 2004). Estes eventos levam à destruição membranária e do mecanismo contráctil e à consequente libertação destas proteínas para a circulação, explicando, assim, a manutenção das concentrações elevadas durante este processo (Oyama & Sisson, 2004; Spratt et al., 2005).

Deste modo, uma vez que o remodelamento cardíaco constitui uma imagem de marca da CMD, este leva a uma libertação intermitente, ou permanente, de troponinas para a circulação sanguínea (Schober, 2005). Para além disto, a presença de alterações nas artérias coronárias, de pequenos enfartes miocárdicos, de focos de miocardite e do aumento do estiramento da parede, poderão contribuir para esta libertação na IC (Schober, 2005).

As concentrações elevadas destes marcadores, nestes pacientes, depreendem a presença de degradação em curso dos mecanismos contrácteis celulares (Schober, 2005). Nos humanos, existe uma relação inversa entre os valores de troponinas cardíacas e a função ventricular esquerda obtida à ecocardiografia, encontrando-se, adicionalmente, uma situação similar nos animais (Schober, 2005). Nestes, o estudo de Oyama e Sisson (2004) relaciona as concentrações de troponinas com as dimensões ventriculares e atriais esquerdas e a função sistólica. Do mesmo modo, o trabalho de Oyama et al. (2007b), focado, em parte, sobre este marcador, conclui que as concentrações de troponinas cardíacas se encontram significativamente aumentadas em cães com evidências electrocardiográficas e ecocardiográficas de CMD oculta. Este último trabalho vem contrapor os resultados previamente apresentados por DeFrancesco et al. (2002) que afirmavam ter encontrado as concentrações de troponinas em pacientes com CMD oculta abaixo do limite de detecção.

A normalização dos valores das troponinas está associada à melhoria clínica da ICC, podendo, assim, estas proteínas servir de marcador no maneio da CMD (Schober, 2005). No entanto, de acordo com o estudo de Oyama et al. (2007b), este marcador para a CMD não apresenta sensibilidade nem especificidade adequadas para servir de diagnóstico, não constituindo, portanto, a despistagem de CMD em populações seleccionadas de animais pela análise destas moléculas, nenhuma vantagem sobre os métodos diagnósticos correntemente utilizados (Schober, 2005).

### 5.5.2.2 – Péptidos natriuréticos

Os péptidos natriuréticos são considerados marcadores funcionais, apresentando um potencial valor prognóstico e diagnóstico em condições clínicas associadas à expansão de volume, como é o caso da ICC (Schober, 2005). Destes, os que apresentam principal interesse diagnóstico são o PAN e o PCN, tal como as suas porções terminais pró-activas, o N-terminal próPAN (NT-ProPAN) e o N-terminal próPCN (NT-PróPCN) (Schober, 2005).

O PAN é apontado como sendo um bom marcador de sobrecarga de volume agudo e da presença de rápidas alterações hemodinâmicas, uma vez que a sua concentração plasmática sofre alterações rápidas em resposta a alterações agudas (Schober, 2005). Em contrapartida, o PCN necessita de um estímulo mais duradouro para ser encontrado em concentrações plasmáticas mais elevadas, sendo, deste modo, considerado um marcador menos susceptível a sofrer alterações de curta duração (Schober, 2005).

Os níveis plasmáticos destes péptidos encontram-se aumentados em diversas doenças, como a CMD, e, uma vez que são gerados em locais diferentes, os seus níveis aumentados poderão, assim, representar diferentes anomalias (Schober, 2005). Neste sentido, foi descrita a presença de uma concentração mais elevada de NT-próPAN em pacientes com CMD e FA, comparativamente a pacientes de CMD com ritmo sinusal (Schober, 2005). Do mesmo modo ficou patente, no estudo de Tidholm, Häggström e Hansson (2001b), que os aumentos deste péptido se correlacionariam com o ritmo cardíaco, com a dimensão do átrio e ventrículo esquerdo e com a FE. Relativamente ao PCN, teoriza-se que os seus maiores aumentos de concentração, nesta doença comparativamente a outras, possam advir de um maior grau de estiramento e de remodelamento ventricular (DeFrancesco et al., 2007).

Devido às suas diferentes origens, considera-se o PCN mais específico como indicador de alterações ventriculares (DeFrancesco et al., 2007), sendo, assim, considerado mais sensível do que o PAN na detecção de disfunção sistólica e diastólica ventricular esquerda crónica e da presença de hipertrofia cardíaca, independentemente da causa responsável (Schober, 2005).

As concentrações dos péptidos natriuréticos correlacionam-se com os parâmetros ecocardiográficos de função sistólica e diastólica (Fruhwald et al., 1999; Hori, Ukai, Uechi, Hoshi & Higuchi, 2008), encontrando-se, deste modo, a sua secreção aumentada proporcionalmente à gravidade da disfunção ventricular esquerda (McDonagh et al., 1998; Fruhwald et al., 1999; Mizuno et al., 2001; Schober, 2005). Consequentemente, no caso dos humanos, o PCN poderá ser usado como teste de rastreio no qual os valores considerados normais virtualmente excluem a presença de disfunção ventricular esquerda, mas não sendo, contudo, um teste de uso isolado, devendo os seus aumentos serem sempre acompanhados por outros exames de seguimento, como a ecocardiografia, de modo a identificar a enfermidade clínica subjacente (McDonagh et al., 1998; Schober, 2005).

Tanto o PCN como o NT-próPCN parecem ser marcadores equivalentes quanto à detecção de disfunção ventricular esquerda, apresentando, no entanto, este último algumas vantagens clínicas, no que concerne à sua concentração plasmática, à sua semi-vida e estabilidade (Schober, 2005). Infelizmente, estes testes apresentam uma precisão limitada na identificação destes pacientes (Latour-Pérez, Coves-Orts, Abad-Terrado, Abaira & Zamora, 2006).

Já nos cães não existem muitas evidências sugestivas do uso destes péptidos como marcadores úteis na detecção da disfunção ventricular esquerda em pacientes assintomáticos (Schober, 2005) uma vez que foram encontradas concentrações elevadas de NT-próPAN em apenas alguns animais com CMD oculta enquanto que se observou a presença de aumento cardíaco num número superior de indivíduos àqueles em que foram detectadas estas concentrações (Schober, 2005). No entanto, se vier a confirmar-se a utilidade do PCN e do NT-próPCN como marcadores de disfunção ventricular esquerda oculta em animais de companhia, estes poderão vir a ser usados como testes de despiste de CMD em populações de risco acrescido (O'Grady & O'Sullivan, 2004; Schober, 2005), uma vez que, em humanos, a análise do PCN em circulação demonstrou ser um dos mais promissores marcadores bioquímicos para o diagnóstico da ICC e possuidor das melhores características para ser aplicado como teste de despistagem (Schober, 2005).

Neste sentido, DeFrancesco et al. (2007) observaram aumentos consideravelmente superiores de PCN em cães com CMD em comparação a outras doenças cardíacas, sugerindo também o seu potencial uso no diagnóstico da fase oculta desta doença. No seguimento desta ideia, Oyama et al. (2007b), num estudo centrado sobre o mesmo péptido, concluíram que a análise deste era conclusiva na identificação de CMD oculta numa população de cães com elevado risco de desenvolver esta doença. Já o estudo de Oyama, Fox, Rush, Rozanski e Lesser (2008) sobre o NT-próPCN foi efectivo na diferenciação entre animais saudáveis e com doença cardíaca, tendo, inclusivamente, discernido entre pacientes com CMD e animais saudáveis, contribuindo, ainda, para a classificação da gravidade desta. Também, neste espectro, o trabalho de O'Sullivan, O'Grady e Minors (2007b) sobre o PAN relatou aumentos significativos das suas concentrações tanto em pacientes com CMD oculta como na sintomática, correlacionando igualmente estes aumentos com as dimensões ventriculares esquerdas, mas sendo pouco provável que venha a servir como marcador diagnóstico no decorrer da CMD oculta.

Ambos os péptidos natriuréticos podem ser usados clinicamente com o fim de discriminar a presença de tosse e dispneia cardiogénica da não cardiogénica (Schober, 2005; Oyama et al., 2007b; Oyama, 2008). Encontram-se ainda associados ao alívio da ICC, uma vez que à medida que esta regride as suas concentrações tendem a baixar rapidamente, sendo, assim, também úteis como guias terapêuticos na ICC crónica (Schober, 2005). Neste sentido, estudos como o de Boswood et al. (2008), o de Oyama et al. (2008) e o de Prosek,

Sisson, Oyama e Solter (2007) documentam a capacidade destes marcadores em diferenciar a origem destes sinais, tendo observado que o NT-próPCN e o NT-próPAN o faziam de modo preciso, sendo este último, inclusivamente, superior ao PCN nesta diferenciação.

### **5.5.2.3 – Endotelinas**

Existem várias evidências sugerindo que as endotelinas se encontram aumentadas em circulação no decorrer de ICC, tanto em cães como em humanos e gatos, podendo, deste modo, a sua análise ser considerada útil do ponto de vista diagnóstico (Schober, 2005; O'Sullivan et al., 2007b).

Devido à sua reactividade cruzada nos testes reactivos actuais, é mais realista usar o termo imunoreactividade tipo endotelina do que expressar os valores desta como concentração de endotelinas (Schober, 2005). Assim sendo, é documentada a presença de uma imunoreactividade tipo endotelina superior em duas a dez vezes na ICC, comparativamente a animais saudáveis, independentemente da etiologia subjacente (Schober, 2005). Correlaciona-se também a magnitude deste aumento com o compromisso hemodinâmico e a classe funcional, tanto em humanos como em animais (Schober, 2005). Neste sentido, é sugerido por O'Sullivan, O'Grady e Minors (2003) que esta possa ser adicionada à lista dos biomarcadores de activação neuro-hormonal em cães com CMD e ICC. Conquanto, os níveis plasmáticos das endotelinas parecem ter um poder discriminatório inferior entre os pacientes com ICC assintomática ou moderada e os animais saudáveis, do que outros testes como o PCN, o NT-próPCN, e o NT-próPAN (Schober, 2005), pois este péptido nas fases iniciais da doença tem uma acção essencialmente parácrina e, assim, pouca quantidade do mesmo é libertada para a circulação (Elliott & Marr, 2001). No entanto, este teste apresenta igual sensibilidade no que concerne ao prognóstico fatal a curto prazo, relativamente aos péptidos natriuréticos (Schober, 2005).

### **5.5.2.4 – Outros parâmetros**

Em cães com CMD foram igualmente relatadas concentrações elevadas de noradrenalina (Ware et al., 1990; Tidholm et al., 2005; O'Sullivan et al., 2007b), de aldosterona (Koch et al., 1995; Tidholm et al., 2001b; O'Sullivan et al., 2007b), de cortisol, de vasopressina (Tidholm et al., 2005) e de renina, assim como diminuídas de tiroxina livre (Tidholm et al., 2001b), sendo que, de um modo geral, se encontraram maiores alterações nos animais que já se apresentavam sintomáticos e com ICC, do que naqueles em que a doença ainda se encontrava numa fase oculta.

No estudo de O'Sullivan et al. (2007b) foram apenas descritas concentrações elevadas de noradrenalina em pacientes com CMD sintomatológica, não se tendo detectado alterações nas fases anteriores, o que está em concordância com outro trabalho (Ware et al., 1990)

onde estas concentrações também se encontraram correlacionadas positivamente com a gravidade da IC. Já Tidholm et al. (2005) relataram a presença de concentrações aumentadas de catecolaminas em ambas as fases da doença, tendo também documentado um aumento das concentrações de noradrenalina urinária nos pacientes com CMD.

No caso dos humanos, as concentrações plasmáticas da noradrenalina aumentam em proporção com o grau de disfunção sistólica ventricular esquerda, mesmo durante a fase subclínica da doença, o que sugere que estes aumentos não sejam apenas uma consequência da piora da congestão (O'Sullivan et al., 2007b). Contudo, Travill et al. (1992) relacionam, inicialmente, estes aumentos e o despoletar da IC a alterações hemodinâmicas, como seja o aumento da pressão capilar pulmonar, da pressão arterial média pulmonar, da pressão atrial direita e a diminuição do débito cardíaco.

Na investigação de O'Sullivan et al. (2007b) também foram encontradas concentrações elevadas de aldosterona em pacientes com CMD, mas, tal como as concentrações de noradrenalina, estas só foram encontradas em pacientes na qual esta doença já se manifestava sintomatologicamente, o que está de acordo com os trabalhos de Koch et al., (1995) e de Tidholm et al. (2001b). No entanto, a ausência de concentrações elevadas desta hormona na fase oculta não significa obrigatoriamente que não exista uma activação a nível local, activação esta que, como já foi referido, pode desempenhar um importante papel no remodelamento miocárdico (O'Sullivan et al., 2007b). Neste sentido, foi descrita em humanos por Mizuno et al. (2001) uma correlação entre os níveis da aldosterona cardíaca e o aumento de pressão no final da diástole, a diminuição da fracção de ejeção ventricular e a presença de disfunção sistólica.

## **5.6 – Outras técnicas diagnósticas**

A variabilidade do ritmo cardíaco sofre caracteristicamente uma diminuição com o abrandamento da acção parassimpática secundária ao aumento do SNS (Morais & Schwartz, 2005). Assim, esta encontra-se diminuída com o aumento da gravidade da CMD, sendo que, no entanto, a sua análise não apresenta utilidade clínica comprovada (Minors & O'Grady, 1997; Calvert & Wall, 2001a; Calvert & Wall, 2001b), e não estando esta diminuição relacionada com a origem da ICC, mas sim, com a sua presença em si (Minors & O'Grady, 1997).

A relevância diagnóstica destas alterações poder-se-ia prender com a sua combinação aos níveis aumentados de noradrenalina, elevando, por conseguinte, a suspeita da presença de uma disfunção cardíaca (Minors & O'Grady, 1997). Não obstante, alguns modelos de medição da variabilidade do ritmo cardíaco, e, assim, da influência parassimpática, têm sido desenvolvidos (Martinez Pereira, Wooley, Culshaw, French & Martin, 2008).

O índice de tónus vasovagal é um indicador da variabilidade do ritmo cardíaco que disponibiliza informações sobre as variações de ritmo de alta frequência, sendo estas da

responsabilidade do estímulo parassimpático (Martinez Pereira et al., 2008). Este índice é apontado como tendo vantagens diagnósticas em várias doenças, podendo distinguir pacientes pertencentes a várias classes de IC e diferenciar a presença de ICC de doenças não cardíacas (Martinez Pereira et al., 2008). O mesmo índice apresenta também uma diminuição significativa em canídeos com IC mais grave, assim como no despoletar da ICC (Boswood & Murphy, 2006). No entanto, de acordo com o estudo de Martinez Pereira et al. (2008), este índice tem a desvantagem dos seus resultados serem afectados pela presença de arritmias, que são muito frequentes nos animais acometidos pela CMD, pois é necessária a presença de ritmo sinusal durante pelo menos 20 intervalos R-R seguidos. Contudo, os mesmos autores (Martinez Pereira et al., 2008) consideram este método diagnóstico preciso, aquando da avaliação da gravidade da IC em pacientes com CMD.

## **6. Anatomo e histopatologia**

Ao exame anatomopatológico os cães com CMD apresentam-se, em geral, com dilatação das quatro câmaras cardíacas, ou, predominantemente, das do lado esquerdo (Sandusky, Capen & Kerr, 1984; Kittleson, 1998b; Sisson et al., 1999; Tidholm & Jönsson, 2005; Ware, 2006a). Nestes animais, é evidente uma hipertrofia excêntrica do miocárdio, verificando-se um aumento da relação peso do coração/peso do corpo e uma diminuição da relação entre a espessura da parede ventricular e o diâmetro desta câmara cardíaca (Sandusky et al., 1984; Sisson et al., 1999; Borgarelli et al., 2001; Boon, 2002). Deste modo, o septo e a parede livre têm tipicamente uma aparência mais fina do que o normal, podendo, porém, encontrar-se dentro dos valores normais na CDM inicial (Kittleson, 1998b; Boon, 2002; Ware, 2006a). O músculo cardíaco apresenta-se pálido, macio e flácido (Kittleson, 1998b; Sisson et al., 1999), enquanto que os músculos papilares, por seu lado, estão frequentemente com uma aparência achatada e atrófica (Sandusky et al., 1984; Kittleson, 1998b; Sisson et al., 1999; Ware, 2006a). Já o ânulo das valvas átrio-ventriculares encontra-se aumentado em proporção à magnitude da dilatação das câmaras (Sisson et al., 1999). Adicionalmente, também poderão ser encontradas alterações degenerativas leves a moderadas nas mesmas (Ware, 2006a), e alongamento e espessamento ligeiro das cordas tendíneas (Sisson et al., 1999). Uma vez colocado sobre uma mesa o coração dilatado destes pacientes tende a colapsar (Kittleson, 1998b).

O endocárdio atrial e ventricular esquerdo está com frequência ligeiramente espessado, pois a gravidade da hipertrofia miocárdica nem sempre é evidente com clareza devido à dilatação das câmaras cardíacas, sendo, assim, a melhor maneira de o demonstrar o uso da quantificação da relação peso do coração/peso do corpo e da relação peso do coração/superfície corporal, que se encontram em geral aumentadas (Sisson et al., 1999). Além disto, poderão ser encontrados pequenos focos disseminados de necrose, hemorragia

e fibrose miocárdica, mas tais achados não costumam ser extensos (Sandusky et al., 1984; Sisson et al., 1999).

As alterações histopatológicas descritas em humanos, cães e gatos com CMD idiopática incluem alongamento, estiramento, diminuição, atrofia ou ondulação das miofibras, infiltração lipídica, vacuolização do citoplasma, hipertrofia de miócitos individuais, variação do diâmetro das miofibras, fibrose e, por vezes, necrose (Borgarelli et al., 2001). Estas lesões afectam essencialmente o ventrículo esquerdo (Ware, 2006a), sendo mais pronunciadas na base dos músculos papilares, no septo interventricular e nas regiões subendocárdicas da parede livre (Sandusky et al., 1984; Calvert et al., 1997a; Sisson et al., 1999). Em casos mais avançados poderá haver uma maior disseminação das áreas de fibrose e infiltração lipídica miocárdica (Sisson et al., 1999). O remodelamento das artérias coronárias, a que se assiste nesta doença, é evidenciado no decorrer do exame histopatológico pela presença de hiperplasia da íntima e hipertrofia excessiva das células musculares lisas da média (Sisson et al., 1999), podendo estas apresentarem-se com calibre diminuído (Calvert et al., 1997a).

A nível histopatológico parecem existir duas formas distintas de CMD idiopática, a cardiomiopatia dos Boxers e dos Dobermanns (Tidholm & Jönsson, 2005), correspondendo à degenerativa por infiltração lipídica (Dukes-McEwan, Borgarelli, Tidholm, Vollmar & Häggström, 2003), e a cardiomiopatia detectada nas outras raças em geral, abrangendo também Boxers e Dobermanns, e sendo classificada pela presença de atenuação e ondulação das fibras (Dukes-McEwan et al., 2003; Tidholm & Jönsson, 2005). Destas, a forma de CMD correspondente à presença de atenuação e ondulação das fibras parece ser a mais prevalente, uma vez que afecta um maior número de raças comparativamente à outra forma histopatológica de CMD (Tidholm & Jönsson, 2005).

A possível causa para o aparecimento da ondulação nas fibras cardíacas poderá ser a disrupção colagénica, que ocorre durante o remodelamento cardíaco e que é responsável pela sua dilatação (Tidholm & Jönsson, 2005). No entanto, tanto o trabalho de Tidholm et al. (1998) como o de Tidholm, Häggström e Jönsson (2000) advogam que o desenvolvimento destas alterações não seja uma resposta à dilatação cardíaca nem ao estiramento miocitário, uma vez que estas não se encontram presentes noutras doenças nas quais existe igualmente sobrecarga crónica de volume, estiramento miocárdico e dilatação cardíaca, e, pelo contrário, estão patentes em animais muito jovens e de corações não dilatados (Tidholm et al., 2000; Tidholm & Jönsson, 2005). Na verdade, estas alterações histológicas podem preceder os sinais clínicos e ecocardiográficos de CMD e, assim, indicar a presença de uma fase precoce desta doença (Tidholm et al., 2000; Tidholm & Jönsson, 2005).

A presença destas alterações foi documentada numa grande percentagem dos canídeos inseridos em diversos estudos, estando presente em 90% a 100% dos animais com CMD



nos trabalhos de Sandusky et al. (1984), Tidholm et al. (1996), Tidholm, Svensson e Sylvén (1997) e Tidholm et al. (1998). É, assim concluído, de acordo com o trabalho de Tidholm et al. (1998), que o exame histopatológico dos animais afectados, e a presença de fibras atenuadas e onduladas, pode constituir um teste diagnóstico para a CMD após a morte do animal, tendo isto também sido realçado posteriormente por Dukes-McEwan et al. (2003).

A biópsia em vida do ventrículo direito, além de questionável na aplicação, poderá não ser suficiente para identificar a presença destas fibras alteradas e, por conseguinte, para fazer o diagnóstico desta fase precoce da CMD, uma vez que, como referido, estas alterações se encontram essencialmente no lado esquerdo do coração, sendo, assim, necessário o exame pós-morte ou a biópsia do lado esquerdo do coração para ser atingido o diagnóstico definitivo desta fase de CMD (Tidholm et al., 2000).

Uma vez que a própria estrutura miocitária se encontra alterada nesta forma de CMD, a origem desta deformação poderá ser mesmo causada por defeitos das proteínas citoesqueléticas, e sendo, por conseguinte, estas as responsáveis por transmitir a força contráctil aos sarcomeros e miócitos adjacentes, o seu comprometimento impedirá a normal contractilidade levando à atrofia miocitária secundária (Tidholm & Jönsson, 2005).

Por seu lado, a substituição fibrolipídica tecidual miocárdica, que também pode ocorrer, é tida como sendo uma consequência da perda miocitária originada por diferentes causas, como a miocardite ou secundariamente a outro estímulo nocivo (Tidholm & Jönsson, 2005).

Ultra-estruturalmente, as principais alterações encontradas nos miócitos dos pacientes com CMD foram desorientação e perda de miofibras, espessamento irregular e degeneração das bandas Z, alterações mitocondriais e presença de numerosos grânulos de glicogénio e de vacúolos lipídicos, assim como aumento do número de lisossomas e presença de grânulos de lipofuscina (Sandusky et al., 1984). Contudo, estas alterações ultra-estruturais não são específicas desta doença e, assim, não são diagnósticas da CMD (Sandusky et al., 1984).

## **7. Terapia**

O principal objectivo da terapêutica aplicada na CMD é reverter o processo responsável pela sua patogénese antes que se desenvolva lesão miocárdica irreversível (Sisson et al., 1999). No entanto, visto que nem sempre a causa subjacente ao desenvolvimento da CMD é conhecida, este objectivo deverá focar-se no controlo da pré-carga, pós-carga e da função sistólica (O'Grady, Minors, O'Sullivan & Horne, 2008). Além disto, poderá procurar-se a reversão de algumas causas despoletantes de IC, assim como o alívio de sinais da IC, a melhoria do débito cardíaco, o controlo das arritmias, o melhoramento da qualidade de vida e a redução da mortalidade (Sisson et al., 1999; Ware, 2006a).

A terapia da CMD em cães com IC evidente pode incluir inibidores da ECA (IECA), agentes diuréticos e glicosídeos cardíacos (Borgarelli et al., 2001; Ware, 2006a), assim como outros

agentes inotrópicos potentes, vasodilatadores e drogas anti-arrítmicas, como os antagonistas dos receptores beta e os antagonistas do cálcio (Sisson et al., 1999).

Apesar dos aspectos gerais da terapêutica desta doença, a abordagem à IC deve ser conduzida especificamente às circunstâncias individuais de cada caso, uma vez que não existe nenhum conjunto de drogas, ou nenhuma droga isoladamente, que seja efectiva na abordagem de todos os cães nem de todas as fases da doença (Sisson et al., 1999; O'Grady et al., 2008).

## **7.1 – Fármacos utilizados na cardiomiopatia dilatada**

### **7.1.1 – Glicosídeos cardíacos**

Acredita-se que os glicosídeos cardíacos possuem um efeito inotrópico fraco, um efeito cronotrópico negativo e acção anti-arrítmica, sendo, deste modo, as indicações para o seu uso em humanos a disfunção sistólica e as frequências cardíacas elevadas, em particular as taquiarritmias supraventriculares (Borgarelli et al., 2001; Bulmer & Sisson, 2005).

Os glicosídeos cardíacos são a única classe de inotrópicos positivos que actuam independentemente do AMP cíclico, o que lhe fornece algum grau de segurança (Bulmer & Sisson, 2005). Esta acção é desenvolvida ao interferirem na ATPase sódio/potássio miocárdica, aumentando indirectamente o número de iões cálcio no interior da célula e melhorando a contractilidade cardíaca (Bulmer & Sisson, 2005). Para além disto, ao inibir a ATPase sódio/potássio, este fármaco também sensibiliza os barorreceptores, inibe a reabsorção tubular de sódio, e aumenta a entrega de sódio nos túbulos distais, resultados estes que levam respectivamente a uma atenuação da actividade do SNS, a uma promoção moderada da diurese e a uma inibição da libertação de renina (Bulmer & Sisson, 2005), podendo ser considerado o efeito positivo da digoxina sobre a sensibilidade dos barorreceptores o seu principal benefício terapêutico (Ware, 2006a).

Apesar deste mecanismo parecer funcionar bem em células normais, num miocárdio em falência o efeito parece estar reduzido (Borgarelli et al., 2001), para além de que o risco de se desenvolver um efeito pro-arrítmico em células sobrecarregadas de cálcio deve ser considerado em pacientes com taquiarritmias ventriculares (Borgarelli et al., 2001).

A digoxina encontra-se indicada para o tratamento de cães com CMD e sinais clínicos de IC (Sisson et al., 1999), apresentando a maioria dos animais uma resposta clínica benéfica ao seu uso (Sisson et al., 1999). A terapia é geralmente iniciada com doses de manutenção, havendo alguns cães que podem desenvolver toxicidade em doses relativamente baixas, principalmente Dobermanns (Ware, 2006a), sendo que a presença de hipocalémia e de azotémia predispõem ao desenvolvimento desta intoxicação, devendo, deste modo, ser feita a monitorização destes parâmetros (Bulmer & Sisson, 2005; Ware, 2006a).

Este agente reduz a activação do SNS e do SRAA (Sisson et al., 1999), para além de que se demonstra moderadamente efectivo na diminuição da frequência ventricular em cães com FA (Sisson et al., 1999; Ware, 2006a; Oyama, 2008). Infelizmente, uma vez que esta droga requer algum tempo para atingir concentrações estáveis, a mesma não poderá ser usada para produzir melhoras sintomatológicas ou para controlar o ritmo rapidamente (Bulmer & Sisson, 2005), não sendo, deste modo, utilizada em emergências (Oyama, 2008). Já na manutenção terapêutica com o uso deste digitálico a sua dose deverá ser ajustada periodicamente através da monitorização das suas concentrações serológicas (Sisson et al., 1999), da resposta terapêutica e da presença de evidências de intoxicação (Bulmer & Sisson, 2005). Em pacientes que, concomitantemente com a afecção cardíaca, apresentem insuficiência renal poderá ser usada a digitoxina em substituição da digoxina uma vez que a primeira apresenta eliminação hepática (Bulmer & Sisson, 2005).

### **7.1.2 – Drogas inotrópicas não digitálicas**

A CMD é caracterizada por uma disfunção sistólica primária sendo, deste modo, racional o uso de suporte inotrópico. O pimobendan, a amrinona e a milrinona são drogas inotrópicas não digitálicas que têm sido usadas no tratamento de cães com disfunção sistólica (Borgarelli et al., 2001). Estas drogas possuem um efeito inotrópico positivo superior ao da digoxina bem como uma acção vasodilatadora periférica (Sisson et al., 1999; Borgarelli et al., 2001). O efeito inotrópico positivo destas três drogas é causado pela inibição da fosfodiesterase tipo III, que degrada o AMP cíclico (Borgarelli et al., 2001; Bulmer & Sisson, 2005; Ware, 2006a). Com o conseqüente aumento dos níveis do AMP cíclico, originados pela amrinona e pela milrinona, desenvolvem-se efeitos benéficos como o efeito inotrópico (Borgarelli et al., 2001), por maior entrada de cálcio no interior da célula e no retículo plasmático, facilitando o relaxamento ventricular e originando redução da pós-carga secundariamente à vasodilatação periférica (Bulmer & Sisson, 2005). Contrariamente aos simpaticomiméticos, os efeitos inotrópicos da amrinona e da milrinona mantêm-se inalterados ao longo do tempo, pois as suas acções não são dependentes dos receptores beta (Borgarelli et al., 2001; Bulmer & Sisson, 2005).

Infelizmente, a elevação dos níveis de cálcio intracelulares aumenta o consumo energético e a demanda de oxigénio cardíaco, e tanto estes fármacos como os simpaticomiméticos podem promover taquicardia e FA, devendo, deste modo, o tratamento com estas drogas ser acompanhado de uma monitorização por ECG de forma a serem detectadas estas alterações e, devendo-se, caso necessário, promoverem-se alterações à terapêutica (Bulmer & Sisson, 2005).

O aumento da contractilidade observado com a amrinona e a milrinona parece ser dependente da espécie em que actua, apresentando um maior efeito em cães e gatos do

que em humanos e ratos (Borgarelli et al., 2001), possuindo, no entanto, ambos os compostos efeitos farmacológicos semelhantes.

O pimobendan é uma droga que tem efeito inotrópico positivo e propriedades vasodilatadoras, sendo, à semelhança da amrinona e da milrinona, um inibidor das fosfodiesterase, reduzindo a destruição do AMP cíclico, mas apresentando, ainda, propriedades sensibilizadoras do cálcio (Fuentes, 2004; Hogan & Green, 2009). Esta droga origina o aumento da contractilidade e do relaxamento miocárdico pela potenciação da via de transdução do sinal adrenérgico resultante do aumento da libertação e recuperação do cálcio, provocando dilatação atrial e venosa pela sua acção inibidora da fosfodiesterase III como consequência do aumento do AMP cíclico (Fuentes, 2004). Assim, o efeito inotrópico provém da inibição da fosfodiesterase III e da acção sensibilizadora do cálcio, enquanto que os seus efeitos vasoactivos resultam da inibição da fosfodiesterase III (Fuentes, 2004). Esta acção sensibilizadora do cálcio pode, assim, assumir uma importância relevante nos animais com IC devido à via de transdução do sinal adrenérgico se encontrar diminuída (Fuentes, 2004). Adicionalmente aos seus efeitos inotrópicos e vasodilatadores, o pimobendan possui ainda efeitos sobre a função diastólica (Fuentes, 2004) e neuro-hormonais benéficos, reduzindo os níveis plasmáticos de noradrenalina e de citocinas inflamatórias (Hogan & Green, 2009).

Esta acção sobre o aumento da contractilidade miocárdica ocorre sem que se verifique um aumento do consumo de oxigénio, como acontece com as drogas simpaticomiméticas e os agentes inibidores puros da fosfodiesterase (Borgarelli et al., 2001), para além de que se observa uma redução moderada na resistência vascular pulmonar e sistémica, uma diminuição marcada da pressão ventricular no final da diástole e um aumento moderado no ritmo e débito cardíaco (Fuentes, 2004). Para além das vantagens associadas ao seu efeito sensibilizador do cálcio, existe ainda uma redução do risco de indução de arritmias, de lesão e morte celular devido à sobrecarga de cálcio, exercendo os seus efeitos sem que se verifique um aumento do consumo energético e possuindo um potencial em reverter a disfunção sistólica em fase de acidose e de *stunning* miocárdico (Bulmer & Sisson, 2005). Como resultado do seu uso, verifica-se uma diminuição da actividade dos mecanismos neuro-hormonais compensatórios, ao que se adiciona uma reversão sobre a dessensibilização dos barorreceptores (O'Grady et al., 2008), redução da agregação plaquetária (O'Grady et al., 2008) e uma acção anti-inflamatória pela diminuição das citocinas (O'Grady et al., 2008).

Numa comparação entre o pimobendan e a amrinona em cães com IC induzida por alteração de ritmo, foi demonstrado que o pimobendan provocava maior incremento na função sistólica, assim como maior redução nas pressões atriais e ventriculares do final da diástole do que a amrinona, tendo, no entanto, sido verificadas diminuições equivalentes na

resistência vascular periférica em ambas as drogas (Fuentes, 2004). O pimobendan traduz também uma maior vantagem sobre o relaxamento ventricular esquerdo (Fuentes, 2004).

Num estudo conduzido em 81 cães com CMD, demonstrou-se que o pimobendan, ou o pimobendan associado a benazepril, parecia exercer uma maior influência positiva sobre a inibição dos sintomas da IC comparativamente ao tratamento isolado com benazepril (Borgarelli et al., 2001). No mesmo estudo, mas a longo-prazo, foram observados tempos de sobrevida significativamente maiores nos animais que receberam tratamento com o pimobendan e benazepril em comparação ao tratamento isolado com benazepril (Fuentes, 2004). Outros trabalhos incidiram sobre a adição do pimobendan à terapia convencional da CMD, à base de furosemida, enalapril e digoxina (Fuentes et al., 2002; Gordon, Miller & Saunders, 2006), ou só de IECA e diurético (Fuentes, 2004; O'Grady, Minors, O'Sullivan & Horne, 2003; O'Grady et al., 2008), tendo-se observado melhorias e aumentos de sobrevivência consideráveis nos animais tratados com a adição desta droga. Conclusivamente, o pimobendan melhora a qualidade de vida e é provável que contribua para um aumento da sobrevida dos pacientes (Oyama, 2008).

Já os simpaticomiméticos aumentam a contractilidade cardíaca através da sua ligação aos receptores cardíacos beta (Bulmer & Sisson, 2005). Apesar da capacidade destas drogas em melhorar a contractilidade cardíaca, nem todas são susceptíveis de serem utilizadas na IC, dependendo a especificidade para a ligação aos receptores beta da droga utilizada e da sua dose (Bulmer & Sisson, 2005). Assim, tanto o isoproteronol como a noradrenalina e a adrenalina são considerados inapropriados para serem usados na IC, uma vez que estes tendem a promover a taquicardia, arritmias e alterações indesejáveis na resistência vascular periférica (Bulmer & Sisson, 2005).

Por seu lado, a dopamina e a dobutamina são as drogas simpaticomiméticas mais indicadas para a terapêutica da IC, ligando-se aos receptores beta<sub>1</sub> e estimulando, deste modo, a produção de AMP cíclico (Bulmer & Sisson, 2005). Ambas as drogas são eficazes no aumento da contractilidade cardíaca, contudo existem vários inconvenientes no seu uso a longo prazo, como seja o facto de terem que ser administradas por via intra-venosa (IV) em infusão contínua, ou por potenciarem o desenvolvimento de arritmias ventriculares e de verem limitada a sua resposta inotrópica positiva em cerca de 24 a 48 horas devido à regulação negativa dos receptores beta, sendo, por conseguinte, estas drogas apenas usadas no maneio a curto prazo de IC aguda grave (Bulmer & Sisson, 2005).

Tanto os beta agonistas como os inibidores das fosfodiesterases podem ser administrados por infusão contínua e são considerados úteis no tratamento de emergência (Oyama, 2008).

### **7.1.3 – Agentes inibidores da enzima conversora do angiotensinogénio (IECA)**

As drogas desenvolvidas no sentido de inibirem a ECA bloqueiam, deste modo, a formação de All, promovem o aumento dos níveis de bradicininas circulantes e podem temporariamente reduzir os níveis de aldosterona (Bulmer & Sisson, 2005). Estas drogas são consideradas vasodilatadores e diuréticos moderados, sendo apontado que as suas vantagens terapêuticas advêm principalmente das suas capacidades em atenuar as consequências nefastas associadas à activação prolongada do SRAA (Bulmer & Sisson, 2005). Adicionalmente, a estas vantagens é sugerido que o valor benéfico destas drogas na CMD também esteja associado à melhoria da perfusão coronária subendocárdica mediada pelas bradicininas (Nikolaidis, Doverspike, Huerbin, Hentosz & Shannon, 2002).

O uso de IECAs começou a ser comum em medicina veterinária desde que dois grandes estudos em humanos (The CONSENSUS Trial Study Group, 1987; The SOLVD investigators, 1991) demonstraram um aumento da sobrevivência em pacientes com ICC ao adicionarem enalapril à terapia convencional. Em cães foram desenvolvidos estudos semelhantes focados em animais com ICC, CMD ou DDVC (The COVE Study Group, 1995; Borgarelli et al., 2001).

Alguns destes trabalhos evidenciaram que os pacientes tratados com enalapril apresentavam melhorias clínicas superiores ao grupo tratado com placebo, indo isto em acordo com o que tinha sido anteriormente observado em humanos. Evidenciou-se também que os animais com CMD beneficiariam mais do que os com DDVC (The COVE Study Groupe, 1995; Borgarelli et al., 2001), indicando que o possível envolvimento do SRAA se fazia num grau diferente em cada uma destas doenças. Apesar destes resultados, Ettinger et al. (1998) evidenciaram melhores resultados nos animais com DDVC, mas, neste trabalho, o enalapril foi adicionado à terapia padrão, onde ainda demonstrou contribuir para um prolongamento do período de tempo até à falha terapêutica em até duas vezes relativamente ao tratamento padrão isoladamente, e tendo este estudo como objectivo confirmar a eficácia do enalapril a longo prazo no tratamento e na progressão dos sinais clínicos.

Outros IECAs, como o imidapril, também comprovaram a sua utilidade clínica, tendo este demonstrado não ser inferior ao enalapril e ao benazepril em termos de eficácia e tolerância (Amberger et al., 2004; Besche, Chetboul, Lachaud Lefay & Grandemange, 2007). Dos IECAs existentes, o enalapril, o benazepril, o imidapril e o ramipril encontram-se actualmente em uso no tratamento de cães com IC (Lefebvre et al., 2007).

Na CMD, esta inibição da ECA é benéfica podendo atenuar a progressão da dilatação cardíaca e a regurgitação mitral secundária (Ware, 2006a). Desta forma, a inibição efectiva da ECA tornou-se uma pedra basilar na terapia moderna da ICC, oferecendo os IECAs uma boa oportunidade para aumentar a sobrevivência e reduzir a morbilidade, que geralmente acompanha a ICC nos animais com CMD (Sisson et al., 1999).

No campo clínico também se observou que a administração de IECAs pode elevar os níveis de adrenoreceptores beta<sub>2</sub> a nível cardíaco e periférico, bem como melhorar o prognóstico e a função cardíaca em pacientes humanos com ICC (Borgarelli et al., 2001).

#### **7.1.4 – Agentes bloqueadores dos receptores beta**

No que concerne aos beta-bloqueadores, a sua maior indicação terapêutica prende-se com o bloqueio do efeito tóxico a longo prazo da noradrenalina e pela inibição sobre o remodelamento hipertrófico do miocárdio (Borgarelli et al., 2001). No decorrer da ICC os adrenoreceptores beta sofrem regulação negativa, tendo os antagonistas beta demonstrado que poderiam reverter este efeito tanto em humanos como em cães (Borgarelli et al., 2001). Assim, os efeitos benéficos destes agentes são a redução das concentrações plasmáticas de noradrenalina, o aumento da densidade de receptores beta, através da regulação positiva dos mesmos, e, paradoxalmente, aumento da contractilidade do coração insuficiente (Sisson et al., 1999). Além disto, os beta-bloqueadores também suprimem determinadas arritmias, reduzem a demanda miocárdica de oxigénio e melhoram a eficiência energética do mesmo, obtendo, assim, como resultado final uma melhoria na hemodinâmica sanguínea e uma redução nos sintomas clínicos de alguns pacientes humanos com CMD (Sisson et al., 1999).

Deste modo, a densidade de adrenoreceptores beta tende a recuperar para níveis normais durante o bloqueio beta (Borgarelli et al., 2001). Ademais, é sugerido que o suporte inotrópico seja mantido, independentemente da presença do agente beta-bloqueador, com a participação do sistema adrenérgico, através de aumentos periódicos locais da libertação de neurotransmissores, ou pela elevação dos níveis circulantes de catecolaminas produzidas durante o exercício ou noutra actividade (Borgarelli et al., 2001).

Vários estudos em humanos demonstraram o efeito benéfico dos beta-bloqueadores na sintomatologia, na função sistólica e na sobrevivência de pacientes com CMD (Borgarelli et al., 2001), sendo usados extensivamente nestes pacientes (Oyama, 2008). A eficácia clínica foi documentada em muitos antagonistas dos receptores beta incluindo o carvedilol, o metoprolol, bucindolol e bisoprolol em combinação com a terapia padrão (Borgarelli et al., 2001). Destes o bisoprolol e o metoprolol são ambos antagonistas selectivos dos receptores beta<sub>1</sub>, enquanto que o carvedilol e o bucindolol são antagonistas tanto dos receptores alfa<sub>1</sub> como dos beta<sub>1</sub> (Sisson et al., 1999). Uma vez que o sistema nervoso simpático parece ser activado precocemente no curso da doença é proposto que a terapia antagonista beta-adrenérgica deva ser iniciada logo que possível.

Quanto a decidir que tipo de beta-bloqueadores usar, entre selectivos e não selectivos, há que ter em conta algumas considerações. É importante ter presente que, à medida que a IC se desenvolve, a proporção de receptores beta<sub>2</sub> e alfa<sub>1</sub> cardíacos aumenta e que o stress oxidativo é fortemente elevado. A IC na CMD é, conseqüentemente, associada com

alterações em todos os subtipos de adrenoreceptores (Borgarelli et al., 2001), para além de que se aponta que existam respostas qualitativa e quantitativamente diferentes, nos pacientes, aos bloqueadores selectivos e não selectivos (Borgarelli et al., 2001). É sugerido, deste modo, que se usem beta-bloqueadores não selectivos para aliviar os efeitos cardíacos devidos ao aumento da actividade adrenérgica (Borgarelli et al., 2001), tendo o estudo de Nikolaidis et al. (2006) comparado o tratamento a curto-prazo com o metoprolol ou com carvedilol e concluído que este último era superior no que concerne aos efeitos hemodinâmicos e metabólicos, o que veio confirmar as importantes vantagens do bloqueio não selectivo na CMD.

O carvedilol é um beta-bloqueador não selectivo de terceira geração com propriedades vasodilatadoras e antioxidantes, sendo que, quando administrado a cães com IC induzida experimentalmente, origina melhorias na contractilidade, reduz o aumento cardíaco e suprime a formação de arritmias (Oyama et al., 2007a). Contudo o trabalho de Oyama et al. (2007a) não detectou melhorias ecocardiográficas ou nos níveis neuro-hormonais em pacientes caninos tratados durante três meses com esta droga, tendo, no entanto, acrescentado que tal resultado se poderia prender com a dose utilizada e a gravidade da doença presente nos animais inseridos no estudo.

Há que ter em conta que o efeito farmacológico inicial dos antagonistas dos receptores beta é representado por uma diminuição do suporte adrenérgico do coração, podendo existir uma exacerbação dos sintomas (Hogan & Green, 2009). Assim, esta terapia deve ser instituída em pacientes estáveis e em baixas doses, sendo só numa fase posterior aumentadas lentamente (Hogan & Green, 2009). Para além disto, nem todos os pacientes com IC toleram os beta-bloqueadores, apresentando descompensação cardíaca rápida e pioria dos sinais congestivos, podendo até mesmo morrer secundariamente ao tratamento, mesmo quando este é realizado com doses baixas (Sisson et al., 1999; Meurs, 2005). O uso destas drogas só deverá ser feito em animais com doença cardíaca estável evitando-se, deste modo, em pacientes com sinais de congestão activos (Oyama, 2008).

O efeito benéfico da terapia com estes antagonistas na CMD só se torna aparente após uma medicação prolongada (Oyama, 2008). Contudo, estas drogas, num processo dependente do tempo, podem reverter o remodelamento e melhorar a função sistólica à medida que este efeito se desencadeia, podendo mesmo a geometria cardíaca voltar ao normal (Bulmer & Sisson, 2005). Infelizmente, devido ao período necessário para que estes benefícios se tornem importantes, nem todos os animais com CMD poderão desfrutar dos mesmos por não sobreviverem tempo suficiente (Bulmer & Sisson, 2005; Oyama, 2008).

O principal inconveniente do uso destes fármacos ocorre devido ao facto de inicialmente provocarem um efeito inotrópico negativo, tornando-se importante que a sua administração seja feita juntamente com um inotrópico positivo durante esta primeira fase da terapia, podendo o pimobendan ser um agente satisfatório neste suporte (Bulmer & Sisson, 2005).



### 7.1.5 - Diuréticos

Os diuréticos exercem uma função importante no manejo da IC uma vez que são os agentes mais efectivos na promoção do desenvolvimento de melhorias sintomatológicas rápidas e são os únicos capazes de controlar a retenção de fluidos nesta doença (Bulmer & Sisson, 2005). No entanto, os diuréticos não são consideradas drogas benignas, uma vez que activam o SNS e o SRAA e promovem a perda de potássio e magnésio, favorecendo, deste modo, o desenvolvimento de arritmias cardíacas (Sisson et al., 1999). Assim, os diuréticos desempenham um papel importante no tratamento inicial e no controlo a longo prazo da retenção de fluidos na maioria dos cães com CMD que se apresentam com ICC (Hogan & Green, 2009). Contudo, caso a ICC não esteja presente nestes animais, os diuréticos não devem ser usados, devido ao seu papel sobre as respostas neuro-hormonais (Hogan & Green, 2009), devendo, inclusivamente, sempre que sejam usados, ser direccionada a estratégia terapêutica no intuito de se aplicar a menor dose diurética possível capaz de controlar os sinais congestivos (Sisson et al., 1999). Neste sentido, em cães com sinais congestivos refractários poderão ser aplicados adicionalmente outros agentes diuréticos, um ou mais raramente dois (Sisson et al., 1999), ao que o uso simultâneo de um IECA também poderá ser vantajoso (Oyama, 2008).

Secundariamente à administração destes fármacos poderá desenvolver-se hipocalcemia, azotémia (Oyama, 2008) e alcalose, mas tal só ocorre raramente, a não ser que surja anorexia e vômito concomitantemente (Ware, 2006a).

Destes, a furosemida é o diurético normalmente mais utilizado, podendo iniciar-se a terapia com doses mais elevadas por via parenteral, sendo que, para uma terapia a longo prazo, a dose mínima efectiva administrada por via oral com um intervalo de tempo coerente é a melhor opção (Ware, 2006a).

Já os diuréticos tiazídicos são menos potentes, mas possuem uma semi-vida maior e actuam num local diferente da furosemida, disponibilizando maior acção diurética em pacientes que já estão a receber elevadas doses desta (Oyama, 2008).

A espirolactona, por seu lado, é um diurético poupador de potássio e apresenta um antagonismo pelos receptores de aldosterona, tendo, em associação com um IECA e um diurético de hansa, reduzido a mortalidade em seres humanos com IC de grau moderado a grave (Ware, 2006a). O uso desta droga antagonista da aldosterona é considerada benéfica na terapêutica da CMD (Bulmer & Sisson, 2005; Ware, 2006a). Nesta doença, apesar da inibição da ECA pelos IECAs ser considerada efectiva na redução dos níveis de aldosterona, há evidências da existência de um fenómeno de escape a este mecanismo (Bulmer & Sisson, 2005) adicionada ao facto da aldosterona possuir efeitos importantes no remodelamento cardíaco e na patogénese geral desta doença (Bulmer & Sisson, 2005; Ware, 2006a). Assim, os efeitos benéficos deste fármaco prendem-se essencialmente com as suas acções antiproliferativas e subsequente redução do remodelamento ventricular e

fibrose do que do seu fraco poder diurético (Oyama, 2008). A adição desta droga à terapia convencional de pacientes humanos com IC grave demonstrou originar uma redução de 30% na mortalidade e de 35% na frequência de hospitalizações por degradação do estado clínico (Bulmer & Sisson, 2005; Baliga, Ranganaa, Pitt & Koelling, 2006), tendo também sido demonstrado que o seu uso conjuntamente com um diurético tiazídico reduzia a ocorrência de alterações cardíacas fortemente negativas (Baliga et al., 2006). Outros benefícios da espironolactona prendem-se com os seus efeitos sobre a atenuação do SNS e na normalização do funcionamento dos barorreceptores (Oyama, 2008).

Independentemente da frequência e da via de administração, da ansa de Henle aos segmentos distais, há capacidade em produzir resistência aos diuréticos (Bulmer & Sisson, 2005). Assim, as estratégias de combate a esta resistência, provocada pela administração a longo prazo de diuréticos de ansa, inclui a adição de diuréticos tiazídicos e/ou a adição de antagonistas da aldosterona (Bulmer & Sisson, 2005). Esta estratégia de bloqueio nefrónico utilizando vários agentes que actuam em regiões diferentes do mesmo poderá permitir uma redução da dose de furosemida necessária para o controlo dos sinais congestivos do paciente (Bulmer & Sisson, 2005). Contudo, esta estratégia mais agressiva de manejo diurético predispõe o paciente ao desenvolvimento de alterações electrolíticas, à redução do débito cardíaco e da filtração glomerular, devendo ser tomadas medidas de modo a evitar a contracção excessiva de volume (Bulmer & Sisson, 2005).

#### **7.1.6 - Vasodilatadores**

O nitroprussionato de sódio é um vasodilatador potente de acção directa e ultracurta, devendo ser administrado por infusão IV lenta (Sisson et al., 1999), sendo muito útil em casos de ICC com risco de vida (Oyama, 2008). Foram documentados efeitos hemodinâmicos benéficos associados ao seu uso em pacientes com ICC secundária a CMD, como a redução da resistência vascular periférica, da pressão capilar pulmonar, da pressão de enchimento do AE, e o aumento do débito cardíaco (Sisson et al., 1999; Bulmer & Sisson, 2005). No entanto, devido ao risco de hipotensão, deverá ser feita a monitorização da pressão arterial durante o seu uso (Oyama, 2008).

O emprego de um vasodilatador arterial, como a hidralazina ou a amlodipina, associado a nitrato é uma alternativa aceitável aos IECAs em pacientes intolerantes a estes (Sisson et al., 1999; Ware, 2006a), podendo também ser usado como terapia adjuvante em cães com sinais persistentes de IC seguidamente ao tratamento com digoxina, furosemida e IECAs (Sisson et al., 1999; Ware, 2006a). Porém a hidralazina pode precipitar hipotensão e taquicardia reflexa, tendendo também a aumentar a activação neuro-hormonal existente na IC (Ware, 2006a).

### **7.1.7 – Bloqueadores dos canais de cálcio**

Os bloqueadores dos canais de cálcio são tidos como sendo os agentes mais efectivos na redução da frequência cardíaca (Sisson et al., 1999), podendo a sua administração crónica em pacientes com CMD apresentar maiores benefícios no funcionamento miocárdico (Sisson et al., 1999). Na aplicação destes agentes deve ser utilizada uma dose baixa inicialmente, que, com o curso da terapêutica, será aumentada a cada semana em 25% a 50% até que se atinjam os efeitos desejados. Há alguns cães que têm sensibilidade elevada a este fármaco de modo que uma dose banal do mesmo poderá ser o suficiente para originar uma redução marcada da frequência cardíaca e provocar uma piora da IC, para além de que também diminuem a contractilidade (Sisson et al., 1999).

## **7.2 – Condicionantes terapêuticas**

### **7.2.1 – Possibilidades de cura**

Existem duas circunstâncias para as quais existe uma possibilidade de cura nesta doença. Quando a sua origem se deve a taquicardia persistente ou recorrente, e quando esta advém de uma deficiência em taurina (Sisson et al., 1999).

Para o primeiro caso, a terapêutica passará pela prática de uma estratégia agressiva de combate à arritmia cardíaca, de modo a abolir a arritmia existente ou a reduzir a frequência (Sisson et al., 1999). Este esforço deverá ser feito independentemente de se ter a certeza, ou não, de que a referida IC teve a sua origem nesta alteração rítmica ou se se trata apenas de uma consequência da mesma (Sisson et al., 1999).

Quando a causa suspeita para o desenvolvimento da CMD é uma deficiência em taurina, caso particular de certas raças ou do uso de algumas dietas alternativas, ou, ainda, quando se encontram níveis plasmáticos reduzidos desta, a suplementação neste AAS deverá ser iniciada (Kittleson, 1998b; Sisson et al., 1999; Ware, 2006a; Oyama, 2008; Freeman, 2009; Hogan & Green, 2009).

É recomendada a suplementação concomitante com L-carnitina nos pacientes com deficiência em taurina, podendo, alternativamente, experimentar-se esta apenas se a suplementação isolada com taurina não surtir efeitos ao fim de algum tempo, evitando-se o uso inicial de L-carnitina que encarece o tratamento (Oyama, 2008). O consumo deste AA apresenta por norma resultados clinicamente significativos na recuperação da função miocárdica em três a quatro meses (Kittleson, 1998b). Os animais que responderem a qualquer uma destas suplementações, poderão abandonar ou diminuir a dose da terapêutica convencional, mas deverão, contudo, manter sempre a suplementação nestes nutrientes (Oyama, 2008).

Apesar da terapêutica para estes dois casos específicos incidir essencialmente nestes pontos, não deverá ser descurado o possível uso de diuréticos, IECAs e de digoxina por

mais de seis meses, pois a função miocárdica melhorará apenas gradualmente após a eliminação da causa subjacente, sendo, deste modo, necessário mais algum suporte terapêutico (Sisson et al., 1999).

### **7.2.2 – Tratamento da insuficiência cardíaca congestiva aguda**

Os animais que se apresentam com edema pulmonar fulminante como resultado da CMD são considerados emergências clínicas, que poderão resultar em morte num curto espaço de tempo se não for feita uma terapia agressiva (Kittleson, 1998b). Este tratamento agressivo de emergência resolve com sucesso cerca de 75% dos casos caninos de IC aguda, observando-se melhoras consideráveis nos sinais clínicos em 48 horas (Oyama, 2008). Assim, a ICC é aliviada pelo uso agressivo de diuréticos, vasodilatadores e inotrópicos positivos (Oyama, 2008), devendo, para além desta abordagem, a remoção manual de fluidos resultantes da ICC ser realizada em todos os animais que se apresentem com derrame pleural e abdominal significativo, tendo esta manobra como resultado um alívio rápido do esforço e stress respiratório (Oyama, 2008).

Os objectivos terapêuticos nesta fase visam reduzir o edema pulmonar e melhorar a oxigenação (Kittleson, 1998b). O edema pulmonar grave requer tratamento particularmente agressivo, podendo ser usado furosemida IV combinada com nitroprussionato de sódio (Sisson et al., 1999). O nitroprussionato de sódio deverá ser administrado por uma infusão contínua, devendo ser acompanhado de titulação da dose, começando-se numa dosagem baixa e sendo o ritmo de infusão aumentado até à estabilização do paciente ou até que se verifique uma descida da pressão arterial sistémica abaixo de 70 mmHg (Kittleson, 1998b; Sisson et al., 1999; Bulmer & Sisson, 2005). A administração desta droga deverá ser acompanhada de monitorização da pressão arterial de modo a que seja calculada o ritmo de infusão correcto (Kittleson, 1998b).

A furosemida quando administrada numa dose e frequência mais elevada IV nas primeiras horas, reduz rápida e eficientemente o volume plasmático de cães com edema pulmonar fulminante (Sisson et al., 1999; Keene & Bonagura, 2009). Alternativamente esta pode ser administrada numa dose mais baixa IV a cada hora até que se verifique uma descida do ritmo respiratório a menos de 30 ciclos respiratórios por minuto, sendo, posteriormente, mantida numa dose moderada com uma periodicidade mais baixa (Kittleson, 1998b; Sisson et al., 1999; Bulmer & Sisson, 2005). Deverá ter-se algum cuidado com as doses administradas, pois uma administração excessiva poderá causar desidratação profunda, depleção electrolítica, insuficiência renal, baixo débito cardíaco e colapso circulatório (Bulmer & Sisson, 2005).

Juntamente com estes agentes deverá ser feita oxigenoterapia, podendo esta ser feita por cateter nasal ou por câmara de oxigénio (Cobb, 1998; Kittleson, 1998b; Bulmer & Sisson, 2005; Oyama, 2008).

Nos animais com agudização da CMD, o uso de dobutamina, de agentes agonistas beta<sub>1</sub> e de inotrópicos positivos potentes poderá ser útil na terapêutica da contractilidade extremamente diminuída, do choque cardiogénico ou da ICC fulminante (Sisson et al., 1999; Ware, 2006a; Hogan & Green, 2009). A dobutamina poderá, neste sentido, ser administrada IV por infusão constante, não devendo, contudo, ser administrada conjuntamente com o uso de nitroprussionato de sódio (Sisson et al., 1999), embora a combinação destes dois fármacos, quando usados a curto prazo, é considerada como um suporte cardíaco vital aplicado principalmente na tentativa de apoio a animais com edema pulmonar grave consequente de CMD (Kittleson, 1998b; Bulmer & Sisson, 2005). Devido ao facto da milrinona possuir efeitos inotrópicos e vasodilatadores, esta poderá ser administrada, em substituição da combinação atrás mencionada, no manejo agudo da IC (Bulmer & Sisson, 2005) ou quando os pacientes não respondem à dopamina ou dobutamina (Oyama, 2008). Após o início da medicação com dobutamina, poderá desenvolver-se resistência à mesma em 24 a 48 horas (Sisson et al., 1999). Felizmente a terapêutica IV pode ser interrompida na maioria dos animais em 48 horas após o início da mesma em favor do uso de medicamentos orais (Sisson et al., 1999). Contudo, acredita-se que o uso prolongado de inotrópicos positivos potentes poderá apresentar efeitos deletérios para o miocárdio, devendo o animal ser cuidadosamente monitorizado com regularidade durante a infusão destes fármacos, principalmente no que concerne à piora da taquicardia ou de arritmias (Ware, 2006a). Assim, a dobutamina costuma ser das primeiras drogas a ser descontinuada e, deste modo, deverá ser iniciada a administração de digoxina oral previamente (Sisson et al., 1999; Ware, 2006a). Já o uso oral de agentes diuréticos, vasodilatadores e de IECAs é começado após o fim da administração IV de furosemida e de nitroprussionato de sódio (Sisson et al., 1999).

### **7.2.3 – Manutenção terapêutica**

Os objectivos terapêuticos da CMD, aquando do desenvolvimento de IC, são o combate à congestão, o aumento da capacidade de exercício e da qualidade de vida, o atenuar das sequelas neuro-hormonais e o prolongamento do tempo de vida (Bulmer & Sisson, 2005). Neste sentido, poderão ser usadas drogas de modo a promover o funcionamento bombeante do coração (inotrópicas positivas), para alterar a pré-carga e a pós-carga, e drogas que exerçam um antagonismo neuro-hormonal (Bulmer & Sisson, 2005). Assim, a manutenção terapêutica do paciente afectado pela CMD com ICC consiste na administração de dose suficiente de furosemida para otimizar a pressão venosa e aliviar a congestão, um IECA de modo a melhorar a qualidade de vida e a diminuir a mortalidade, e digoxina para controlar o ritmo cardíaco (Sisson et al., 1999; Bulmer & Sisson, 2005; Ware, 2006a). Juntamente a este protocolo terapêutico deve ser adicionada uma dieta pobre em sódio, assim como restrição de exercício (Sisson et al., 1999; Ware, 2006a), o que ajuda a combater o trabalho cardíaco e a retenção de fluidos (Ware, 2006a). A redução da ingestão

de sódio auxilia na prevenção da retenção excessiva de volume e a diminuir a dependência de diuréticos, mas tal restrição não deve ser exagerada, pois poderá acarretar uma diminuição da palatabilidade dietária e contribuir, possivelmente, para a activação dos sistemas neuro-hormonais (Hogan & Green, 2009).

Podem ser usadas, inicialmente, doses elevadas de furosemida para estimular a excreção de sódio e água retidos durante a patogénese da doença, devendo, contudo, esta dose ser reajustada para um nível mais baixo, no qual seja obtido o controlo desejado dos sinais clínicos congestivos sem que se origine uma excessiva contracção de volume (Sisson et al., 1999).

Um estudo recente avaliou a terapêutica combinada de pimobendan com a terapêutica convencional de digoxina, enalapril e furosemida, tendo verificado melhorias na classe de IC e observado aumentos no tempo de sobrevivência dos animais submetidos ao tratamento (Bulmer & Sisson, 2005). Deste modo, esta droga deverá ser usada em animais sintomáticos, adicionando-se à terapia usual (Oyama, 2008), tendo vindo a suplantar o uso da digoxina nos protocolos terapêuticos de animais com ICC moderada a grave, mantendo-se esta porém ainda útil em casos de arritmias atriais (Keene & Bonagura, 2009).

#### **7.2.4 – Abordagem terapêutica na cardiomiopatia dilatada oculta**

O início da terapêutica na fase oculta da CMD representa igualmente uma oportunidade e um desafio (Oyama, 2008). De facto, a medicação do paciente nesta fase desaceleraria a progressão da enfermidade ou preveniria a doença sintomática, contudo, não existem procedimentos conhecidos que definitivamente abrandem a evolução da enfermidade na fase oculta (Oyama, 2008).

Uma vez que os desarranjos neuro-hormonais estão associados com a degradação da função cardíaca, o uso de IECAs, de beta-bloqueadores e de espironolactona tem sido sugerido nesta fase (Oyama, 2008; Calvert & Meurs, 2009). Por conseguinte, a terapêutica da CMD pode ser iniciada ainda numa fase oculta, podendo os IECAs apresentar alguns benefícios em animais com dilatação ventricular precoce ainda antes da existência de disfunção sistólica (Meurs, 2005; Calvert & Meurs, 2009). Neste sentido, foi demonstrado que a administração destas drogas conseguia atrasar o desenvolvimento de ICC em Dobermanns com dilatação e disfunção ventricular (Meurs, 2005; O'Grady et al., 1997), aumentando igualmente a sobrevivência dos mesmos comparativamente a animais que não dispuseram deste tratamento (O'Grady, Horne & Gordon, 1997).

De facto, não se conhece ao certo quando é que a ECA é activada no curso da doença, havendo vários estudos que apontam que o aumento da actividade do SRAA não se verifica nas fases precoces da CMD, devendo, porém, esta actividade ser distinguida da tecidual que se encontra activa mais precocemente (Oyama, 2008). Deste modo, o uso de IECAs com capacidade de penetração nos tecidos, como o benazepril ou o ramipril, poderá ser

benéfica (Oyama, 2008). A espironolactona também poderá ser utilizada em combinação com os IECAs nesta fase, podendo esta contribuir igualmente para diminuir as arritmias (Calvert & Meurs, 2009). A espironolactona poderá ser ainda benéfica ao prevenir o remodelamento cardíaco mediado pela aldosterona (Oyama, 2008).

A administração de beta-bloqueadores, nesta fase, ainda não está completamente aceite, tendo-se verificado, contudo, uma redução da morbilidade e mortalidade em humanos após o seu uso (Meurs, 2005). Em cães, o tónus simpático encontra-se aumentado durante a fase oculta o que torna, deste modo, racional a administração destas drogas numa fase precoce da doença (Oyama, 2008), tendo em vista a protecção cardíaca (Keene & Bonagura, 2009).

### **7.2.5 – Controlo rítmico**

Na maioria dos casos desenvolvem-se sérias arritmias secundariamente a uma descompensação aguda da CMD (Sisson et al., 1999). Neste sentido, a decisão clínica, quanto a optar por estabelecer, ou não, tratamento específico para as arritmias ventriculares, é uma das mais difíceis, pois o seu tratamento, demasiadamente agressivo, poderá causar hipotensão ou predispor a arritmias ainda mais malignas (Oyama, 2008). Para além disto, existe falta de eficácia comprovada, possível toxicidade e deve ser tido em conta a acção inotrópica negativa de alguns destes fármacos (Calvert & Brown, 2004).

Os batimentos ventriculares prematuros e os episódios curtos de taquicardia ventricular que ocorrem a ritmos relativamente lentos não necessitam, em geral, de terapêutica, ocorrendo a resolução dos mesmos espontaneamente ou assim que a ICC e a hipoxia sejam tratadas com sucesso (Oyama, 2008). Já nas arritmias ventriculares com frequência elevada que apresentem risco de vida e acompanhadas de sinais clínicos, o uso de lidocaína ou de procainamida é frequentemente efectivo (Oyama, 2008). A lidocaína é geralmente considerada a droga de escolha para o tratamento das taquiarritmias ventriculares (Kittleson, 1998b), podendo a procainamida ser utilizada, caso a lidocaína não obtenha os resultados desejados, mas apresentando esta um efeito depressivo mais profundo sobre o músculo cardíaco (Sisson et al., 1999). A amiodarona também poderá ser usada como recurso nestas arritmias ventriculares com risco de vida (Keene & Bonagura, 2009).

Após a estabilização, a lidocaína ou a procainamida são gradualmente reduzidas e substituídas por sotalol ou por uma combinação de mexiletine e atenolol (Oyama, 2008), podendo a amiodarona também ser utilizada e possuindo inclusivamente menor efeito inotrópico negativo que o sotalol (Hogan & Green, 2009). Contudo, em muitos cães com CMD o número de contracções ectópicas ventriculares diminui após a resolução do edema pulmonar, permitindo, deste modo, a descontinuação da terapêutica anti-arrítmica (Sisson et al., 1999).

O ritmo ventricular nos pacientes com IC encontra-se elevado devido ao facto de existir um tónus do SNS elevado, com conseqüente aumento dos níveis de catecolaminas, e devido a

uma diminuição no tónus parassimpático (Kittleson, 1998b). A acção do tónus parassimpático sobre o nodo sinoatrial pode ser aumentada pela administração de digoxina (Kittleson, 1998b; Hogan & Green, 2009; Keene & Bonagura, 2009), sendo esta usada preferivelmente na maioria dos casos no controlo da FA durante a CMD devido a possuir concomitantemente poder inotrópico positivo (Oyama, 2008) e sensibilizante sobre os barorreceptores (Keene & Bonagura, 2009). Ademais, caso não se trate de uma situação urgente, poderão ser dispensados cinco a sete dias até que sejam atingidos níveis estáveis de digoxina, devendo, caso contrário, ser aplicada uma digitalização mais rápida (Sisson et al., 1999). No entanto, a redução do ritmo cardíaco poderá não ser atingida com o uso da digoxina isoladamente. Assim, por vezes, é necessário o uso terapêutico combinado da digoxina com um beta-bloqueante ou com um bloqueador dos canais de cálcio para otimizar a frequência cardíaca (Kittleson, 1998b; Sisson et al., 1999; Ware, 2006c; Hogan & Green, 2009).

De acordo com os estudos de Saunders, Miller, Gordon e Van De Wiele (2006) e de Jacobs, Calvert e Kraus (2000), a amiodarona também poderá ser usada no tratamento da FA e das taquicardias ventriculares em cães, podendo, todavia, apresentar vários efeitos adversos entre os quais a bradicardia, aumento das enzimas hepáticas e função tiroideia alterada (Jacobs et al., 2000; Saunders et al., 2006; Hogan & Green, 2009; Kraus, Thomason, Fallaw & Calvert, 2009). Estes efeitos são dependentes da dosagem e podem ser revertidos após a suspensão da medicação com esta droga (Jacobs et al., 2000; Kraus et al., 2009). Assim, a decisão, quanto ao uso de drogas anti-arrítmicas, deverá ser limitada a pacientes com elevado risco de morte relacionada com a arritmia e devendo esta medicação ser acompanhada de hemogramas totais, monitorização dos níveis de enzimas hepáticas e de sinais de toxicidade (Keene & Bonagura, 2009; Kraus et al., 2009).

Em Boxers e Dobermanns, devido à sua elevada incidência de morte súbita, a terapia anti-arrítmica é baseada nos achados da monitorização holter, e, assim, é frequentemente iniciada ainda na fase oculta da CMD, sendo os animais que apresentam maiores alterações submetidos a terapêutica com sotalolol ou a uma combinação de mexiletine com atenolol, não se encontrando, contudo, a eficácia deste tratamento sobre a morte súbita ainda comprovada (Oyama, 2008; Meurs & Spier, 2009). Conquanto Calvert e Brown (2004), no seu estudo incidente no resultado da terapia anti-arrítmica sobre a morte súbita, concluíram que o risco de ocorrência desta se encontrava diminuído nos doentes que eram submetidos a este tipo de terapia, não tendo diferenciado, porém, os diferentes protocolos terapêuticos utilizados. Já Calvert e Meurs (2009) reafirmam o efeito desta terapêutica em atrasar a morte súbita nestes animais, mas acrescentam que estes tendem geralmente a morrer no espaço de um ano. Em contrapartida, os pacientes que sofrem um episódio sincopal sem serem submetidos posteriormente a tratamento têm uma possibilidade aumentada de ocorrência de morte súbita (Calvert & Meurs, 2009).



Apesar dos benefícios potenciais das drogas anti-arrítmicas, estas podem apresentar efeitos pró-arrítmicos ou serem menos eficientes nalguns casos, devendo, neste sentido, se possível, ser feita uma avaliação pré e pós-terapêutica com a utilização da monitorização holter (Calvert & Meurs, 2009; Meurs & Spier, 2009).

### **7.3 – Abordagem cirúrgica**

As alternativas cirúrgicas são tidas em conta quando o paciente não responde eficazmente ao tratamento medicamentoso, no entanto estas abordagens não parecem estar ao alcance da maioria dos donos, não sendo, assim, previsível que tal opção venha a desempenhar um papel importante na terapêutica da CMD canina (Sisson et al., 1999) e não sendo, por conseguinte, uma realidade actual em medicina veterinária, além de que é questionável.

A abordagem terapêutica com maior sucesso na CMD humana é o transplante cardíaco (Kittleson, 1998b; Sisson et al., 1999), tendo esta também já sido executada experimentalmente em cães (Kittleson, 1998). No entanto, há outras técnicas menos eficazes que igualmente poderão ser usadas quando esta não esteja ao alcance (Sisson et al., 1999).

Existem outras opções para o suporte circulatório, como a colocação de uma banda de músculo-esquelético em torno de um pequeno segmento da aorta abdominal ritmando-o de modo a mimetizar um efeito pulsante (Sisson et al., 1999). A excisão parcial da parede livre do ventrículo esquerdo, numa tentativa de diminuir as dimensões ventriculares e o stress sobre a parede, também foi descrita em humanos, sendo a sua utilização clínica em cães desconhecida (Ware, 2006a). Além disto, a técnica de ventriculectomia parcial esquerda é realizada em humanos, mas tem sido associada a melhorias a curto prazo, que posteriormente se deterioram (Ware, 2006a).

Já a cardiomioplastia dinâmica consiste em envolver ambos os ventrículos com uma camada de músculo-esquelético, geralmente o grande dorsal, sendo esta ritmada de modo a suportar o coração sincronicamente com este (Kittleson, 1998b; Sisson et al., 1999; Bulmer & Sisson, 2005; Ware, 2006a). Esta técnica também já foi realizada em cães (Kittleson, 1998b; Sisson et al., 1999; Bulmer & Sisson, 2005), mas, apesar de terem sido relatados alguns resultados encorajadores, é pouco provável que venha a ser amplamente utilizada (Ware, 2006a).

Contudo, vários anos de estudos clínicos com a cardiomioplastia dinâmica revelaram que a principal vantagem desta técnica seria a prevenção da dilatação ventricular (Chekanov, Dumcius & Karakozov, 2005). Esta revelação resulta na premissa de que a colocação de um constrictor ventricular passivo poderia abrandar ou estabilizar o processo de remodelamento cardíaco, abrindo perspectivas de colocação de um enxerto sintético, que faria essa constrição simplificando o procedimento cirúrgico (Bulmer & Sisson, 2005). Deste modo, surgiu o dispositivo de suporte cardíaco, que exerce contenção mecânica epicárdica passiva

sobre os ventrículos prevenindo a dilatação ventricular esquerda em cães com IC moderada a grave que recuperam igualmente a forma do ventrículo (Sabbah, 2005). A colocação deste dispositivo demonstrou, adicionalmente, melhorar a função sistólica do ventrículo esquerdo e reduzir a regurgitação mitral (Sabbah, 2005). O mesmo dispositivo também evidenciou ser eficiente na prevenção da dilatação atrial esquerda e em recuperar as performances desta câmara cardíaca (Zaca et al., 2007). Outro método humano recente, semelhante, é o ligamento cardíaco adaptativo, que realiza uma compressão gradual do coração dilatado exercendo pressões independentes em ambos os ventrículos, demonstrando, paralelamente ao método anterior, capacidade em melhorar a função cardíaca (Chekanov et al., 2005). O desenvolvimento destas técnicas traz novas perspectivas de intervenção na CMDH, mas a nível veterinário a sua aplicação é questionável e, neste sentido, não se prevê que venham a ser amplamente utilizadas.

#### **7.4 – Outras terapêuticas e suplementações**

Existem algumas evidências incidentes sobre o facto de que o uso de anti-oxidantes poderá ter um papel benéfico na doença cardíaca através de uma redução dos citocinas inflamatórias (Hogan & Green, 2009). Neste sentido, o uso de coenzima Q10 na suplementação dos animais com CMD poderá melhorar a qualidade de vidas destes pacientes, pois esta coenzima é importante na produção de energia mitocondrial (Oyama, 2008). Do mesmo modo o uso de óleos de peixe poderá, adicionalmente, reduzir os níveis de interleucinas e ajudar na recuperação da caquexia cardíaca (Oyama, 2008; Hogan & Green, 2009).

De acordo com o estudo de Park et al. (2007), a administração do factor estimulador de colónias granulocíticas em animais com CMD refractária ao tratamento convencional poderá ser útil, tendo estes pacientes apresentado melhorias claras na função cardíaca.

Apesar de se advogarem algumas possíveis melhorias relacionadas com a adição de hormonas tiroideias, tal não ficou patente no estudo de Tidholm et al., (2003) onde a administração destas não influenciou significativamente a sobrevida dos animais estudados.

#### **8. Prognóstico**

Os pacientes identificados como tendo CMD ainda numa fase oculta podem permanecer livres de sintomatologia por vários anos (Codd, 1998). Porém, a menos que uma possível causa subjacente para o desenvolvimento da CMD possa ser identificada e corrigida, o prognóstico, depois do desenvolvimento de ICC, é geralmente reservado (O'Grady & O'Sullivan, 2004). Neste sentido, a morte súbita devido a arritmias, a morte por edema pulmonar e a eutanásia devido a ICC intratável são consideradas as principais formas de desfecho (O'Grady & O'Sullivan, 2004).

Grande parte dos animais não sobrevive mais de três meses após a manifestação clínica de IC, no entanto cerca de 25% a 40% destes conseguem sobreviver mais de seis meses caso a resposta à terapêutica inicial seja positiva (Ware, 2006a). Os pacientes que atingem sete meses de sobrevivência geralmente tendem a manter-se vivos ainda por mais tempo (Oyama, 2008). Todavia, em geral as médias de tempo de sobrevivência situam-se entre dois e quatro meses nos Dobermanns (Calvert et al., 1997b; Petric et al., 2002; Oyama, 2008) e entre cinco a seis meses nas outras raças (Oyama, 2008). Tais valores são, contudo, sempre discutíveis. Devido à variabilidade na progressão da doença, vários autores apresentam valores de sobrevivência muito díspares. Por conseguinte, Monnet, Orton, Salman e Boon (1995) no seu estudo envolvendo 37 cães com CMD observaram uma sobrevivência ao primeiro ano de 37,5% e ao segundo de 28%, tendo já Martin et al. (2009) observado percentagens de sobrevivência inferiores, com 28% ao primeiro ano e de 14% ao segundo, sendo, no entanto, estas ainda superiores às anteriormente relatadas por Tidholm et al. (1997), que observaram 17,5% de sobrevivência ao primeiro ano e de 7,5% no segundo, num grupo de 189 cães com CMD.

Já num outro estudo com 66 Dobermanns observaram-se tempos de sobrevivência com uma média de 9,7 semanas e uma mediana de 6.5 semanas, tendo-se associado estes curtos tempos de sobrevivência à fibrilhação atrial, à ICC biventricular e ao facto desta raça apresentar prognóstico particularmente mau, sendo o tratamento médico destes pacientes em geral insatisfatório (Calvert et al., 1997b). Nos Dobermanns a mortalidade ao fim do primeiro ano pode chegar a ser de 90% (Calvert et al., 1997b). Nesta raça a presença de taquicardia ventricular é correlacionada positivamente com a ocorrência de morte súbita, enquanto que as arritmias menos graves não o são (Calvert et al., 1997a).

O derrame pleural e abdominal, o edema pulmonar, a presença de FA, a ICC biventricular e a idade jovem à apresentação clínica, são considerados os indicadores independentes de pior prognóstico (Monnet et al., 1995; Calvert 1997b; Tidholm, Svensson & Sylvén, 1997; Borgarelli et al., 2006; Ware, 2006a; Boon, 2002; Oyama, 2008;). O grau de dilatação e a FE não se demonstraram como sendo indicadores da duração da sobrevivência (Boon, 2002), não sendo as medições e os índices ecocardiográficos correlacionados isoladamente com o prognóstico ou com a resposta à terapêutica nos animais com CMD, sendo esta última melhor avaliada pelo uso combinado dos achados ecocardiográficos com outros dados clínicos (Lang, 2006). No entanto, na fase sintomática da doença, O'Sullivan et al. (2007a) descrevem juntamente com a idade, o diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole e em sístole como estando associados ao tempo de vida, e apontando mesmo um aumento de 15% e de 24% no risco de morte para cada milímetro de aumento em cada um destes dois diâmetros, respectivamente

De acordo com Borgarelli et al. (2006), a presença de um fluxo transmitral restritivo representa o indicador prognóstico mais útil na avaliação da CMD, sendo alternativamente o

uso da classe de IC, do índice de volume do final da diástole e da fracção de ejeção também considerados índices adequados para esta função. O'Sullivan et al. (2007a) apontam o tempo de desaceleração da onda de enchimento inicial (onda E) como tendo um valor associado ao tempo esperado até ao desenvolvimento de ICC ou de morte súbita em Dobermanns em fase oculta. Estes autores (O'Sullivan et al., 2007a) afirmam que, para cada unidade que decresça nesta medida, existe um aumento de 17% para o risco de ICC ou de morte súbita, uma vez que a diminuição deste parâmetro sugere um equilíbrio entre as pressões do átrio e ventrículo esquerdo durante o enchimento ventricular inicial, estando tal facto relacionado com a diminuição da complacência ventricular.

O uso de parâmetros laboratoriais também pode auxiliar na previsão prognóstica, tendo O'Sullivan et al. (2007) apontado o aumento das endotelinas e da noradrenalina como indicadores de prognóstico reservado. Igualmente, Greco, Biller e Van Liew (2003), MacDonald et al. (2003) e Oyama e Sisson (2004) também apontam, respectivamente, o aumento do PAN, do PCN, e da troponina cardíaca I, como possuindo tal utilidade. Além disto, O'Sullivan et al. (2007b) reconhecem ainda no PAN capacidades em prever o período até ao desenvolvimento de ICC.

Parâmetros como a variação do índice de tónus vasovagal e a variação do ritmo cardíaco poderão ainda ser úteis como indicadores de prognóstico, contudo a análise da variação do ritmo cardíaco não demonstrou ter tal função no estudo de Calvert e Wall (2001a), mas Martinez Pereira et al. (2008) evidenciaram o uso do índice do tónus vasovagal como tendo essa utilidade.

A presença de taquicardia ventricular sustentada, durante mais do que 30 segundos, encontra-se associada à morte súbita em cães Dobermann com CMD oculta, sendo, deste modo, um indicador de mau prognóstico num animal que pode não apresentar sintomatologia (O'Grady & O'Sullivan, 2004). É apontado por alguns autores que a morte súbita ocorra muito mais frequentemente nos cães Dobermann do que nos de outras raças e que tal aconteça em cerca de 30% a 50% destes na fase sintomática da CMD (O'Grady & O'Sullivan, 2004). É sugerido que a morte súbita nestes animais se verifique em consequência do desenvolvimento de taquicardia ventricular paroxística, que evoluiu para fibrilhação ventricular (O'Grady & O'Sullivan, 2004), podendo ocorrer mesmo durante a fase oculta (Oyama, 2008).

## **Capítulo IV – Cardiomiopatia dilatada canina: Estudo retrospectivo de 13 casos clínicos**

### **1 – Objectivos**

O propósito do desenvolvimento deste estudo retrospectivo de 13 casos clínicos é concretizar o conhecimento da CMD, adaptado à casuística e experiência adquirida no IVP. Assim, pretende-se estimar a prevalência da CMD, saber quais as raças, idade e género mais prevalentes, quais as principais alterações clínicas, ecocardiográficas e electrocardiográficas e quais os principais tratamentos actualmente a serem instituídos.

### **2 – Material e métodos**

Este estudo incide sobre 13 animais que se apresentaram com CMD à consulta médico-veterinária no IVP entre 8 de Setembro de 2008 e 29 de Julho de 2009. Os pacientes foram, dentro das possibilidades, submetidos a ecocardiografia e a electrocardiografia, sendo documentadas igualmente as alterações clínicas e a terapêutica instituída.

Todos os canídeos com CMD foram categorizados por idade, raça e género e submetidos aos diferentes testes diagnósticos. Os exames ecocardiográficos foram realizados com um ecógrafo com método doppler e com sonda sectorial em modo B (bidimensional) e em modo M (unidimensional). Nestes exames foram medidos, sempre que possível, o EPSS, a relação Ao:Ae e a FE. Foi também analisada a presença de derrames, de insuficiência valvar e de dilatação das câmaras cardíacas. Na avaliação electrocardiográfica foi produzido um electrocardiograma, nas derivações do plano frontal I, II, III, aVR, aVL e aVF, com velocidade do papel a 25 mm/seg. e calibração a 1 cm/1 mV. Neste foi avaliada a frequência cardíaca, o eixo eléctrico médio, a origem do ritmo, a morfologia das diferentes ondas electrocardiográficas e pesquisada a presença de alterações rítmicas.

Devido ao facto do IVP não possuir material de radiologia e a avaliação radiográfica não ser determinante para o diagnóstico de CMD, não foram submetidos todos os animais a este exame. Deste modo, o estudo não inclui a documentação das alterações radiográficas que geralmente são constantes na CMD.

### **3 – Resultados**

O período de estágio decorreu de 8 de Setembro de 2008 a 14 de Fevereiro de 2009, tendo sido a partir dos casos especificamente encontrados neste período (n=7) que se procedeu ao cálculo da prevalência. Assim, de cerca de 660 canídeos assistidos no IVP durante o período de estágio 7 apresentavam CMD. Destes valores foi calculada a prevalência aproximada da CMD nesta clínica, correspondendo a 1,06%.

Todos os 13 animais inseridos no estudo pertenciam a uma raça pura. Destas raças apenas o Boxer e o Serra da Estrela se viram representadas por mais do que um animal. Assim, foram observados 3 Boxers, 2 Serra da Estrela e apenas um canídeo pertencente a cada uma das restantes raças – Dobermann, Cocker Spaniel, Retriever Labrador, Golden Retriever, Mastim Napolitano, Schnauzer Gigante, Bull Terrier e Mastim dos Pirenéus (Tabela 3).

Tabela 3 – Raças, género e número de canídeos diagnosticados com cardiomiopatia dilatada no IVP (frequência absoluta)

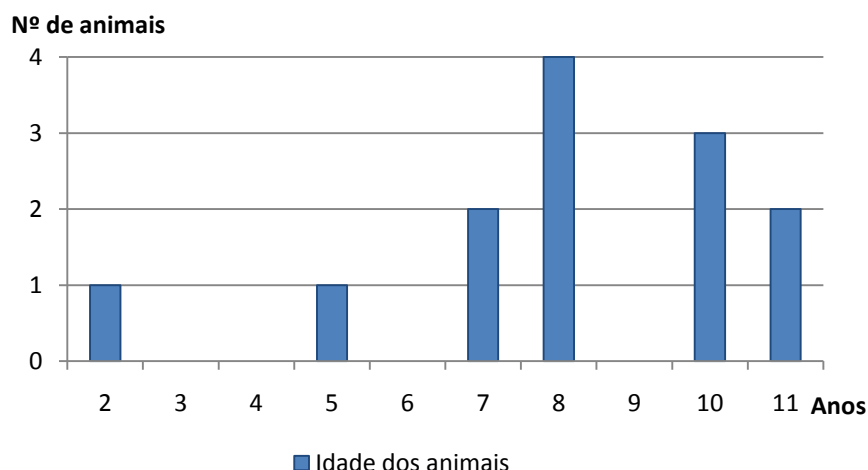
Raças afectadas	Animais	Machos	Fêmeas
Boxer	3	2	1
Serra da Estrela	2	1	1
Dobermann	1	1	
Cocker Spaniel	1		1
Retriever Labrador	1	1	
Golden Retriever	1	1	
Mastim Napolitano	1	1	
Bull Terrier	1	1	
Mastim dos Pirenéus	1	1	
Schnauzer Gigante	1	1	
	13	10	3

Embora não se tenha registado o peso dos animais existe uma percepção aproximada de acordo com a raça em questão. Deste modo, os pesos médios variaram de entre cerca de 12kg, no caso do Cocker Spaniel, a cerca de 75kg, no caso do Mastim Napolitano. No entanto, a maioria das raças inseridas no estudo tem pesos médios da ordem dos 30 a 40kg (n=9). Os cães que ultrapassaram os 40kg foram o Serra da Estrela macho, o Mastim dos Pirenéus e o Mastim Napolitano. Cerca de 78% (n=10) dos animais com CMD eram machos e, por conseguinte, apenas 22% (n=3) eram fêmeas, resultando isto num rácio macho:fêmea de 3,33.

O facto destes pacientes terem sido, ou não, submetidos a castração ou a ovariectomia, apesar de poder ter algum interesse, não foi registado pelo número restrito da amostra para cada raça/género. No caso das duas únicas raças representadas por mais do que um indivíduo, verificou-se que a raça Boxer apresentou dois machos afectados e uma fêmea e a Serra da Estrela um indivíduo de cada género.

A idade média dos animais afectados pela CMD, aquando do diagnóstico no IVP, foi de 8 anos, variando de 2 a 11 anos e encontrando-se um pico de incidência precisamente aos 8 anos (Figura 8).

Figura 8 – Número de animais afectados de acordo com a idade (frequência absoluta)



Os sinais clínicos estão bem documentados em 8 dos 13 animais. Nestes, os sinais clínicos mais frequentes foram a tosse e a dispneia, manifestando-se respectivamente em 5 e 4 destes pacientes. Há a destacar, de entre os outros sinais, o caso de um Boxer que apresentava episódios de síncope.

A Electrocardiografia foi realizada em 11 dos 13 animais. A frequência cardíaca durante este exame variou entre 140 bpm (n=1) e mais de 260 bpm (n=2). Contudo, 4 pacientes (36%) apresentaram uma frequência cardíaca próxima de 160 bpm, que é considerado o limite superior da frequência cardíaca apontada como normal num canídeo adulto (Ware, 2006b).

O eixo eléctrico cardíaco foi calculado em todos os pacientes submetidos a este exame e oscilou entre +45° (n=1) e +90° (n=2), apresentando a maioria (55%) um eixo eléctrico de +60° (n=6). A origem do ritmo era supraventricular em 6 animais e de sinusal em 5. Foi também avaliada a presença de alterações rítmicas. A FA e os CSVPs foram as mais frequentes. Estas duas alterações foram encontradas sempre associadas em 6 animais, constituindo cerca de 55% dos pacientes analisados. Só foi encontrado um CVP em um doente, que ainda apresentava simultaneamente FA e CSVP. Os outros 5 não mostravam alterações rítmicas.

Adicionalmente foi analisada a morfologia das ondas electrocardiográficas de cada traçado. As ondas P apresentaram-se sem alterações em 3 casos, invertidas em 1 e alargadas noutro. A ausência de ondas P foi a alteração mais comum (n=6), estando associada à presença de FA. Os complexos QRS encontraram-se aumentados em amplitude em 6 casos, não sendo detectadas alterações nos restantes 5. Foi observado desvio ST em 5 avaliações, encontrando-se este segmento com características normais nas outras 6. Já a onda T foi apreciada como normal em 73% dos casos (n=8), invertida em 27% (n=3) e aumentada em amplitude em 9% (n=1).

Ao exame ecocardiográfico foi avaliada a FE, a relação Ao:Ae, a presença de insuficiência valvar, o desenvolvimento de derrames e medido o EPSS, tendo sido registadas, para esta

análise, as medidas observadas na primeira visita feita pelo animal ao IVP durante o período de estudo. A medição do EPSS foi apenas executada em 12 dos 13 animais.

Assim, as medidas de FE variaram de 12% a 34%. Seis dos canídeos avaliados possuíam uma FE situada entre 15% e 20%, apresentando apenas 2 uma FE inferior a 15% e todos os restantes uma FE superior a 20%, mas sempre inferior a 35% (Figura 9). Quanto à relação Ao:Ae, a maioria dos pacientes (n=8) possuíam uma relação Ao:Ae entre 1,5 e 2,5. Quatro dos animais apresentavam uma relação superior a esta com valores que iam de 2,5 a 3,5. Apenas foi observado um paciente com uma relação Ao:Ae considerada normal (<1,5) e nenhum apresentou uma relação superior a 3,5 (Figura 10).

Figura 9 – Distribuição dos animais de acordo com a fracção de encurtamento (frequência absoluta)

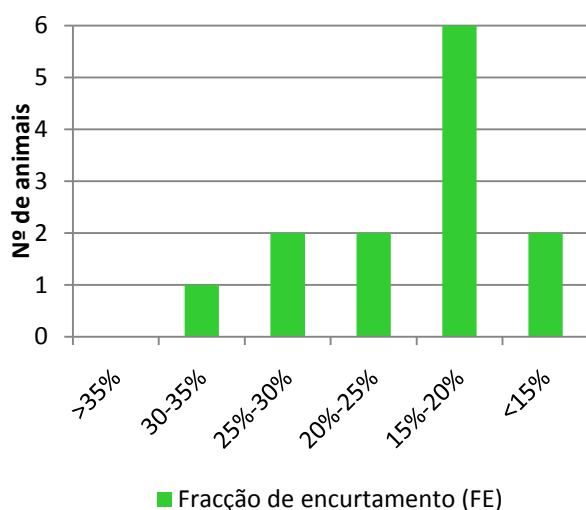
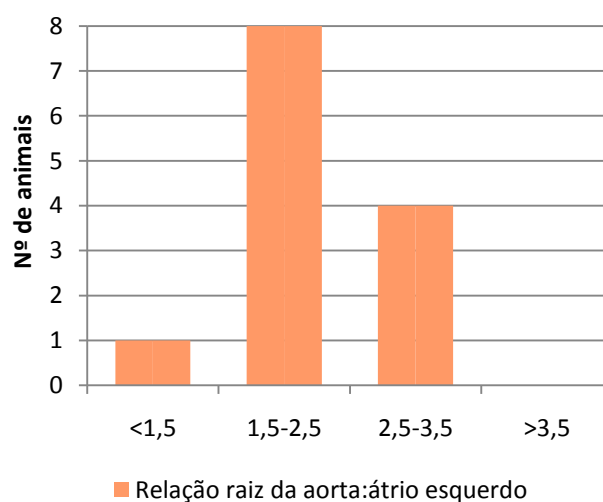
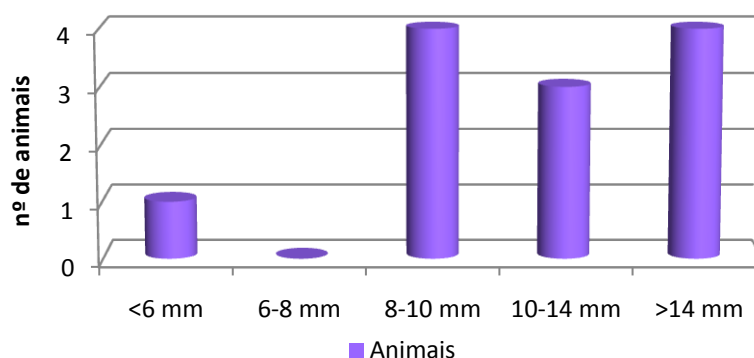


Figura 10 – Divisão dos animais consoante a relação raiz da aorta:átrio esquerdo (frequência absoluta)



Na avaliação do EPSS foram encontrados 4 animais com medição entre 8 e 10 mm, 3 entre 10 e 14 mm e 4 com mais de 14 mm. Apenas 1 paciente apresentou esta medida dentro dos valores normais (Figura 11).

Figura 11 – Distribuição dos valores da separação do ponto-E mitral ao septo (EPSS) entre os pacientes (frequência absoluta)





As valvas átrio-ventriculares foram tidas como insuficientes em 8 casos, encontrando-se ambas ou apenas uma delas com insuficiência. Destes 8 casos, 2 animais apresentavam apenas insuficiência mitral, 3 só tricúspide e 3 de ambas as valvas. Os outros 5 não evidenciavam insuficiência valvar na altura da avaliação ecocardiográfica.

Foi detectada a presença de derrames em 5 animais. O derrame abdominal foi o mais frequente, encontrando-se, para além deste, apenas o derrame pleural num animal, que possuía concomitantemente derrame abdominal. Deste modo, a maioria dos pacientes avaliados (n=8) foi considerado como livre da presença de derrame apreciável ao exame ecográfico.

Adicionalmente a estes registos foi também acompanhada a medicação instituída aos diferentes pacientes. Este acompanhamento foi apenas conseguido em 10 animais, tendo sido registados todos os princípios activos prescritos na medicação do paciente quer durante o período de estudo quer em visitas anteriores. Foi assinalado o uso de furosemida e de pimobendan em todos os canídeos observados. Para além destes, os outros princípios activos mais prescritos foram a digoxina (n=9), a suplementação em taurina e L-carnitina (n=9) e IECA (7). Foi ainda prescrito amiodarona (n=3), espironolactona (n=2), corticóides (n=2) e propranolol (n=1) (Tabela 4).

Tabela 4 – Tratamentos instituídos (frequência absoluta)

Tratamentos	Animais
Furosemida	10
Pimobendan	10
Digoxina	9
Suplementação	9
IECA	7
Amiodarona	3
Espironolactona	2
Corticóides	2
Propranolol	1

#### 4 – Seguimento de casos

De entre os 13 casos clínicos apresentados, foram seleccionados 3 com o fim de serem descritos. A escolha recaiu sobre estes 3 doentes porque dispõem de um acompanhamento longo na clínica, podendo ser avaliadas as alterações que sofreram ao longo do percurso clínico e relacioná-las com as modificações terapêuticas instituídas, percebendo-se a progressão que a doença desenvolveu nestes pacientes.

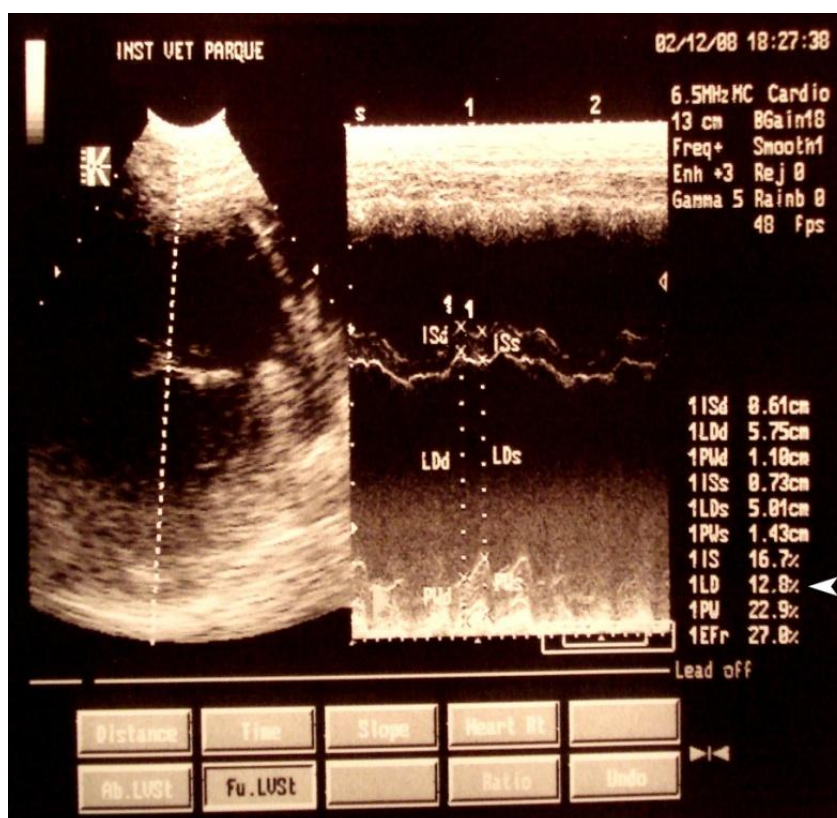
As alterações acompanhadas nestes 3 casos centram-se particularmente nas avaliações ecocardiográficas, uma vez que este exame foi realizado em todas as visitas efectuadas pelos animais à clínica.

#### 4.1 – Bull

O Bull é um Bull Terrier macho que se apresentou pela primeira vez à consulta no IVP durante o período de estágio com 8 anos de idade tendo sido diagnosticada, nesta visita, a presença de CMD.

Na primeira avaliação clínica foi registada a presença de derrame abdominal, de dispneia e de crepitação à auscultação pulmonar. No seguimento do exame ecocardiográfico foi observada dilatação das quatro câmaras cardíacas e insuficiência tricúspide. A FE apresentada era de 12,8% (Imagem 1), o EPSS de 12 mm e a relação Ao:Ae de 1,8.

Imagem 1 – Avaliação ecocardiográfica da fracção de encurtamento ventricular esquerda do Bull (imagem original - obtida no exame ecocardiográfico realizado no IVP)



A fracção de encurtamento está assinalada pela ponta de seta e corresponde a 12,8%

À avaliação electrocardiográfica o paciente apresentava uma frequência cardíaca sinusal estável de 180 bpm, eixo eléctrico cardíaco com +45°, onda P e T invertidas e complexo QRS aumentado em amplitude na derivação II. Este paciente manifestava dilatação cardíaca detectada à ecocardiografia, o que origina um aumento de amplitude do complexo QRS detectado no ECG. Contudo, o eixo eléctrico cardíaco manteve-se dentro dos valores normais. O facto da onda P se encontrar invertida é um achado, que, sendo raro, não tem valor clínico reconhecido.

Face a esta avaliação clínica e ao diagnóstico, a terapêutica indicada foi furosemida, pimobendan, digoxina e a suplementação com taurina e L-carnitina. Pretendia-se, deste

modo, controlar a retenção de fluidos, melhorar o funcionamento cardíaco, controlar a sua frequência e, ao suplementar com AA, beneficiar eventualmente o estado clínico do animal. O Bull voltou à consulta cerca de mês e meio após o diagnóstico para reavaliação clínica. Nesta visita evidenciou melhoras clínicas significativas traduzidas na redução do EPSS, da relação Ao:Ae e aumento da FE para 6 mm, 1,5 e 20%, respectivamente. Assim, os valores do EPSS e a relação Ao:Ae já se apresentavam dentro dos parâmetros normais e a FE sofreu um aumento bastante significativo o que denota o benefício da terapêutica efectuada sobre estas medidas de avaliação (Figuras 12, 13 e 14).

Figura 12 – Recuperação da FE do Bull após a primeira consulta e consequente intervenção terapêutica

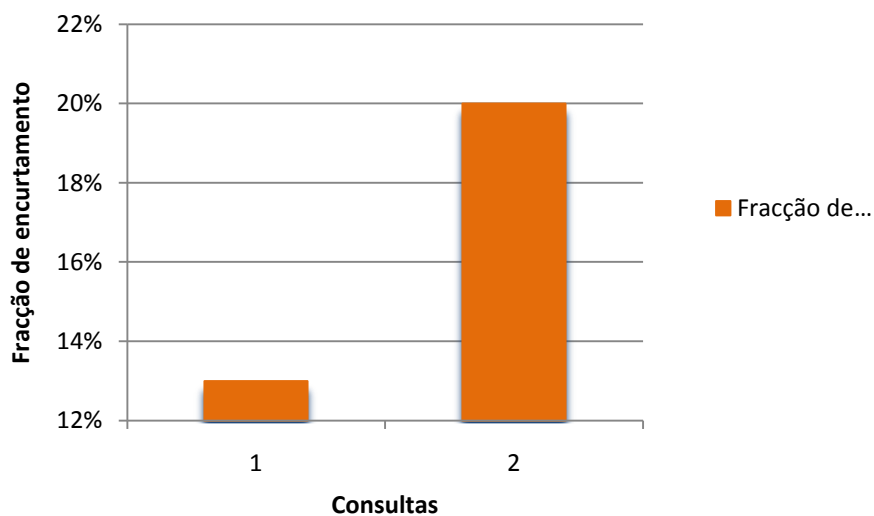


Figura 13 – Evolução do EPSS do Bull após a primeira consulta e instituição da terapêutica.

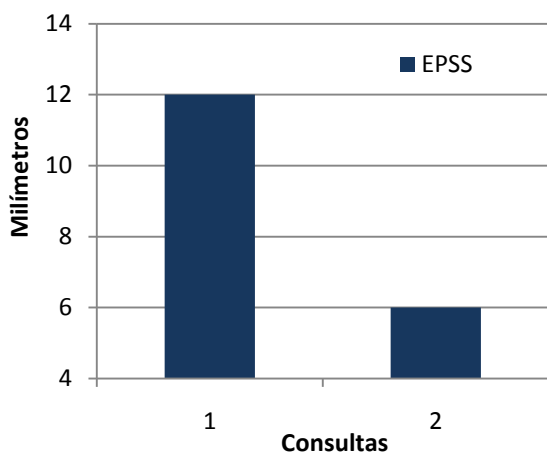
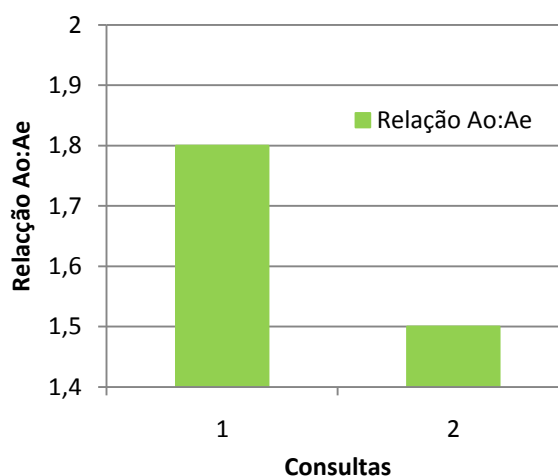


Figura 14 – Evolução da relação Ao:Ae do Bull após a primeira consulta e instituição terapêutica.



Neste exame ecocardiográfico a presença de insuficiência tricúspide já não foi notória e, embora não se tenha realizado exame electrocardiográfico, a frequência cardíaca foi apreciada mantendo-se nos 180 bpm.

Contudo o animal ainda apresentava derrame abdominal e dilatação cardíaca direita apreciável à ecocardiografia. Além disto, nesta visita ao IVP, foi ainda detectada a presença de FA, o que não tinha sido observado na anterior.

Deste modo, frente às melhorias apresentadas, a terapêutica instituída na primeira visita foi mantida sem alterações visto que já estava a ser medicado com digoxina com o intuito de controlar a frequência cardíaca e a presença de alterações rítmicas. Poderia, todavia, ter sido adicionada amiodarona à terapêutica de forma a tentar ajudar no controlo destas alterações.

Da apreciação do caso de CMD do Bull ficam bem evidentes as possibilidades de recuperação clínica de um animal afectado pela CMD numa primeira abordagem. Porém, este caso carece ainda de acompanhamento para que fique claro como se desenrola a evolução do paciente após esta primeira recuperação pós-terapêutica.

#### **4.2 – D. Afonso**

O D. Afonso é um Mastim Napolitano que se apresentou à consulta pela primeira vez no IVP em 2007 com 5 anos tendo sido, por essa altura, diagnosticada a presença de CMD. Desde então, este paciente efectuou visitas regulares de acompanhamento ao IVP num total de cinco, a última das quais durante o período de estágio. Do registo destas visitas foi efectuada a análise da FE, da frequência cardíaca, do tratamento instituído, da presença de dilatação das câmaras cardíacas, de insuficiências valvares e de distúrbios de ritmo.

Na sua primeira consulta, em 2007, o D. Afonso apresentava dilatação das 4 câmaras cardíacas, insuficiência de ambas as valvas átrio-ventriculares, uma FE de 16%, frequência cardíaca de 200 bpm e presença de FA e de CSVP. A terapêutica inicialmente instituída foi furosemida, enalapril e amiodarona. O uso de diurético prendia-se com o controlo da retenção de líquido, do enalapril pretendia melhorar os sinais originados pela ICC e recuperar a qualidade de vida do paciente, e da amiodarona objectivava o controlo anti-arrítmico.

Menos de um mês após esta primeira avaliação e intervenção, o paciente apresentava melhoras claras com redução significativa das dimensões das câmaras cardíacas, da insuficiência valvar, da frequência cardíaca (140 bpm), e um aumento da FE para 23%. Contudo o doente apresentava bloqueio sinusal.

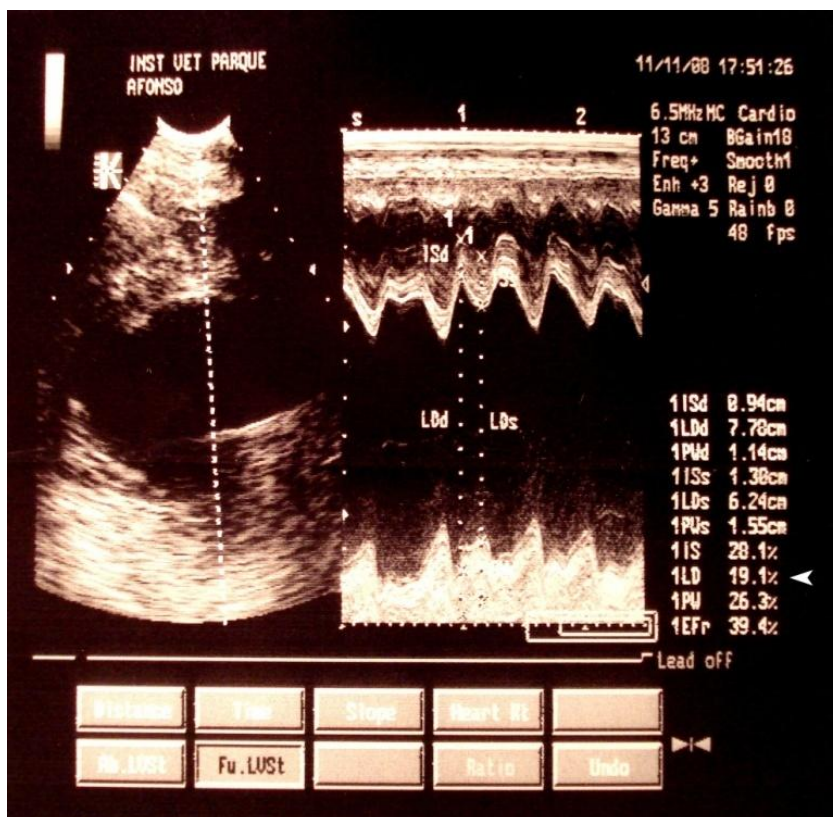
Perante estas alterações foi reduzida a dose de furosemida e de amiodarona. A redução da dose diurética é sempre um objectivo a ter presente (Sisson et al., 1999) visto os seus efeitos secundários sobre as respostas neuro-hormonais (Hogan & Green, 2009). A amiodarona, devido à sua acção sobre o sistema de condução cardíaca e efeitos tóxicos,

deve ser administrada sempre na dose mais baixa capaz de controlar as alterações rítmicas, sendo também aqui reduzida devido ao seu possível envolvimento no desenvolvimento de bloqueio sinusal.

Nas duas consultas seguintes, o D. Afonso apresentou-se igualmente estável e apenas com pequenas alterações face às anteriores, tendo sido somente reduzida a dose de furosemida na primeira destas visitas. Contudo, na segunda consulta foi adicionado ao tratamento a suplementação em taurina e L-carnitina e digoxina. Ao adicionar-se a suplementação em AA pretende-se melhorar o estado clínico do animal através do contributo destes AAS ou remover a hipótese desta doença derivar da carência nos mesmos. A administração de digoxina pretende contribuir para o controlo anti-arrítmico, da frequência cardíaca e melhorar um pouco a contractilidade que tinha vindo a descer.

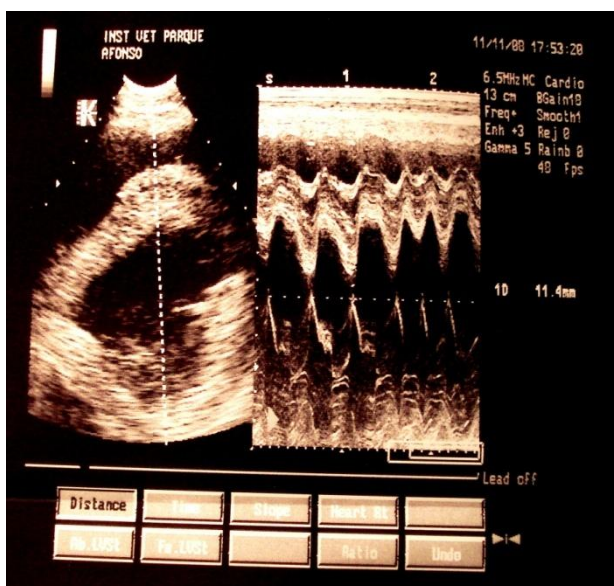
Na última visita ao IVP, já durante o período de estágio e cerca de um ano depois da anterior, o paciente apresentava algum deterioramento clínico com uma FE diminuída para 19,1% (Imagem 2), insuficiência de ambas as valvas átrio-ventriculares, EPSS de 11,4 mm (Imagem 3), relação Ao:Ae de 1 para 3 (Imagem 4), derrame abdominal, tempo de repleção capilar aumentado e prostração.

Imagem 2 – Avaliação da fracção de encurtamento ventricular esquerda do canídeo D. Afonso (imagem original - obtida no exame ecocardiográfico realizado no IVP)



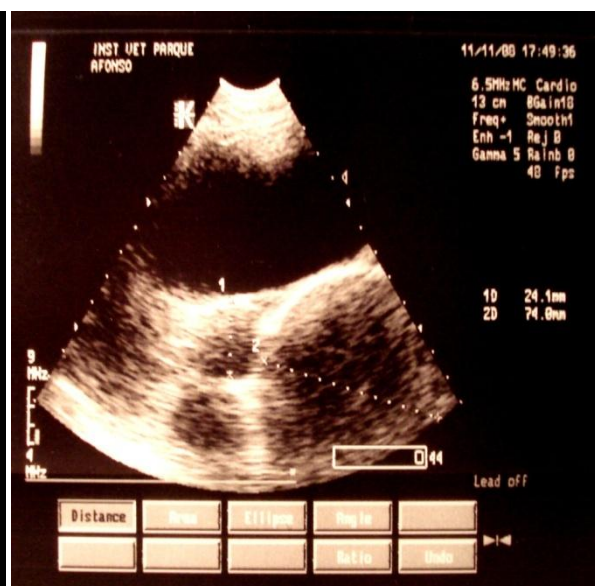
A fracção de encurtamento está assinalada pela ponta de seta e corresponde a 19,1%

Imagem 3 – Medição do EPSS do paciente D. Afonso (imagem original - obtida no exame ecocardiográfico realizado no IVP)



A medição do EPSS é executada a partir de uma imagem em modo-M recolhida ao nível da valva mitral, correspondendo a 11,4 mm.

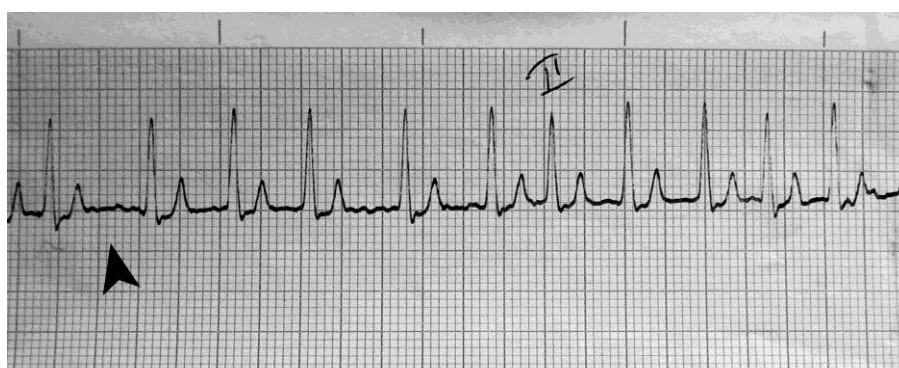
Imagem 4 – Avaliação das dimensões da aorta e atrio esquerda do D. Afonso (imagem original - obtida no exame ecocardiográfico realizado no IVP)



O cálculo da relação Ao:Ae é executado através dos valores obtidos na apreciação das dimensões destas estruturas. A relação Ao:Ae do D. Afonso é igual a 3.

Nesta última consulta foi também realizado um ECG no qual se detectou uma frequência cardíaca de 160 bpm, ritmo supraventricular, eixo cardíaco médio de +90°, onda P ausente, onda T invertida, FA e CSVP (Imagem 5). O ritmo supraventricular representa uma origem do ritmo cardíaco num local anormal e, embora exista aumento cardíaco, o eixo eléctrico encontrava-se dentro dos valores normais. A ausência de onda P deve-se à presença de FA.

Imagem 5 – Electrocardiograma do D. Afonso (imagem original – ECG obtido na derivação II, velocidade do papel a 25 mm/seg. e calibração a 1 cm/1 mV)



A ponta de seta anuncia a ausência de ondas P indicativas de FA.

A nível terapêutico foi introduzido o pimobendan e a furosemida foi aumentada. Pretendia-se, deste modo, melhorar o estado clínico do paciente, pelos múltiplos benefícios oferecidos pelo pimobendan, auxiliando ainda este, pelo seu efeito inotrópico positivo, a recuperar a FE. Aumentou-se a dose diurética devido ao acréscimo dos sinais congestivos e retentores de volume.

Da análise global de todas as visitas efectuadas pelo D. Afonso, aprecia-se um aumento inicial da FE que posteriormente se vai deteriorando (Figura 15), sequência que também é observável pelo acompanhamento da frequência cardíaca (Figura 16) e pela presença das alterações como a dilatação cardíaca e a insuficiência valvar, que, embora não tenham sido sistematicamente medidas, foram apreciadas à ecocardiografia.

Figura 15 – Evolução da fracção de encurtamento medida no D. Afonso nas cinco consultas de acompanhamento.

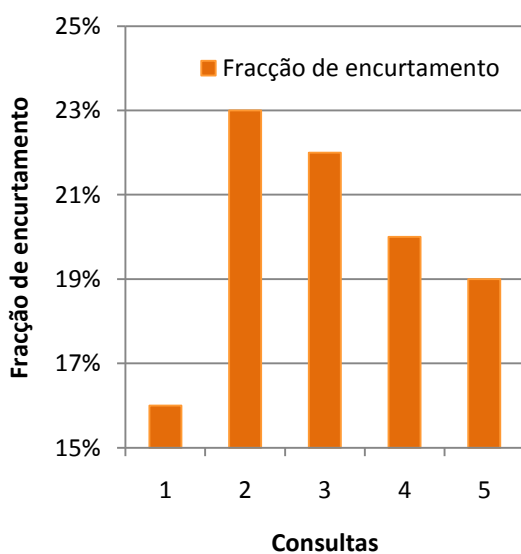
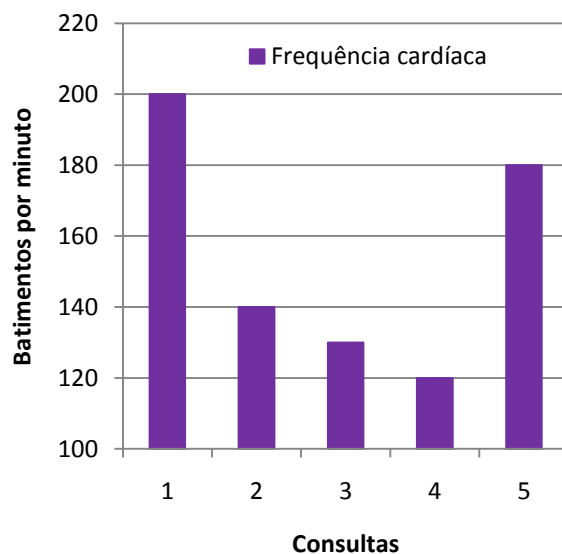


Figura 16 – Evolução da frequência cardíaca do D. Afonso ao longo das cinco consultas no IVP



Desta apreciação global da evolução do estado clínico do D. Afonso evidenciam-se as vantagens oferecidas pela medicação inicial onde se verifica uma melhoria óbvia e rápida do estado clínico. Contudo, fica ainda patente a dificuldade de estabilização de um paciente com CMD e a tendência para a deterioração clínica ao longo do tempo num processo que, apesar de poder ser prolongado pela medicação, tende sempre a degradar-se.

### 4.3 – Simão

O Simão, um canídeo macho da raça Mastim dos Pirenéus, apareceu pela primeira vez à consulta no IVP em 2007 com 7 anos de idade tendo sido diagnosticado CMD.

Até à data do final do presente estudo este paciente efectuou um total de 8 visitas ao IVP tendo apresentado, no decorrer deste tempo, uma evolução acompanhada pelo registo de medições ecocardiográficas, essencialmente a FE.

Na primeira visita o Simão apresentava frequência cardíaca elevada próxima de 240 bpm, uma FE de 15% e FA. O tratamento instituído consistiu em digoxina, enalapril, furosemida, pimobendan e suplementação em taurina e L-carnitina. A digoxina é uma droga utilizada com o objectivo de controlar a frequência cardíaca e incrementar, de forma ligeira, o inotropismo cardíaco. O uso do enalapril tem a intenção de recuperar os sinais originados pela ICC e melhorar a qualidade de vida do paciente. O pimobendan, por seu lado, adiciona um leque de benefícios ao paciente, ajudando-o também a recuperar a FE, e a suplementação em AA pretende melhorar o estado clínico do animal.

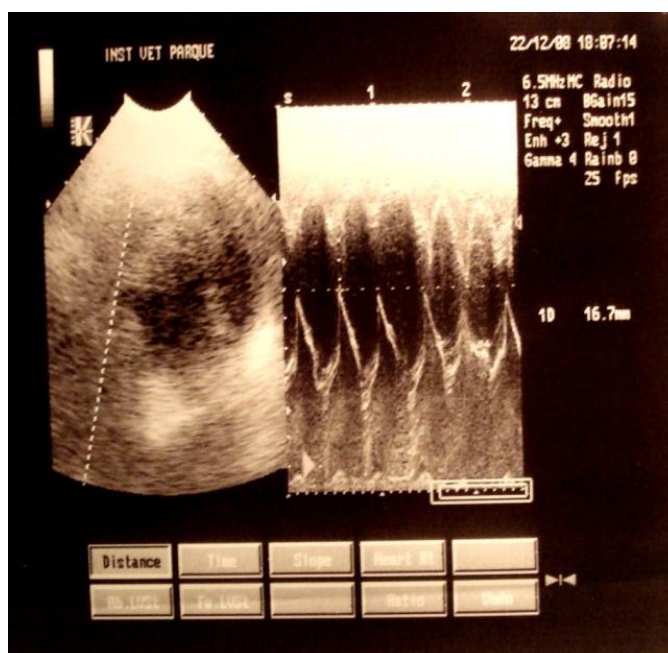
Nas consultas seguintes o estado clínico do canídeo melhorou observando-se uma recuperação considerável da FE, com pequenas oscilações, e uma redução e estabilização da frequência cardíaca. Face a estes dados, as alterações terapêuticas, quando efectuadas, consistiram apenas em acertos da dose de diurético, de digoxina e na adição de amiodarona e de prednisolona. Os acertos de dose de diurético derivam sempre do objectivo de se administrar a menor dose diurética possível, ocorrendo o mesmo com a digoxina por ser uma droga com possíveis efeitos tóxicos. A amiodarona, por si, aspira o controlo anti-arritmico. O uso de corticóides advém do facto deste paciente já se encontrar num estado clínico arrastado e se desenvolverem outros problemas secundários relacionados com a CMD, pretendendo-se, assim, com o uso destas drogas, um efeito paliativo da sintomatologia, melhorando a dispneia existente e o estado clínico geral do doente.

Nas últimas três consultas, já realizadas durante o período de estudo, foi ainda registado a presença de um CVP e observou-se um aumento da frequência cardíaca para um valor superior a 200 bpm. Na sequência destas observações foi adicionado propanolol à terapêutica já a ser instituída, aumentando-se também a dose de amiodarona. O uso de propanolol, em conjunto com a terapêutica já a ser instituída, e o aumento da dose de amiodarona, deve-se ao controlo anti-arritmico e da frequência cardíaca. Infelizmente na última visita realizada, e após a instauração desta terapêutica, não foi registada a frequência cardíaca, não se observando, assim, o possível efeito da terapêutica sobre esta.

Nestas três visitas foi ainda avaliado o EPSS, que se apresentou com 16,7 mm (Imagem 6), e a relação Ao:Ae, que se encontrava em 1 para 2 mas que, posteriormente, veio a descer para valores normais de 1 para 1,5.



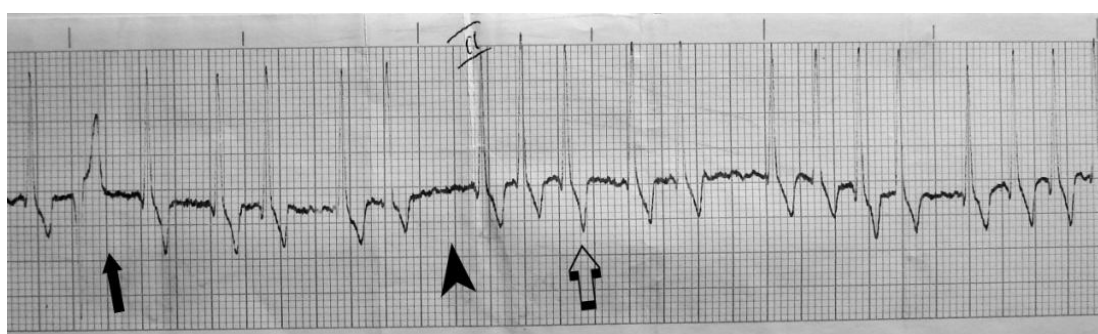
Imagem 6 – Avaliação do EPSS do Simão (imagem original - obtida no exame ecocardiográfico realizado no IVP)



A avaliação do EPSS é executada a partir de imagem em modo-M recolhida ao nível da valva mitral, correspondendo a 16,7 mm

Na primeira das consultas realizadas durante o período de estudo foi também efectuado um ECG que evidenciou um ritmo supraventricular com 200 bpm, um eixo eléctrico cardíaco de  $+75^\circ$ , ausência de ondas P, complexo QRS aumentado em amplitude e desvio ST em II. Foi também evidente a presença de FA, CSVP e de um CVP (Imagem 7). A ausência de ondas P é uma consequência da presença de FA, enquanto que o aumento de amplitude do complexo QRS poder-se-á dever ao aumento ventricular esquerdo. Embora exista um aumento ventricular esquerdo tal facto não originou uma alteração evidente do eixo eléctrico cardíaco.

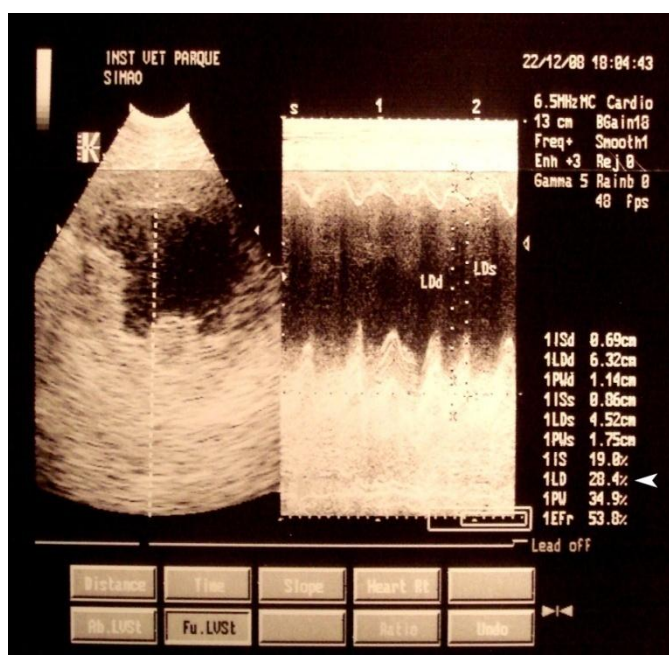
Imagem 7 – ECG do Simão (imagem original – ECG obtido na derivação II, velocidade do papel a 25 mm/seg. e calibração a 1 cm/1 mV)



Seta preta - CVP; ponta de seta - ausência de ondas P; contorno de seta – CSVP e desvio ST

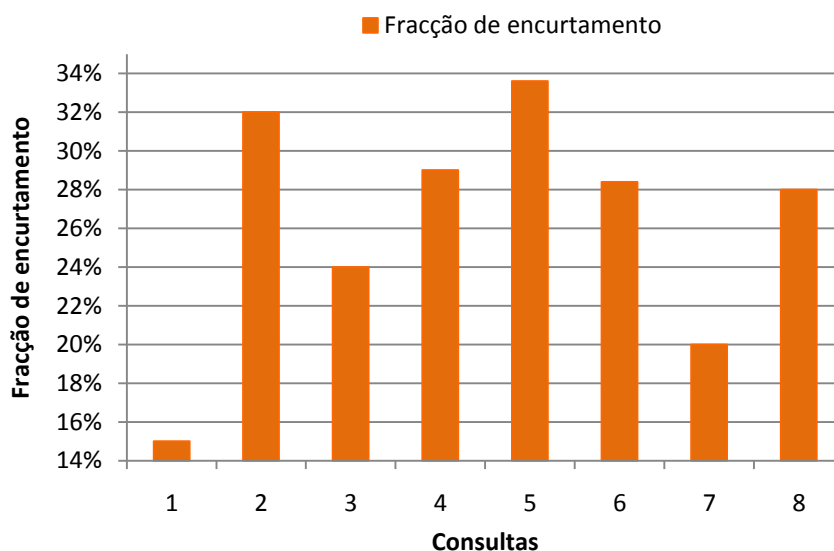
Da apreciação global do desenvolvimento desta doença, no caso do Simão, observa-se uma evolução inicial bastante prenunciada do estado clínico logo após o começo da intervenção terapêutica, tal como nos casos anteriores. Esta evolução seguiu-se inicialmente por uma estabilização do estado clínico do animal, mas que, ao arrastar-se, tendeu a deteriorar-se. Assim, observa-se uma recuperação elevada da FE, que depois sofreu algumas oscilações, mas sempre acima do considerado doença ligeira ( $FE > 25\%$ ), e que, contudo, se veio a degradar para níveis inferiores, tendo conseguido recuperar (Imagem 8 e Figura 17).

Imagem 8 – Cálculo da fracção de encurtamento ventricular esquerda do Simão (imagem original - obtida no exame ecocardiográfico realizado no IVP)



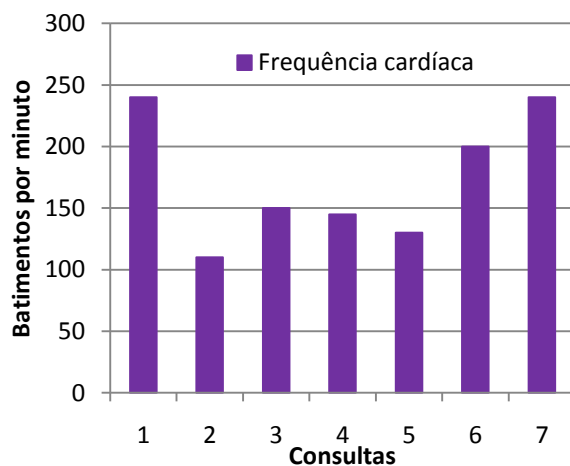
A fracção de encurtamento do Simão está assinalada pela ponta de seta e corresponde a 28,4%

Figura 17 – Evolução da FE do Simão ao longo do seu percurso clínico no IVP



No caso do acompanhamento da frequência cardíaca, houve uma redução e estabilização após as primeiras intervenções terapêuticas, que, no entanto, veio a sofrer subidas fortes para níveis muito elevados. Infelizmente, o estudo carece do último registo da frequência cardíaca, não sendo, assim, possível determinar o efeito da terapêutica instituída na consulta anterior sobre este parâmetro (Figura 18).

Figura 18 – Evolução da frequência cardíaca no curso da CMD no Simão



Na avaliação deste caso fica mais uma vez patente as vantagens da intervenção clínica, mas denota-se também, à semelhança dos outros casos, a dificuldade da estabilização terapêutica, sendo mais evidente a necessidade que existe na realização de ajustes contínuos na terapia do paciente de modo a adaptar-se à evolução e às alterações causadas por uma doença progressiva como a CMD.

## 5 – Discussão

Os resultados obtidos no acompanhamento dos 13 casos de CMD registados durante o período de estudo apresentam algumas semelhanças aos apontados noutros trabalhos, mas elucidam-nos sobre alguns aspectos da CMD, como sejam as raças afectadas no contexto do IVP, os vários achados clínicos efectuados e a terapêutica instituída.

A prevalência apontada para a CMD no IVP foi de 1,06%, sendo, assim, próxima da referida por outros autores (Tidholm et al., 2001; O'Grady & O'Sullivan, 2004). Contudo, embora se possa tratar de uma prevalência considerada baixa, esta doença tem uma considerável relevância apresentando uma morbilidade e mortalidade importante no cão (O'Grady & O'Sullivan, 2004). É também a forma de cardiomiopatia mais comum nos canídeos (Meurs, 1998) e a doença cardíaca adquirida mais frequente, se não considerarmos a DDVC, e a Dirofilariose em algumas áreas geográficas (Sisson et al., 1999; O'Grady & O'Sullivan, 2004; Sanderson, 2006; Hogan & Green, 2009).

Quanto às raças afectadas, este estudo detectou a presença de CMD apenas em animais de raças puras, estando este facto em consonância com Kittleson (1998b), que menciona que esta doença se desenvolve essencialmente em animais de raça pura. As raças encontradas com CMD, no presente estudo, são as esperadas de acordo com o que é relatado por outros autores (Kittleson, 1998b; Sisson et al., 1999; O'Grady & O'Sullivan, 2004; Meurs, 2005; Martin et al., 2009), encontrando-se, todavia, 2 canídeos pertencentes a uma raça que não foi exposta nestes trabalhos pesquisados.

A raça Serra da Estrela, embora também tenha sido mencionada por alguns estudos (Luís & Carvalho, 1998; Lobo & Pereira, 2002; Lobo, Canada, Bussadori, Gomes & Carvalheira, 2008), deve ser referida por ser uma raça autóctone cuja descrição da afecção por esta doença é mais escassa. Tal situação pode dever-se ao facto de se tratar de uma raça autóctone com uma expressão baixa, ou inexistente, no país de origem dos outros estudos consultados e, assim, não ter sido relatada. Porém, esta segue as características das restantes raças geralmente acometidas, principalmente por se tratar de uma raça de grande porte.

Apesar do número reduzido de animais inserido no estudo, 3 deles eram Boxer. Esta situação deriva, em parte, da popularidade destes cães por entre os donos que apresentam os seus animais à consulta no IVP e pela sua grande afinidade pelo desenvolvimento desta doença. Do mesmo modo que foi encontrado um número superior de Boxers em relação às restantes raças, esperar-se-ia o mesmo noutras, como é o caso particular do Dobermann, por se tratar de uma das mais propensas ao desenvolvimento desta doença. Esta raça foi raras vezes apresentada à consulta no IVP, sendo, possivelmente, esta a explicação para o registo de apenas um destes animais como possuidor desta enfermidade por entre os inseridos no estudo. Da mesma forma, a ausência de outras raças poderá derivar de uma situação semelhante, como é o caso do Grand Danois ou do Irish Wolfhound.

A distribuição do peso dos animais, ao colocar-se entre os 30 e os 40kg, também é próxima da apresentada pelos diferentes trabalhos e referida por Martin et al. (2009). Infelizmente no presente estudo não foram registados os pesos precisos dos canídeos nele inseridos, sendo, deste modo, mais difícil definir a escala de pesos dos pacientes afectados. Porém, visto os intervalos de peso das raças registadas e a avaliação dos diferentes animais, pôde estabelecer-se que a sua maioria se inseria neste intervalo.

Tal como em muitas das publicações consultadas (Calvert et al., 1997b; O'Grady & Horne, 1998; Sisson et al., 1999; Moneva-Jordan et al., 2007; Martin et al., 2009), os pacientes com CMD registados durante o período de estudo foram maioritariamente machos. A relação macho:fêmea de 3,33 foi ainda próxima da de 2,7 apresentada por Martin et al. (2009).

Quanto à distribuição por género das duas raças representadas por mais do que um animal, poder-se-ão tirar poucas conclusões devido à dimensão reduzida da amostra. Segundo a pesquisa realizada, o género mais afectado na Boxer é o masculino, estando isto em

consonância com o encontrado no presente estudo. No entanto, já no caso dos animais Serra da Estrela não foram consultados trabalhos que referissem a diferente prevalência desta doença por género, e, assim, não há conhecimento se o facto de cada um dos animais ser de género diferente se poderá dever a uma igual predisposição para o desenvolvimento da CMD nesta raça em ambos os géneros. Contudo, a amostra populacional neste estudo é demasiado escassa para se poder tirar qualquer conclusão neste sentido.

Vários estudos apontam a idade média para o desenvolvimento da CMD como variando entre 6 e 8 anos (Oyama, 2008; Martin et al., 2009). A idade média para o diagnóstico da CMD no IVP foi de 8 anos, estando, deste modo, de acordo com os valores apresentados por estes autores.

Os sinais clínicos mais frequentes, embora apenas registados num total de 8 animais, foram a tosse (n=5) e a dispneia (n=4). Estes sinais foram também os mais comuns em vários trabalhos (Meurs et al., 2001; Borgarelli et al., 2006; Martin et al., 2009). De entre os outros sintomas observados, há a realçar a presença de episódios de síncope num Boxer. Este foi o único paciente do estudo que apresentava esta sintomatologia, sendo a presença deste sinal frequente nesta raça e estando associado à presença de arritmias ventriculares (Kittleson, 1998b; Thomason et al., 2008). No registo electrocardiográfico, este animal registou CSVP, não se podendo, porém, descartar que pudesse também manifestar CVP só por estes não terem sido registados no ECG efectuado no IVP durante o período de estudo, o que justificaria a monitorização por holter.

Como referido, o exame electrocardiográfico só foi executado a 11 dos 13 animais, podendo, todavia, este apresentar-se normal, mesmo quando existe aumento das câmaras cardíacas (Tilley & Smith, 2008). Contudo, à medida que a doença cardíaca se desenvolve a morfologia das ondas electrocardiográficas vem a sofrer alterações, que poderão indicar o progressivo aumento das câmaras cardíacas (Tilley & Smith, 2008).

A análise destes exames começou pelo cálculo da frequência cardíaca. Em alguns destes animais (n=6), este parâmetro registou-se elevado, podendo isto não só dever-se ao stress causado pelo exame, mas estar ainda associado à própria doença, que está relacionada com um aumento desta frequência. O eixo eléctrico cardíaco médio normal varia de  $+45^{\circ}$  a  $+100^{\circ}$ . Neste estudo, a variação foi entre  $+45^{\circ}$  e  $+90^{\circ}$ , encontrando-se, deste modo, sempre dentro dos valores normais, o que, porém, não descarta a presença de dilatação cardíaca (Ware, 2006b). O ritmo detectado era sinusal em 5 animais, apresentando os outros 6 ritmo supraventricular. O ritmo supraventricular registou-se sempre associado à FA e representa a presença de focos atriais ectópicos como sendo a origem da onda de despolarização cardíaca (Ware, 2006b).

De todas as anomalias electrocardiográficas que podem ser detectadas na CMD, a FA é a mais frequente (Borgarelli et al., 2001). No presente trabalho, esta alteração foi

efectivamente a mais comum, encontrando-se sempre associada a CSVP e a uma origem de ritmo supraventricular. Um elevado número de autores (Tidholm & Jönsson, 1996 e 1997; Cobb, 1998; Kittleson, 1998b; Brownlie & Cobb, 1999; Sisson et al., 1999; Vollmar, 1999; Meurs et al., 2001; Martin et al., 2009) relatou a presença de FA na maioria dos animais acometidos pela CMD. Tal também sucede neste estudo onde cerca de 55% (n=6) dos pacientes apresentaram esta anomalia. A FA é caracterizada pela ausência de ondas P, frequência ventricular acelerada e irregularidade na despolarização ventricular (Tilley & Smith, 2008).

No presente estudo, a origem da FA dever-se-á às alterações estruturais originada pela CMD, havendo, no entanto, outras possíveis origens para a mesma como é o facto de alguns animais serem de raças gigantes e assim serem mais predispostos à FA (Tilley & Smith, 2008). A origem dos CSVP deve-se ao aumento atrial secundário à CMD.

Foi feita uma associação entre estas alterações rítmicas e o aumento atrial esquerdo observado à ecocardiografia e calculado pela relação Ao:Ae. Esta associação foi apenas realizada nos canídeos que foram submetidos tanto ao exame ecocardiográfico como ao exame electrocardiográfico. Apesar de se ter observado dilatação da AE em 12 dos 13 animais, verificou-se que as anomalias rítmicas supraventriculares encontradas (FA e CSVP) se registaram apenas em 6 pacientes, sendo um deles aquele que apresentava as dimensões da AE dentro da normalidade de acordo com esta relação (Ao:Ae <1,5). Embora se esperasse que estas alterações se devessem essencialmente à dilatação da AE secundária à CMD, neste caso, tal poderá ainda dever-se ao facto deste animal, pertencente a uma raça de grande porte (Serra da Estrela), ser mais predisposto ao desenvolvimento destas arritmias.

Os CVP são mais raros de serem encontrados no ECG em repouso, sendo, de acordo com O'Grady e O'Sullivan (2004), a presença de um ou mais por minuto, num electrocardiograma em repouso, uma suspeição para a presença de CMD oculta. Apenas foi detectado um CVP num dos pacientes inseridos no estudo, podendo tal facto estar associado ao curto tempo de realização do exame. Assim, como já exposto anteriormente, a monitorização por monitor holter poderá ser um recurso muito vantajoso para detectar estas alterações.

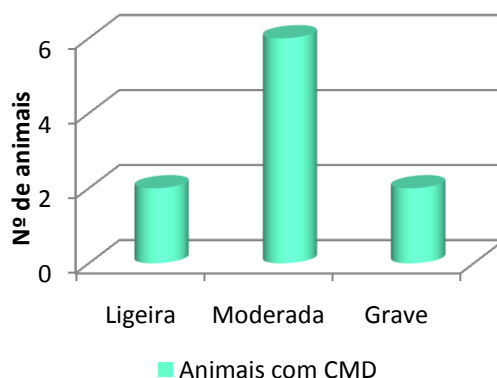
As ondas P são geradas pela despolarização atrial (Tilley & Smith, 2008). Deste modo, o aumento atrial resulta em alterações na morfologia destas ondas, que surgem aumentadas em amplitude, alargadas e bífidas, na derivação II, consoante o átrio cardíaco afectado (Tilley & Smith, 2008). O aumento atrial direito poderá gerar uma onda P aumentada em amplitude, onda P pulmonar (Tilley & Smith, 2008). Por seu lado, o aumento atrial esquerdo poderá resultar numa onda P alargada, onda P mitral (Tilley & Smith, 2008). A ausência destas ondas, neste estudo, dever-se-á à presença de FA, tendo-se sempre encontrado ambas associadas (n=6). Na avaliação da onda P apenas foi encontrada uma onda alargada na derivação II, estando esta alteração morfológica associada a um aumento atrial esquerdo

de 1:2,5 na relação Ao:Ae. Os outros aumentos atriais esquerdos, avaliados por esta relação, e direitos, observados na ecocardiografia, não revelaram alterações morfológicas electrocardiográficas de onda P associadas.

O complexo QRS é gerado pela despolarização ventricular podendo, assim, sofrer alterações na sua morfologia motivadas pelo aumento desta câmara cardíaca (Tilley & Smith, 2008). Este parâmetro foi encontrado aumentado em 6 pacientes o que, segundo Tilley e Smith (2008), poderá corresponder a aumento ventricular esquerdo.

No que concerne à avaliação ecocardiográfica, a medição da FE foi realizada em todos os animais. Neste sentido, de acordo com o exposto por Kittleson (1998b) e por Kienle e Thomas (2002), é considerado que a presença de uma FE entre 20% e 25% é uma evidência de doença ligeira, entre 15% e 20% de doença moderada e inferior a 15% de doença considerada grave. Assim, pela análise da FE dos animais inseridos no estudo, conclui-se que 2 apresentavam CMD ligeira, 6 moderada e 2 grave, o que categoriza, de algum modo, os pacientes com CMD atendidos no IVP (Figura 19). Os restantes estão fora desta forma de avaliação, o que pode ser explicado pelo facto dos valores considerados terem sido recolhidos nos canídeos apenas durante o período de estudo e, assim, nem todos se encontrarem em igual fase na evolução da doença. Alguns destes pacientes já estavam a ser medicados, podendo, deste modo, já ter recuperado a FE, que também poderá apresentar-se aumentada pela presença de insuficiências valvares associadas à CMD (Ware, 2006b).

Figura 19 – Classificação da cardiomiopatia dilatada de acordo com a fracção de encurtamento em 10 animais (frequência absoluta)



Na apreciação da dilatação atrial esquerda à ecografia pelo uso da relação Ao:Ae, como referido, todos os animais, à excepção de um, foram tidos como possuidores de uma relação superior ao normal (1,5). A presença de uma dilatação atrial é uma alteração comum na CMD e em outras doenças como a DDVC. Por conseguinte, este parâmetro deve ser sempre avaliado em conjunto com outras apreciações ecocardiográficas de modo a poder ser útil no diagnóstico da CMD.

Na DDVC ocorre, geralmente, uma dilatação atrial esquerda que ultrapassa usualmente a ventricular do mesmo lado (Kienle & Thomas, 2002), o que evidencia átrios de grandes dimensões. No caso dos animais com CMD observados neste estudo a dilatação atrial, avaliada pela relação Ao:Ae, foi na maior parte dos pacientes (n=8) considerada entre 1,5 e 2,5, o que é uma dilatação considerada ligeira a declarada. Nenhum paciente apresentou uma relação que ultrapassasse 3,5, que, por sua vez, já é considerada muito exuberante e que acontece com mais frequência na DDVC.

O EPSS só se encontrava dentro dos valores normais num animal. Nos restantes os aumentos deste parâmetro eram bastante consideráveis, situando-se entre os 8 mm e mais do que 14 mm. Isto representa uma diminuição da função sistólica (Feuntes, 2008) e deve-se à diminuição da movimentação dos folhetos mitrais resultante do menor fluxo transmitral secundário ao aumento da pressão do final da sístole (Boon, 2002) o que reflecte ainda uma fracção de ejeção reduzida (Sisson et al., 1999). Este parâmetro encontra-se em geral aumentado na CMD (Boon, 2002; Feuntes, 2008), sendo, a possível explicação, para o caso de um canídeo se ter apresentado com um EPSS de 6 mm, o facto de se tratar de um Cocker Spaniel e, assim, por ser de um animal de menor porte, poder apresentar menores valores nesta medição. Todavia, este tinha os outros parâmetros com alterações sugestivas desta doença.

Oito dos animais avaliados no estudo possuíam insuficiência valvar. Esta foi identificada como sendo em ambas as valvas átrio-ventriculares, só na valva mitral ou só na valva tricúspide (Tabela 5).

Tabela 5 – Insuficiências valvares (frequência absoluta e relativa - fr)

Insuficiência valvar	Animais	fr
Só mitral	2	15,4%
Só tricúspide	3	23,1%
Ambas insuficientes	3	23,1%
Sem alterações	5	38,5%
Total	13	100%

A existência destas alterações no funcionamento valvar poderá estar associado à presença de sopro regurgitante sistólico à auscultação cardíaca. Segundo vários autores (Tidholm & Jönsson, 1996, 1997; Sisson et al., 1999; Meurs et al., 2001; Borgarelli et al., 2006; Martin et al., 2009), a detecção deste sopro é comum nos animais afectados pela CMD, sendo audível quer na região mitral quer na tricúspide, o que vem confirmar os achados efectuados a este respeito pelo estudo aqui apresentado.

A insuficiência valvar pode ser um resultado do aumento das câmaras cardíacas originado pela CMD. Deste modo, associou-se a presença de dilatação cardíaca com a presença de insuficiência valvar átrio-ventricular. Todos os pacientes apresentavam dilatação cardíaca



quer fosse direita ou esquerda. Assim, embora possuindo dilatação cardíaca, houve 5 animais que não possuíam insuficiência valvar atrioventricular notória. Porém, a presença de insuficiência em cada uma das valvas esteve sempre associada à existência de dilatação das câmaras cardíacas do mesmo lado.

Foram detectados 5 animais com derrames. A presença de derrame abdominal é caracteristicamente um sinal de ICC direita (Kittleson, 1998b; Sisson et al., 1999; Ware, 2006a), estando presente nestes 5 pacientes, sendo que um deles apresentou concomitantemente derrame pleural, que por sua vez se considera associada à presença de ICC bilateral (Kittleson, 1998b). Não obstante, a maioria dos doentes (n=8) não apresentou qualquer tipo de derrame detectável à ecografia.

O tratamento de 10 dos animais assistidos e diagnosticados com CMD no IVP foi acompanhado, tendo sido registadas todas as intervenções terapêuticas efectuadas. Assim, deste registo, foram contabilizados quais os fármacos mais utilizados na terapêutica desta doença.

Os fármacos mais usados nos casos de CMD no IVP foram a furosemida e o pimobendan, tendo entrado na terapêutica instituída a todos os animais analisados. O uso de diuréticos (furosemida) é justificado pelo seu importante desempenho quer no tratamento inicial quer no controlo a longo prazo da retenção de fluidos originada pela CMD (Hogan & Green, 2009). O pimobendan, por seu lado, é empregue devido aos seus múltiplos efeitos benéficos nesta doença, actuando através de um efeito sensibilizador da troponina C ao cálcio e pela inibição da fosfodiesterase III (Hogan & Green, 2009).

Os outros agentes terapêuticos mais utilizados foram a digoxina, a suplementação em taurina e L-carnitina, e os IECAs. O uso de digoxina prende-se não só com o seu fraco poder inotrópico positivo, mas, essencialmente, com as suas capacidades moduladoras neuro-hormonais (Hogan & Green, 2009). Esta capacidade resulta da normalização do funcionamento dos barorreceptores o que leva à redução da actividade simpática e ao aumento da parassimpática (Hogan & Green, 2009), sendo, assim, usada no controlo rítmico com alguma eficácia na redução da frequência ventricular de animais com FA (Sisson et al., 1999; Ware, 2006a; Oyama, 2008).

A administração de IECAs é justificada pela sua acção sobre o sistema neuro-hormonal e os múltiplos benefícios daí resultantes (Hogan & Green, 2009). Estes benefícios, entre outros, incluem a redução dos sinais de ICC e o aumento da sobrevivência do paciente (Hogan & Green, 2009). O uso de suplementação em taurina e L-carnitina prende-se com a associação da diminuição dos níveis destes AA com a CMD e com a evidência de que a suplementação com os mesmos poderia contribuir para a melhoria do estado clínico do animal (Sanderson, 2006).

A amiodarona foi administrada a 3 animais, tendo sempre sido associada à presença de alterações rítmicas, sendo empregue no tratamento da FA e das taquicardias ventriculares

(Jacobs et al., 2000). A espironolactona foi aplicada em 2 animais com o intuito de aproveitar quer os seus efeitos anti-diuréticos modestos associados à furosemida quer o seu potencial de antagonismo da aldosterona, que é considerado benéfico na terapêutica da CMD (Bulmer & Sisson, 2005; Ware, 2006a). A espironolactona foi sempre utilizada em conjunto com a furosemida e um IECA, combinação esta que provou reduzir a mortalidade em seres humanos com IC de grau moderado a grave (Ware, 2006a).

O uso de corticóides em 2 casos deve-se ao estado avançado da doença nesses dois pacientes, funcionando, assim, com o intuito de aliviar a insuficiência respiratória crónica, que se instala com enfisema e fibrose intersticial e bronquite crónica. Deste modo, esta droga funciona essencialmente como paliativo, melhorando o estado clínico do animal, e com o objectivo de aliviar a dispneia existente.

O propranolol é um beta-bloquador sendo a sua maior indicação terapêutica o bloqueio do efeito tóxico a longo prazo da noradrenalina e sua inibição sobre o remodelamento hipertrófico do miocárdio (Borgarelli et al., 2001). Os seus efeitos benéficos são a redução das concentrações plasmáticas de noradrenalina, o aumento da densidade de receptores beta, através da regulação positiva dos mesmos, e, paradoxalmente, aumento da contractilidade do coração insuficiente (Sisson et al., 1999).

O acompanhamento dos casos expostos permite observar a forma como a intervenção terapêutica possibilita uma recuperação relativamente à sintomatologia e aos diferentes parâmetros avaliados. Contudo, a recuperação conseguida inicialmente com o uso destas drogas tem sempre tendência a sofrer declínios graduais, evidenciando o carácter progressivo e de difícil estabilização da CMD. Devido às características desta doença é importante fazer-se um acompanhamento contínuo da evolução clínica dos pacientes, de modo a que se possa implementar ajustes terapêuticos atempadamente.

## **6 – Limitações do estudo**

O presente estudo apresenta várias limitações visto que não foi possível submeter todos os animais a ECG, nem se tendo conseguido executar todas as medições ecocardiográficas na totalidade dos doentes. Adicionalmente, os registos recolhidos carecem da indicação de peso dos diferentes pacientes, indicação esta que poderia ser primordial para realçar a importância do tamanho do animal na presença desta afecção. A amostra de canídeos com CMD analisada é igualmente muito escassa para que se possam fazer avaliações conclusivas.

Para além disto, visto que o IVP é uma clínica médico-veterinária de referência, grande parte dos cães visados apenas aqui compareceram uma vez para serem consultados. Assim, perdeu-se o acompanhamento e a evolução clínica dos pacientes, que seria um ponto de análise importante quer na resposta terapêutica quer no tempo de sobrevivência pós-diagnóstico.

## 7 – Conclusão

Da realização deste trabalho constatou-se a importância do uso da ecocardiografia e do ECG no diagnóstico da CMD canina, quais os fármacos mais utilizados nesta doença e as suas vantagens e aplicações específicas, e observou-se qual a população canina afectada no IVP e a sua prevalência nesta clínica.

Da apreciação da aplicação da ecocardiografia ficou clara a sua relevância no diagnóstico da CMD através do uso das diferentes avaliações ecocardiográficas consideradas no estudo (FE, EPSS, relação Ao:Ae) devendo, contudo, serem sempre consideradas em conjunto com todas as alterações presentes no animal. Por outro lado, o ECG adicionou pouca informação ao diagnóstico, uma vez que as suas alterações são pouco específicas e nem sempre são evidentes, mesmo na presença de dilatação cardíaca considerável. Assim, o ECG foi, essencialmente, importante na apreciação de alterações rítmicas existentes.

Ao serem contabilizados os fármacos mais utilizados ficaram a conhecer-se os que nos podem ser mais úteis, devendo sempre o seu emprego ser adaptado a cada caso específico.

No que concerne à população canina afectada e apresentada no IVP, foi calculada a sua prevalência na clínica (1,06%) e determinadas as raças, idades e géneros mais afectados. Destes há a referir a presença de 2 animais Serra da Estrela, uma raça autóctone, que, embora já referida como sendo afectados pela CMD (Luís & Carvalho, 1998; Lobo & Pereira, 2002; Lobo et al., 2008), apresenta poucos casos relatados, ao contrário das outras raças. Assim, a presença desta doença nestes exemplares, vem acrescentar notoriedade à existência de CMD nesta raça autóctone.

Da apreciação dos canídeos objecto de estudo e em especial dos casos aqui expostos, ficou clara a importância e o impacto exercido pela terapêutica inicial sobre o estado clínico dos animais atingidos pela CMD. Do acompanhamento dos mesmos fica também patente a dificuldade de estabilização terapêutica dos pacientes e denota-se a natureza progressiva da CMD.

A CMD, devido ao seu carácter insidioso e progressivo, é uma enfermidade que beneficiaria de um diagnóstico precoce de modo a que se possa intervir ainda numa fase assintomática com o intuito de prevenir e atrasar a sua progressão. Assim, é importante fazer o rastreio da CMD nos animais de raças mais predispostas, utilizando preferencialmente a ecocardiografia e associando-lhe a monitorização holter, sempre que possível.

Com a pesquisa sobre os genes responsáveis pela doença, o desenvolvimento de testes genéticos abrirá novas portas para um diagnóstico mais atempado, que igualmente irá possibilitar uma abordagem terapêutica antecipada, face à situação actual. Uma terapêutica mais precoce permitirá um melhor prognóstico para uma doença que se prevê sempre com um carácter progressivo e letal.

## Bibliografia

- Alroy, J., Rush, J. E., Freeman, L., Kumar, M. S. A., Karuri, A., Chase, K. & Sarkar, S. (2000). Inherited infantile dilated cardiomyopathy in dogs: genetic, clinical, biochemical, and morphologic findings. *American Journal of Medical Genetics*, 95(1), 57-66.
- Alroy, J., Rush, J. E. & Sarkar, S. (2005). Infantile dilated cardiomyopathy in portuguese water dogs: correlation of the autosomal recessive trait with low plasma taurine at infancy. *Amino Acids*, 28(1), 51-56.
- Amberger, C., Chetboul, V., Bomassi, E., Rougier, S., Woehrlé, F. & Thoulon, F. (2004). Comparison of thee effects of imidapril and enalapril in a prospective, multicentric randomized trial in dogs with naturally acquired heart failure [Abstract]. *Journal of Veterinary Cardiology*, 6(2), 9-16, Acedido em Junho 9, 2009, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- Araújo F. & Ducla-Soares J. L. (2002). Taquimiocardiopatias [Abstract]. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 21(5), 585-92, Acedido em Junho 9, 2009, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- Backus, R. C., Cohen, G., Pion, P. D., Good, K. L., Rogers, Q. R. & Fascetti, A. J. (2003). Taurine deficiency in Newfoundlands fed commercially available complete and balanced diets. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223(8), 1130-1136.
- Backus, R. C., Ko, K. S., Fascetti, A. J., Kittleson, M. D., MacDonald, K. A., Maggs, D. J., Berg, J. R. & Rogers, Q. R. (2006). Low plasma taurina concentration in newfaundland dogs is associated with low plasma methionine and cyst(e)ine concentrations and low taurine synthesis. *The Journal of Nutrition*, 136(10), 2525-2533.
- Balkman, C., Ojamaa, K. & Klein, I. (1992). Time course of the in vivo effects of thyroid hormone on cardiac gene expression [Abstract]. *Endocrinology*, 130(4), 1-6, Acedido em Julho 16, 2009, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- Baliga, R. R., Ranganna, P., Pitt, B. & Koelling, T. M. (2006). Spironolactone treatment and clinical outcomes in patients with systolic dysfunction and mild heart failure symptoms: a retrospective analysis. *Journal of Cardiac Failure*, 12(4), 250-256.
- Baumwart, R. D., Meurs, K. M., Atkins, C. E., Bonagura, J. D., DeFrancesco, T. C., Keene, B. W., Koplitz, S., Luis Fuentes, V., Miller, M. W., Rausch, W. & Spier, A. W. (2005). Clinical, echocardiographic, and electrocardiographic abnormalities in boxers with cardiomyopathy and left ventricular systolic dysfunction: 48 cases (1985-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226(7), 1102-1104.
- Bélangier M. C., Oullet, M., Queney, G. & Moreau, M. (2005). Taurine-deficient dilated cardiomyopathy in a family of golden retrievers [Abstract]. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 41(5), 284-91. Acedido em Maio 13, 2009, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- Besche, B., Chetboul, V., Lachaud Lefay, M.-P. & Grandemange, E. (2007). Clinical evaluation of imidapril in congestive heart failure in dogs: results of the EFFIC study. *Journal of Small Animal Practice*, 48, 265-270.

- Bienengraeber, M., Olson, T. M., Selivanov, V. A., Kathmann, E. C., O'Coilain, F., Gao, F., Karger, A. B., Ballew, J. D., Hodgson, D. M., Zingman, L. V., Pang, Y. P., Alekseev, A. E. & Terzic, A. (2004). ABCC9 mutations identified in human dilated cardiomyopathy disrupt catalytic KATP channel gating. *Nature Genetics*, 36(4), 382-387.
- Boon, J. A. (2002). Acquired heart disease. In: Boon, J. A. (Ed.), *Manual of Veterinary Echocardiography*. (pp. 320-332). Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing.
- Borgarelli, M., Tarducci, A., Tidholm, A., & Häggström, J. (2001). Canine idiopathic dilated cardiomyopathy. Part II: Pathophysiology and therapy. *The Veterinary Journal*, 162(3), 182-195.
- Borgarelli, M., Santilli, R. A., Chiavegato, D., D'Agnolo, G., Zanatta, R., Mannelli, A. & Traducci, A. (2006). Prognostic indicators for dogs with dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(1), 104-110.
- Boswood, A. & Murphy, A. (2006). The effect of heart disease, heart failure and diuretics on selected laboratory and electrocardiographic parameters in dogs [Abstract]. *Journal of Veterinary Cardiology*, 8(1), 1-9, Acedido em Maio 13, 2009, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- Boswood, A., Dukes-McEwan, J., Loureiro, J., James, R. A., Martin, M., Stafford-Johnson, M., Smith, P., Little, C. & Attree, S. (2008). The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac disease. *Journal of Small Animal Practice*, 49, 26-32.
- Bough, E. W., Crowley, W. F., Ridway, C., Walker, H., Maloof, F., Myers, G. S. & Daniels, G. H. (1978). Myocardial function in hypothyroidism. Relation to disease severity and response to treatment [Abstract]. *Archives of Internal Medicine*, 138(10), 1476-1480, Acedido em Maio 13, 2009, disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/708167?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.SmartSearch&log\\$citationsensor](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/708167?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&log$citationsensor)
- Bounhoure, J. P., Boveda, S., Albenque, J. P. (2006). Arrhythmia-induced dilated cardiomyopathies [Abstract]. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 190(6), 1225-35, Acedido em Maio 13, 2009, disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17195405?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17195405?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)
- Brosch, C. & Distl O. (2005). Dilated cardiomyopathy (DCM) in dogs – pathological, clinical, diagnosis and genetic aspects [Abstract]. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*, 112(10), 380-5. Acedido em Maio 13, 2009, disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16320572?log\\$=activity](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16320572?log$=activity)
- Brownlie, S. E. & Cobb, M. A. (1999). Observations on the development of congestive heart failure in irish wolfhounds with dilated cardiomyopathy. *Journal of Small Animal Practice*, 40(8), 371-377.
- Bulmer, J. B. & Sisson, D. D: (2005). Therapy of heart failure. In: Ettinger, S. J. & Feldman E. C. (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, (6th ed.). (pp. 948-972). St. Louis, Missouri, USA: Elsevier.
- Buse, C., Altmann, F., Amann, B., Hauck, S. M., Nautrup, C. P., Ueffing, M., Stangassinger, M. & Deeg, C. A. (2008). Discovering novel targets for autoantibodies in dilated cardiomyopathy. *Electrophoresis*, 29(6), 1325-1332.

- Caforio, A. L., Grazzini, M., Mann, J. M., Keeling, P. J., Bottazzo, G. F., McKenna, W. J. & Schiaffino, S. (1992). Identification of alpha- and beta-cardiac myosin heavy chain isoforms as major autoantigens in dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 85(5), 1734-1742.
- Caforio, A. L. P., Vinci, A. & Iliceto, S. (2008). Anti-heart autoantibodies in familial dilated cardiomyopathy. *Autoimmunity*, 41(6), 462-469.
- Calvert, C. A., Hall, G., Jacobs, G. & Pickus, C. (1997a). Clinical and pathologic findings in doberman pinschers with occult cardiomyopathy that died suddenly or developed congestive heart failure: 54 cases (1984 – 1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 210(4), 505-511.
- Calvert, C. A., Pickus, C. W., Jacobs, G. J. & Brown, J. (1997b). Signalment, survival, and prognostic factors in doberman pinschers with end-stage cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11(6), 323-326.
- Calvert, C. A., Jacobs, G. J., Medleau, L., Pickus, C. W., Brown, J. & McDermott, M. (1998). Thyroid-stimulating hormone stimulation test in cardiomyopathic doberman pinchers: a retrospective study. *Journal of Veterinary Medicine*, 12, 343-348.
- Calvert, C. A., Jacobs, G. J., Smith, D. D., Rathbun, S. L. & Pickus C. W. (2000a). Association between results of ambulatory electrocardiography and development of cardiomyopathy during long-term follow-up of doberman pinschers. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 216(1), 34-39.
- Calvert, C. A., Jacobs, G., Pickus, C. W. & Smith, D. D. (2000b). Results of ambulatory electrocardiography in overtly healthy Doberman Pinschers with echocardiographic abnormalities. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(9), 1328-32.
- Calvert, C. A. & Wall, M. (2001a). Correlations among time and frequency measures of heart rate variability in overtly healthy Doberman pinscher with and without echocardiographic evidence of dilated cardiomyopathy. *American Journal of Veterinary Research*, 62(11), 1787-1793.
- Calvert, C. A. & Wall, M. (2001b). Effect of severity of myocardial failure on heart rate variability in doberman pinschers with and without echocardiographic evidence of dilated cardiomyopathy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(8), 1084-1088.
- Calvert, C. A. & Wall, M. (2001c). Results of ambulatory electrocardiography in overtly healthy Doberman pinschers with equivocal echocardiographic evidence of dilated cardiomyopathy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(6), 782-784.
- Calvert, C. A. & Brown, J. (2004). Influence of antiarrhythmia therapy on survival times of 19 clinically healthy Doberman pinchers with dilated cardiomyopathy that experienced syncope, ventricular tachycardia, and sudden death (1985-1998). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40, 24-28.
- Calvert, C. A. & Meurs, K. M. (2009). Cardiomyopathy in doberman pinchers. In J. D. Bonagura & D. C. Twedt (Eds.), *Kirk's Current Veterinary Therapy*, (pp. 800-803). St. Louis, MO, USA: Saunders Elsevier.

- Chekanov, V. Dumcius, A. & Karakozov, P. (2005). Adaptive cardiac binding: a new method for treatment of dilated cardiomyopathy. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals*, 13(4), 351-356.
- Chen, H. H. & Burnett, J. C. Jr. (1999). The natriuretic peptides in heart failure: diagnostic and therapeutic potentials [Abstract]. *Proceedings of the Association of American Physicians*, 111(5), 406-416, Acedido em Junho, 30, 2009, disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10519161?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.SmartSearch&log\\$=citation&sensor](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10519161?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&log$=citation&sensor)
- Chetboul, V., Sampedrano, C. C., Testault, I. & Pouchelon, J-P. (2004). Use of tissue doppler imaging to confirm the diagnosis of dilated cardiomyopathy in a dog with equivocal echocardiographic findings. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 225(12), 1877-1880.
- Chetboul, V., Sampedrano, C. C., Gouni, V., Nicolle, A. P., Pouchelon, J-L. & Tissier, R. (2006). Ultrasonographic assesement of regional radial and longitudinal systolic function in healthy awake dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(4), 885-893.
- Chetboul, V., Gouni, V., Sampedrano, C. C., Tissier, R., Serres, F. & Pouchelon, J-L. (2007). Assessment of regional systolic and diastolic myocardial function using tissue doppler and strain imaging in dogs with dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(4), 719-730.
- Clark, B. A., Elahi, D., Fish, L., McAloon-Dyke, M., Davis, K., Minaker, K. L. & Epstein, F. H. (1991). Atrial natriuretic peptide suppresses osmostimulated vasopressin release in young and elderly humans [Abstract]. *The American Journal of Physiology*, 261(2 pt 1), E252-256, Acedido em Julho, 4, 2009, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- Cobb, M. (1998). Acquired heart disease. In N. T. Gorman (Ed.), *Canine Medicine and Therapeutics*. (4th ed.). (pp.426-430). Oxford, Malden, MA, USA: Blackwell Science.
- Costa, N. D. & Labuc, R. H. (1994). Case report: efficacy of oral carnitine therapy for dilated cardiomyopathy in boxer dogs. *Journal of Nutrition*, 124(12 suppl.), 2687S-2692S.
- Cowburn, P. J., Cleland, J. G. F., McArthur, J. D., MacLean, M. R., Dargie, H. J., McMurray, J. J. V. & Morton, J. J. (1998). Endothelin-1 has haemodynamic effects at pathophysiological concentrations in patients with left ventricular dysfunction. *Cardiovascular Research*, 39, 563-570.
- Dambach, D. M., Lannon, A., Sleeper, M. M. & Buchanan, J. (1999). Familial dilated cardiomyopathy of young portugueses water dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(1), 65-71.
- DeFrancesco, T. C., Atkins, C. E., Keene, B. W., Coats, J. R. & Hauck, M. L. (2002). Prospective clinical evaluation of serum cardiac troponin T in dogs admitted to a veterinary teaching hospital. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16, 553-557.
- DeFrancesco, T. C., Rush, J. E., Rozanski, E. A., Hansen, B. D., Keene, B. W., Moore, D. T. & Atkins, C. E. (2007). Prospective clinical evaluation of an ELISA B-type natriuretic peptide assay in the diagnosis of congestive heart failure in dogs presenting with cough or dyspnea. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 243-250.

- Dukes-McEwan, J., Borgarelli, M., Tidholm, A., Vollmar, A. C. & Häggström, J. (2003). Proposed guidelines for the diagnosis of canine idiopathic dilated cardiomyopathy [Abstract]. *Journal of Veterinary Cardiology*, 5(2), 7-19, Acedido em Julho, 4, 2009, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- Elliott, J. & Marr, M. (2001). Understanding the pathophysiology is the key to novel therapies for canine dilated cardiomyopathy. *The Veterinary Journal*, 162, 168-169.
- Elliott, P., Andersson, B., Arbustini, E., Bilinska, Z., Cecchi, F., Charron, P., Dubourg, O., Kühl, U., Maisch, B., McKenna, W. J., Monserrat, L., Pankuweit, S., Rapezzi, C., Seferovic, P., Tavazzi, L. & Keren, A. (2008). Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working on myocardial and pericardial diseases. *European Heart Journal*, 29, 270-276.
- Ettinger, S. J., Benitz, A. M., Ericsson, G. F., Cifelli, S., Jernigan, A. D., Longhofer, S. L., Trimboli, W. & Hanson, P. D., for the Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) study group. (1998). Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213(11), 1573-1577.
- Fascetti, A. J., Reed, J. R., Rogers, Q. R. & Backus, R. C. (2003). Taurine deficiency in dogs with dilated cardiomyopathy: 12 cases (1997-2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223(8), 1137-1141.
- Foster, S. F., Hunt, G. B., Thomas, S. P., Ross, D. L., Pearson, M. R. B. & Malik R. (2006). Tachycardia-induced cardiomyopathy in a young boxer dog with supraventricular tachycardia due to an accessory pathway. *Australian Veterinary Journal*, 84(9), 326-331.
- Foult, J. M., Tavoraro, O., Antony, I. & Nitenberg, A. (1989). Coronary vasodilation induced by intracoronary enalaprilat: an argument for the role of a local renin-angiotensin system in patients with dilated cardiomyopathy [Abstract]. *European Heart Journal*, suplemento F, 97-100, Acedido em Maio, 13, 2009, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- Freeman, L. M., Michael, K. E., Brown, D. J., Kaplan, P. M., Stamoulis, M. E., Rosenthal, S. L., Keene, B. W. & Rush, J. E. (1996). Idiopathic dilated cardiomyopathy in dalmatians: nine cases (1990-1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 209(9), 1592-1596.
- Freeman, L. M. (2009). Nutritional management of heart disease. In J. D. Bonagura & D. C. Twedt (Eds.), *Kirk's Current Veterinary Therapy*, (pp. 704-709). St. Louis, MO, USA: Saunders Elsevier.
- Fruhwald, F. M., Fahrleitner, A., Watzinger, N., Fruhwald, S., Dobnig, H., Schumacher, M., Maier, R., Zweiker, R. & Klein, W. W. (1999). Natriuretic peptides in patients with diastolic dysfunction due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *European Heart Journal*, 20, 1415-1223.
- Fuentes, V. L., Corcoran, B., French, A., Schober, K. E., Kleemann, R. & Justus, C. (2002). A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pimobendan in dogs with dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16, 255-261.
- Fuentes, V. L. (2004). Use of pimobendan in the management of heart failure. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 34, 1145-1155



- Fuentes, V. L. (2008). Echocardiography and doppler ultrasound. In Tilley, L., Smith, F., Oyama, M. & Sleeper, M. (Eds.), *Manual of canine and feline cardiology*. (4th ed.). (pp. 78-98). St. Louis, Missouri, USA: Saunders Elsevier.
- Funaya, H., Kitakaze, M., Node, K., Minamino, T., Komamura, K. & Hori, M. (1997). Plasma adenosine levels increase in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 95(6), 1363-1365.
- Garncarz, M. A. (2007). Echocardiographic evaluation of diastolic parameters in dogs with dilated cardiomyopathy [Abstract]. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 10(4), 207-215 Acedido em Maio, 13, 2009, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- Gordon, S. G., Miller, M. W. & Saunders A. B. (2006). Pimobendan in heart failure therapy – a silver bullet? [Abstract]. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 42(2), 90-93, Acedido em Maio, 13, 2009, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- Guglielmini, C. & Civitella, C. (2004). ECG of the month. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 224(7), 1076-1078.
- Greco, D. S., Biller, B. & Van Liew, C. H. (2003). Measurement of plasma atrial natriuretic peptide as an indicator of prognosis in dogs with cardiac disease. *The Canadian Veterinary Journal*, 44(4), 293-297.
- Hirsch, A. T., Talsness, C. E., Schunkert, H., Paul, M. & Dzau, V. J. (1991). Tissue-specific activation of cardiac angiotensin converting enzyme in experimental heart failure. *Circulation Research*, 69(2), 475-482.
- Hogan, D. F. & Green, H. W. (2009). Dilated cardiomyopathy in dogs. In J. D. Bonagura & D. C. Twedt (Eds.), *Kirk's Current Veterinary Therapy*, (pp. 792-797). St. Louis, MO, USA: Saunders Elsevier.
- Hori, Y., Sato, S., Hoshi, F. & Higuchi, S. (2007). Assessment of longitudinal tissue doppler imaging of the left ventricular septum and free wall as an indicator of left ventricular systolic function in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 68(10), 1051-1057.
- Hori, Y., Ukai, Y., Uechi, M., Hoshi, F. & Higuchi, S. (2008). Relationships between velocities of pulmonary venous flow and plasma concentrations of atrial natriuretic peptide in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 69(4), 465-470.
- Huang, F., He, H. & Gick, G. (1994). Thyroid hormone regulation of Na,K-ATPase alpha 2 gene expression in cardiac myocytes [Abstract]. *Cellular & Molecular Biology Research*, 40(1), 41-52, Acedido em Julho, 16, 2009, disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7804325?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.SmartSearch&log\\$=citationsensor](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7804325?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&log$=citationsensor)
- Jacobs, G., Calvert, C. & Kraus, M. (2000). Hepatopathy in 4 dogs treated with amiodarone. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14, 96-99.
- Kealy, J. K. & McAllister, H. (2005). The thorax In J. K. Kealy & H. MacAllister (Eds.), *Diagnostic Radiology and Ultrasonography of the dog and cat*. (4th ed.). (pp. 280-285). Philadelphia, USA: W. B. Saunders Company.

- Keene, B. W., Panciera, D. P., Atkins, C. E., Regitz, V., Schmidt, M. J. & Shug, A. L. (1991). Myocardial L-carnitine deficiency in a family of dogs with dilated cardiomyopathy [Abstract]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 198(4), 647-650, Acedido em Maio, 13, 2009, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- Keene, B. W. & Bonagura, J. D. (2009). Management of heart failure in dogs. In J. D. Bonagura & D. C. Twedt (Eds.), *Kirk's Current Veterinary Therapy*, (pp. 769-780). St. Louis, MO, USA: Saunders Elsevier.
- Kienle, R. D. & Thomas, W. P. (2002). Echocardiography. In T. G. Nyland & J. S. Mattoon (Eds.), *Small Animal Diagnostic Ultrasound* (2nd ed.). (pp. 406-408). Philadelphia: Saunders.
- Kittleson, M. D., Keene, B., Pion, P. D., Loyer, C. G. & the MUST study Investigators. (1997). Results of the multicenter spaniel trial (MUST): taurine- and carnitine-responsive dilated cardiomyopathy in american cocker spaniels with decreased plasma taurine concentration. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11(4), 204-211.
- Kittleson, M. D. (1998a). Pathophysiology of heart failure. In M. D. Kittleson & R. D. Kienle (Eds.), *Small Animal Cardiovascular Medicine*. (pp. 136-149). St. Louis, MO, USA: Mosby.
- Kittleson, M. D. (1998b). Primary myocardial disease leading to chronic myocardial failure (dilated cardiomyopathy and related diseases). In M. D. Kittleson & R. D. Kienle (Eds.), *Small Animal Cardiovascular Medicine*. (pp.319-337). St. Louis, MO, USA: Mosby.
- Klein, R., Maisch, B., Kochsier, K. & Berg, P. A. (1984). Demonstration of organ specific antibodies against heart mitochondria (anti-M7) in sera from patients with some forms of heart disease. *Clinical and Experimental Immunology*, 58, 283-292.
- Koch, J., Pedersen, H. D., Jensen, A. J., Flagstad, A. & Poulsen, K. (1995). Activation of the renin-angiotensin system in dogs with asymptomatic and symptomatic dilated cardiomyopathy. *Research in Veterinary Science*, 59, 172-175.
- Koch, J., Pedersen, H. D., Jensen, A. L. & Flagsted, A. (1996). M-mode echocardiographic diagnosis of dilated cardiomyopathy in giant breed dogs [Abstract]. *Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe A*, 43(5), 297-304, Acedido em Junho, 14, 2009, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- Kohno, M., Murakawa, K., Yasunari, K., Nishizawa, Y., Morii, H. & Takeda, T. (1987). Circulating natriuretic peptides in hyperthyroidism and hypothyroidism [Abstract]. *American Journal of Medicine*, 83(4), 648-652, Acedido em Julho, 16, 2009, disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2960235?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.SmartSearch&log\\$=citationsensor](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2960235?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&log$=citationsensor)
- Kraus, M. S., Thomason, J. D., Fallaw, T. L. & Calvert, C. A. (2009). Toxicity in doberman pinchers with ventricular arrhythmias treated with amiodarone (1996-2005). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 1-6.
- Lang, J. (2006). Imaging the heart. In Mannion, P. (Ed.), *Diagnostic Ultrasound in Small Animal Practice*. (pp. 210-211). Ames, Iowa, USA: Blackwell Science.

- Latour-Pérez, J., Coves-Orts, F. J., Abad-Terrado, C., Abreira, V. & Zamora, J. (2006). Accuracy of B-type natriuretic peptide levels in the diagnosis of left ventricular dysfunction and heart failure: a systematic review [Abstract]. *European Journal of Heart Failure*, 8(4), 390-399, Acedido em Junho, 14, 2009, disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16305826?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.SmartSearch&log\\$=citationsensor](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16305826?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&log$=citationsensor)
- Lee, B- H., Dukes-McEwan, J., French, A. T. & Corcoran, B. M. (2002). Evaluation of a novel doppler index of combined systolic and diastolic myocardial performance in newfoundland dogs with familial prevalence of dilated cardiomyopathy [Abstract]. *Veterinary radiology & ultrasound*, 43(2), 154-165, Acedido em Junho, 14, 2009, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- Lefebvre, H. P., Brown, S. A., Chetboul, V., King, J. N., Pouchelon, J. L. & Toutain, P. L. (2007). Angiotensin-converting enzyme inhibitors in veterinary medicine [Abstract]. *Current Pharmaceutical Design*, 13(13), 1347-1361, Acedido em Julho, 14, 2009, disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17506720?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.SmartSearch&log\\$=citationsensor](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17506720?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&log$=citationsensor)
- Limas, C. J. (1996). Autoimmunity in dilated cardiomyopathy and major histocompatibility complex. *International Journal of Cardiology*, 54, 113-116.
- Lobo, L. L. & Pereira, R. (2002). Cardiomiopatia dilatada canina. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, 97, 153-159.
- Lobo, L. L.; Canada, N., Bussadori, C., Gomes, J. L. & Carvalheira, J. (2008). Transthoracic echocardiography in estrela mountain dogs: reference values for the breed. *The Veterinary Journal*, 177, 250-259.
- Lopes, R., Solter P. F., Sisson, D., Oyama, M. A. & Prosek, R. (2006a). Characterization of canine mitochondrial protein expression in natural and induced forms of idiopathic dilated cardiomyopathy. *American Journal of Veterinary Research*, 67(6), 963-970.
- Lopes, R., Solter P. F., Sisson, D., Oyama, M. A. & Prosek, R. (2006b). Correlation of mitochondrial protein expression in complexes I to V with natural and induced forms of canine idiopathic dilated cardiomyopathy. *American Journal of Veterinary Research*, 67(6), 971-977.
- Luís, J. P. S. & Carvalho, A. P. S. (1998). Cardiomiopatia dilatada idiopática em canídeos a propósito de 23 casos (1995/98). *O Médico Veterinário*, 56, 5-14.
- MacDonald, K. A., Kittleson, M. D., Munro, C. & Kass, P. (2003). Brain natriuretic peptide concentration in dogs with heart disease and congestive heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 172-177.
- Maisch, B., Richter, A., Sandmüller, A., Portig, I., & Pankuweit, S. (2005). Inflammatory dilated cardiomyopathy (DCMI) [Abstract]. *Herz*, 30(6), 535-544. Acedido em Maio, 13, 2009, disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170686?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170686?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)
- Malhotra, R., Sadoshima, J., Brosius, F. C. 3<sup>rd</sup> & Izumo, S. (1999). Mechanical stretch and angiotensin II differentially upregulate the renin-angiotensin system in cardiac myocytes In vitro. *Circulation Research*, 85, 137-146.

- Martin, M. W. S., Stafford Johnson, M. J. & Celona, B. (2009). Canine dilated cardiomyopathy: a retrospective study of signalment, presentation and clinical findings in 369 cases. *Journal of Small Animal Practice*, 50(1), 23-29.
- Martinez Pereira, Y., Woolley, R., Culshaw, G., French, A. & Martin, M. (2008). The vasovagal tonus index as a prognostic indicator in dogs with dilated cardiomyopathy. *Journal of Small Animal Practice*, 49(11), 587-592.
- McDonagh, T. A., Robb, S. D., Murdoch, D. R., Morton, J. J., Ford, I., Morrison, C. E., Tunstall-Pedoe, H., McMurray, J. J. V. & Dargie, H. J. (1998). Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *The Lancet*, 351, 9-13.
- McGinley, J. C., Barretta, R. M., Bratinov, G. D., Dhar, S., Gaughan, J. P. & Margulies, K. B. (2005). Subvalvular alterations promote increased mitral valve regurgitation in progressive dilated cardiomyopathy [Abstract]. *Journal of Cardiac Failure*, 11(5), 343-50, Acedido em Maio, 13, 2009, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- McNair, W. P., Ku, L., Taylor, M. R. G., Fain, P. R., Dao, D., Wolfel, E., Mestroni, L. & the Familial Cardiomyopathy Registry Research Group. *Circulation*, 110(15), 2163-2167.
- Meurs, K. M. (1998). Insights into the heritability of canine cardiomyopathy. *Veterinary clinics of North America: Small animal Practice*, 28(6), 1449-1457.
- Meurs, K. M., Magnon, A. L., Spier, A. W., Miller, M. W., Lehmkuhl, L. B. & Towbin J. A. (2001a). Evaluation of the cardiac actin gene in doberman pinschers with dilated cardiomyopathy. *American Journal of Veterinary Research*, 62(1), 33-36.
- Meurs, K. M., Miller, M. W. & Wright, N. A. (2001b). Clinical features of dilated cardiomyopathy in great danes and results of a pedigree analysis: 17 cases (1990-2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(5), 729-732.
- Meurs, K. M. (2005). Primary myocardial disease in the dog. In: Ettinger, S. J. & Feldman E. C. (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, (6th ed.). (pp. 1077-1082). St. Louis, Missouri, USA: Elsevier.
- Meurs, K. M., Fox, P. R., Norgard, M., Spier, A. W., Lamb, A., Koplitz, S. L. & Baumwart, R. D. (2007). A prospective genetic evaluation of familial dilated cardiomyopathy in the doberman pinscher. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(5), 1016-1020.
- Meurs, K. M. & Spier, A. W. (2009). Cardiomyopathy in boxer dogs. In In J. D. Bonagura & D. C. Twedt (Eds.), *Kirk's Current Veterinary Therapy*, (pp. 797-799). St. Louis, MO, USA: Saunders Elsevier
- Minors, S. L. & O'Grady, M. R. (1997). Heart rate variability in the dog: is it too variable? *Canadian Journal of Veterinary Research*, 61(2), 134-144.
- Minors, S. L. & O'Grady M. R. (1998). Resting and dobutamine stress echocardiographic factors associated with the development of occult dilated cardiomyopathy in healthy Doberman pinscher dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12(5), 369-380.
- Mizuno, Y., Yoshimura, M., Yasue, H., Sakamoto, T., Ogawa, H., Kugiyama, K., harada, E., Nakayama, M., Nakamura, S., Ito, T., Shimasaki, Y., Saito, Y. & Nakao, K. (2001). Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. *Circulation*, 103, 72-77.

- Moalic, J. M., Borgeois, F., Mansier, P., Macheda, C. A., Carré, F., Chevalier, B., Pitarque, P. & Swynghedauw, B. (1993). Beta 1 adrenergic receptor and G alpha s mRNAs in rat heart as a function of mechanical load and thyroxine intoxication [Abstract]. *Cardiovascular Research*, 27(2), 321-237, Acedido em Julho, 16, 2009, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- Monnet, E., Orton, E. C., Salman, M. & Boon, J. (1995). Idiopathic dilated cardiomyopathy in dogs: survival and prognostic indicators [Abstract]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9(1), 12-17, Acedido em Julho, 16, 2009, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- Moneva-Jordan, A., Fuentes, V. L., Corcoran, B. M., French, A. & Dukes-McEwan, J. (2007). Pulsus alternans in english cocker spaniels with dilated cardiomyopathy. *Journal of Small Animal Practice*, 48(5), 258-263.
- Morais, H. A. & Schwartz, D. S. (2005). Pathophysiology of heart failure. In: Ettinger, S. J. & Feldman E. C. (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, (6th ed.). (pp.914-940). St. Louis, Missouri, USA: Elsevier.
- Murray, D. B., Gardner, J. D., Brower, G. L. & Janicki, J. S. (2004). Endothelin-1 mediates cardiac mast cell degranulation, matrix metalloproteinase activation, and myocardial remodeling in rats. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 287(5), H2295-2299.
- Nicholls, D. P., Onuoha, G. N., McDowell, G., Elborn, J. S., Riley, M. S., Nugent, A. M., Steele, I. C., Shaw, C. & Buchanan, K. D. (1996). Neuroendocrine changes in chronic cardiac failure [Abstract]. *Basic Research in Cardiology*, 91, suplemento 1:13-20, Acedido em Julho, 18, 2009, disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8896739?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.SmartSearch&log\\$=citationsensor](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8896739?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&log$=citationsensor)
- Nikolaidis, L. A., Doverspike, A., Huerbin, R., Hentosz, T. & Shannon, R. (2002). Angiotensin-converting enzyme inhibitors improve coronary flow reserve in dilated cardiomyopathy by a bradykinin-mediated, nitric oxide-dependent mechanism. *Circulation*, 105, 2785-2790.
- Nikolaidis, L. A., Sturzu, A., Stolarski, C., Elahi, D., Sen, Y.-T. & Shannon, R. P. (2004). The development of myocardial insulin resistance in conscious dogs with advanced dilated cardiomyopathy. *Cardiovascular Research*, 61, 297-306.
- Nikolaidis, L. A., Mathier, M. A., Doverspike, A., Hentosz, T., Huerbin, R., Stolarski, C. J. & Shannon, R. P. (2005). Coronary blood flow responses are impaired independent of NO and endothelial function in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. *Journal of Cardiac Failure*, 11(4), 313-321.
- Nikolaidis, L. A., Poornima, I., Parikh, P., Magovern, M., Shen, Y.-T. & Shannon, R. P. (2006). The effect of combined versus selective adrenergic blockade on left ventricular and systemic hemodynamics, myocardial substrate preference, and regional perfusion in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(9), 1871-1881.
- O'Grady, M. R., Horne, R. & Gordon, S. G. (1997). Does angiotensin converting enzyme inhibitor therapy delay the onset of congestive heart failure or sudden death in Doberman pinchers with occult dilated cardiomyopathy? [Abstract] *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11, 138.

- O'Grady, M. & Home, R. (1998). The prevalence of dilated cardiomyopathy in doberman pinschers: A 4.5 year follow-up [Abstract]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12(3), 199.
- O'Grady, M. R., Minors, S. L., O'Sullivan, L. M. & Horne, R. (2003). Evaluation of the efficacy of pimobendan to reduce mortality and morbidity in doberman pinschers with congestive heart failure due to dilated cardiomyopathy [Abstract]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(3), pag 440.
- O'Grady, M. R. & O'Sullivan, M. L. (2004). Dilated cardiomyopathy: an update. *Veterinary clinics of North America: Small animal Practice*, 34(5), 1187-1207.
- O'Grady, M. R., Minors, S. L., O'Sullivan, M. L. & Horne, R. (2008). Effect of pimobendan on case fatality rate in doberman pinschers with congestive heart failure caused by dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 897-904.
- Ohtani, S., Fujiwara, H., Hasegawa, K., Doyama, K., Inada, T., Tanaka, M., Fujiwara, T., Sasayama, S. (1997). Up-regulated expression of angiotensin II type 1 receptor gene in human pathologic hearts [Abstract]. *Journal of Cardiac Failure*, 3(4), 303-310, Acedido em Julho, 18, 2009, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- Osterziel, K. J., Scheffold, T., Perrot, A. & Dietz, R. (2001). Genetics of dilated cardiomyopathy [Abstract]. *Zeitschrift für Kardiologie*, 90(7), 461-9 Acedido em Maio, 13, 2009, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- Osterziel, K. J. & Perrot A. (2002). Molecular basis of heart failure and dilated cardiomyopathy [Abstract]. *Herz*, 27(8), 816-8, Acedido em Maio, 13, 2009, disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12596715?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.SmartSearch&log\\$=citationsensor](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12596715?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&log$=citationsensor)
- Osterziel, K. J., Hassfeld, S., Geier, C. & Perrot, A. (2005). Familial dilated cardiomyopathy [Abstract]. *Herz*, 30(6), 529-34, Acedido em Maio, 13, 2009, disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170685?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170685?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)
- O'Sullivan, M. L., O'Grady, M. R. & Minors, S. L. (2003). The ability of selected plasma neurohormones and diastolic echo parameters to characterize normal dobermans and dobermans with dilated cardiomyopathy [Abstract]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(3), 398.
- O'Sullivan, M. L., O'Grady, M. & Minors, S. L. (2007a). Assessment of diastolic function by doppler echocardiography in normal Doberman pinschers and Doberman pinschers with dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(1), 81-91.
- O'Sullivan, M. L., O'Grady, M. R. & Minors, S. L. (2007b). Plasma big endothelin-1, atrial natriuretic peptide, aldosterone, and norepinephrine concentrations in normal Doberman pinschers and Doberman pinschers with dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 92-99.
- Owens, J. M. & Biery, D. M. (1999). The heart. In J. M. Owens & D. M. Biery (Eds.), *Radiographic Interpretation for the Small Animal Clinician*, (2nd Ed.). (pp. 207-208). Baltimore, Maryland, USA: Williams & Wilkins.
- Oyama, M. A. & Sisson, D. D. (2004). Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18, 831-839.

- Oyama, M. A. (2005). Genomic expression patterns of cardiac tissues from dogs with dilated cardiomyopathy. *American Journal of Veterinary Research*, 66(7), 1141-1155.
- Oyama, M. A., Sisson, D. D., Prosek, R., Bulmer, B. J., Luethy, M. W. & Fuentes, V. L. (2007a). Cravedilol in dogs with dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 1272-1279.
- Oyama, M. A., Sisson, D. D. & Solter, P. F. (2007b). Prospective screening for occult cardiomyopathy in dogs by measurement of plasma atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and cardiac troponin-I concentrations. *American Journal of Veterinary Research*, 68, 42-47.
- Oyama, M. A. (2008). Canine cardiomyopathy. In Tilley, L., Smith, F., Oyama, M. & Sleeper, M. (Eds.), *Manual of canine and feline cardiology*. (4th ed.). (pp. 139-150). St. Louis, Missouri, USA: Saunders Elsevier.
- Oyama, M. A., Fox, P. R., Rush, J. E., Rozanski, E. A. & Lesser, M. (2008). Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(10), 1496-1503.
- Pankuweit, S., Richter, A., Ruppert, V. & Maisch, B. (2009) Familial predisposition and microbial etiology in dilated cardiomyopathy [abstract]. *Hertz*, 34(2), 110-116.
- Park, C., Yoo, J.-H., Joen, H.-W., Kang, B.-T., Kim, J.-H., Jung, D.-I., Lim, C.-Y., Lee, H.-J., Hahm, D.-H., Woo, E.-J. & Park, H.-M. (2007). Therapeutic trial of granulocyte-colony stimulating factor for dilated cardiomyopathy in three dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 69(9), 951-955.
- Paulson, D. L. (1998). Carnitine deficiency-induced cardiomyopathy. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 180(1-2), 33-41.
- Petric, A. D., Stabej, P. & Zemva A. (2002) Dilated Cardiomyopathy in doberman pinchers: survival, causes of death and a pedigree review in a related line [Abstract]. *Journal of Veterinary Cardiology*, 4(1), 17-24. Acedido em Maio, 13, 2009, disponivel em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- Phillips, D. E. & Harkin, K. R. (2003). Hypothyroidism and myocardial failure in two great danes [Abstract]. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 39(2), 133-7. Acedido em Maio 13, 2009, disponivel em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- Pion, P. D., Kittleson, M. D., Rogers, Q. R. & Morris, J. G. (1987). Myocardial failure in cats associated with low plasma taurine: a reversible cardiomyopathy [Abstract]. *Science*, 237(4816), 764-768. Acedido em Maio 13, 2009, disponivel em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- Pion, P. D., Sanderson, S. L. & Kittleson, M. D. (1998). The effectiveness of taurine and levocarnitine in dogs with heart disease. *The Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice*, 28(6), 1495-1514, ix.
- Prosek, R., Sisson, D. D., Oyama, M. A. & Solter, P. F. (2007). Distinguishing cardiac and noncardiac dyspnea in 48 dogs using plasma atrial natriuretic, B-type natriuretic factor, endothelin, and cardiac troponin-I. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 238-242.

- Root, C. R. & Bahr, R. J. (2002). The heart and great vessels. In D. E. Thrall (Ed.), *Veterinary Diagnostic Radiology* (4th ed.). (pp.415-419). Philadelphia, USA: Saunders.
- Sabbah, H. N. (2005). Global left remodeling with the acorn cardiac support device: hemodynamic and angiographic findings in dogs with heart failure. *Heart Failure Reviews*, 10, 109-115.
- Sanderson, S. L., Gross, K. L., Ogburn, P. N., Calvert, C., Jacobs, G., Lowry, S. R., Bird, K. A., Koehler, L. A. & Swanson, L. L. (2001). Effects of dietary fat and L-carnitine on plasma and whole blood taurine concentrations and cardiac function in healthy dogs fed protein-restricted diets. *American Journal of Veterinary Research*, 62(10), 1616-1623.
- Sanderson, S. L. (2006). Taurine and carnitine in canine cardiomyopathy. *Veterinary clinics of North America: Small animal Practice*, 36(6), 1325-1343.
- Sandusky, G. E., Capen, C. C. & Kerr, K. M. (1984). Histological and ultrastructural evaluation of cardiac lesions in idiopathic cardiomyopathy in dogs. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, 48, 81-86.
- Saunders, A. B., Miller, M. W., Gordon, S. G. & Van De Wiele, C. M. (2006). Oral amiodarone therapy in dogs with atrial fibrillation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 921-926.
- Schober, K. E. (2005). Biochemical markers of cardiovascular disease. In: Ettinger, S. J. & Feldman E. C. (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, (6th ed.). (pp. 940-948). St. Louis, Missouri, USA: Elsevier.
- Schober, K. E., Stern, J. A., DaCunha, D. N. Q. T., Pedraza-Toscano, A. M., Shemanski, D. & Hamllin (2008). Estimation of left ventricular filing pressure by doppler echocardiography in dogs with pacing-induced heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(3), 578-585.
- Schulze, K., Becker, B. F., Schauer, R. & Schultheiss, H. P. (1990). Antibodies to ADP-ATP carrier – an autoantigen in myocarditis and dilated cardiomyopathy – impair cardiac function. *Circulation*, 81(3), 959-969
- Sisson, D., O'Grady, M. R. & Calvert, C. A. (1999). Myocardial diseases of dog. In P. R. Fox, D. Sisson & N. S. Moise (Eds.), *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and clinical practice* (2nd ed.). (pp. 581-619). Philadelphia, Pennsylvania, USA: W. B. Saunders Company.
- Skelly, B. (2003). Towards a molecular test for dilated cardiomyopathy in great danes. *Journal of Small Animal Practice*, 44(4), 196-197.
- Sleeper, M. M., Henthorn, P. S., Vijayasathy, C., Dambach, D. M., Bowers, T., Tijskens, P., Armstrong, C. F. & Lankford, E. B. (2002). Dilated cardiomyopathy in juvenile portuguese water dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(1), 52-62.
- Spratt, D. P., Mellanby, R. J., Drury, N. & Archer, J. (2005). Cardiac troponin I: evaluation of a biomarker for the diagnosis of heart disease in the dog. *Journal of Small Animal Practice*, 46, 139-145.
- Stabej P., Leegwater, P. A., Stokhof, A. A., Domanjko-Petric, A. & van Oost, B. A. (2005). Evaluation of the phospholamban gene in purrebred large-breed dogs with dilated cardiomyopathy. *American Journal of Veterinary Research*. 66(3), 432-436.



- Strickland, K. N. (2008). Pathophysiology and therapy of heart failure. In Tilley, L., Smith, F., Oyama, M. & Sleeper, M. (Eds.), *Manual of canine and feline cardiology*. (4th ed.). (pp.288-314). St. Louis, Missouri, USA: Saunders Elsevier.
- Suomalainen, A., Paetau, A., Leinonen, H., Majander, A., Peltonen, L. & Somer, H. (1992). Inherited idiopathic dilated cardiomyopathy with multiple deletions of mitochondrial DNA [Abstract]. *The Lancet*, 340(8831), 1319-20, Acedido em Junho 15, 2009, disponivel em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>.
- Tan, L. B., Jali, J. E., Pick, R., Janicki, J. S. & Weber, K. T. (1991). Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensina II. *Circulation Research*, 69(5), 1185-1195.
- Taylor, R. R., Covell, J. W. & Ross, J. Jr. (1969). Influence of the thyroid state on left ventricular tension-velocity relations in the intact, sedated dog. *The Journal of Clinic Investigation*, 48(4), 775-84.
- The CONSENSUS Trial Study Group (1987). Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalaril Survival Study (CONSENSUS) [Abstract]. *The New England Journal of Medicine*, 316(23), 1429-1235, Acedido em Junho 15, 2009, disponivel em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2883575?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.SmartSearch&log\\$=citationsensor](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2883575?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&log$=citationsensor)
- The COVE Study Group (1995). Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: results of the cooperative veterinary enalapril study group [Abstract]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9(4), 243-252, Acedido em Junho 15, 2009, disponivel em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- The SOLVD Investigators (1991). Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure [Abstract]. *The New England Journal of Medicine*, 325(5), 293-302, Acedido em Junho 15, 2009, disponivel em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2057034?ordinalpos=8&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2057034?ordinalpos=8&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)
- Thibault, G., Amiri, F. & Garcia, R. (1999). Regulation of natriuretic peptide secretion by the heart. *Annual Reviews of Physiology*, 61, 193-217.
- Thomason, J. D., Kraus, M. S., Surdyk, K. K., Fallaw, T. & Calvert, C. A. (2008). Bradycardia-associated syncope in 7 boxers with ventricular tachycardia (2002-2005). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(4), 931-936.
- Tidholm A. & Jönsson L. (1996). Dilated cardiomyopathy in the new foundland: a study of 37 cases (1983-1994) [Abstract]. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 32(6), 465-470. Acedido em Junho 15, 2009, disponivel em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- Tidholm A. & Jönsson L. (1997). A retrospective study of canine dilated cardiomyopathy (189 cases) [Abstract]. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 33(6), 544-50, Acedido em Junho 8, 2009, disponivel em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- Tidholm, A., Svensson, H. & Sylvén, C. (1997). Survival and prognostic factors in 189 dogs with dilated cardiomyopathy [Abstract]. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 33(4), 364-368, Acedido em Junho 8, 2009, disponivel em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>

- Tidholm, A., Häggström, J. & Jönsson, L. (1998). Prevalence of attenuated wavy fibers in myocardium of dogs with dilated cardiomyopathy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212(11), 1732-1734.
- Tidholm, A., Häggström, J. & Jönsson, L. (2000). Detection of attenuated wavy fibers in the myocardium of newfoundlands without clinical or echocardiographic evidence of heart disease. *American Journal of Veterinary Research*, 3, 238-241.
- Tidholm, A., Häggström, J., Borgarelli, M. & Tarducci, A. (2001a). Canine Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. Part I: Aetiology, Clinical Characteristics, Epidemiology and Pathology. *The Veterinary Journal*, 162(2), 92–107.
- Tidholm, A., Häggström, J. & Hansson, K. (2001b). Effects of dilated cardiomyopathy on the renin-angiotensin-aldosterone system, atrial natriuretic peptide activity, and thyroid hormone concentrations in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 62(6), 961-967.
- Tidholm, A., Falk, T., Gundler, S., Svensson, H., Ablad, B. & Sylvén, C. (2003). Effect of thyroid hormone supplementation on survival of euthyroid dogs with congestive heart failure due to systolic myocardial dysfunction: a double-blind placebo-controlled trial. *Research in Veterinary Science*, 75, 195-201.
- Tidholm, A. & Jönsson, L. (2005). Histologic characterization of canine dilated cardiomyopathy. *Veterinary Pathology*, 42(1), 1-8.
- Tidholm, A., Häggström, J. & Hansson, K. (2005). Vasopressin, cortisol, and catecholamine concentrations in dogs with dilated cardiomyopathy. *American Journal of Veterinary Research*. 66(10), 1709-1717.
- Tidholm, A. (2006). Survival in dogs with dilated cardiomyopathy and congestive heart failure treated with digoxin, furosemide and propranolol: A retrospective study of 62 dogs [Abstract]. *Journal of Veterinary Cardiology*, 8(1), 41-47, Acedido em Junho 16, 2009, disponivel em:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19083335?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.SmartSearch&log\\$=citationsensor](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19083335?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&log$=citationsensor)
- Tilley, L. P. & Smith, F. W. K., Jr. (2008). Electrocardiography. In Tilley, L., Smith, F., Oyama, M. & Sleeper, M. (Eds.), *Manual of canine and feline cardiology*. (4th ed.). (pp. 49-77). St. Louis, Missouri, USA: Saunders Elsevier.
- Towbin, J. A. (1998). The role of cytoskeletal proteins in cardiomyopathies. *Current opinion in cell biology*, 10(1), 131-139.
- Travill, C. M., Williams, T. D., Pate, P., Song, G., Chalmers, J., Lightman, S. L., Sutton, R. & Noble, M. I. (1992). Haemodynamic and neurohumoral response in heart failure produced by rapid ventricular pacing [Abstract]. *Cardiovascular Research*, 26(8), 783-790, Acedido em Junho 30, 2009, disponivel em:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1451153?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.SmartSearch&log\\$=citationsensor](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1451153?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&log$=citationsensor)
- Usyk, T. P. & McCulloch, A. D. (2003). Electromechanical model of cardiac resynchronization in the dilated failing heart with bundle branch block. *Journal of Electrocardiology*, 36(supplement), 57-61.

- Vollmar, A. C. (1999). Use of echocardiography in the diagnosis of dilated cardiomyopathy in irish wolfhounds [Abstract]. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 35(4), 279-283, Acedido em Junho, 24, 2009, disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10416770?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.SmartSearch&log\\$=citation&sensor](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10416770?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&log$=citation&sensor)
- Vollmar, A., Fox, P. R., Meurs, K. M. & Liu, S. K. (2003). Dilated cardiomyopathy in juvenile doberman pinschers [Abstract]. *Journal of Veterinary Cardiology*, 5(1), 23-27. Acedido em Maio, 13, 2009, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- Ware, W. A., Lund, D. D., Subieta, A. R. & Schmid, P. G. (1990). Sympathetic activation in dogs with congestive heart failure caused by chronic mitral valve disease and dilated cardiomyopathy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 197(11), 1475-1481.
- Ware, W. A. (2006a). Doenças miocárdicas do cão. In Nelson, R. W. & Couto, C. G. (Eds). *Medicina Interna de Pequenos Animais*. (3ª ed.). (pp.103-112). Rio de Janeiro, Brasil: Elsevier Editora Ltda.
- Ware, W. A. (2006b). Exames Diagnósticos do Sistema Cardiovascular. In Nelson, R. W. & Couto, C. G. (Eds). *Medicina Interna de Pequenos Animais*. (3ª ed.). (pp.13-49). Rio de Janeiro, Brasil: Elsevier Editora Ltda.
- Ware, W. A. (2006c). Tratamento da insuficiência cardíaca congestiva. In Nelson, R. W. & Couto, C. G. (Eds). *Medicina Interna de Pequenos Animais*. (3ª ed.). (pp.49-70). Rio de Janeiro, Brasil: Elsevier Editora Ltda.
- Warman, S., Pearson, G., Barret, E. & Shelton, D. (2008). Case report: Dilatation of the right atrium in a dog with polymyositis and myocarditis. *Journal of Small Animal Practice*, 49(6), 302-305.
- Wasmund, S. L., Li, J. M., Page, R. L., Joglar, J. A., Kowal, R. C., Smith, M. L. & Hamdan, M. H. (2003). Effect of atrial fibrillation and an irregular ventricular response on sympathetic nerve activity in human subjects. *Circulation*, 107(15), 2011-2015.
- Wiersma, A. C., Leegwater, P. A. J., van Oost, B. A., Ollier, W. E. & Dukes-McEwan, J. (2007). Canine candidate genes for dilated cardiomyopathy: annotation of and polymorphic markers for 14 genes. *BMC Veterinary Research*, 28(3).
- Wiersma, A. C., Stabej, P., Leegwater, P. A. J., van Oost, B. A., Ollier, W. E. & Dukes-McEwan, J. (2008). Evaluation of 15 candidate genes for dilated cardiomyopathy in the Newfoundland dog. *Journal of Heredity*, 99(1), 73-80.
- Wilke, A., Funck, R., Rupp, H. & Brilla, C. G. (1996). Effect of the renin-angiotensin-aldosterone system on the cardiac interstitium in heart failure [Abstract]. *Basic Research in cardiology*, 91, suplemento 2: 79-84, Acedido em Julho, 18, 2009, disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8957549?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.SmartSearch&log\\$=citation&sensor](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8957549?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&log$=citation&sensor)
- Zaca, V., Brewer, R., Khanal, S., Imai, M., Jiang, A., Wang, M., Goldstein, S. & Sabbah, H. N. (2007). Left atrial reverse remodeling in dogs with moderate and advanced heart failure treated with a passive mechanical containment device: an echocardiographic study. *Journal of Cardiac Failure*, 13(4), 312-317.

Zupan I., Rakovec P., Budihna N., Breclj A. & Kozelj M., (1996). Tachycardia induced cardiomyopathy in dogs; relation between chronic supraventricular and chronic ventricular tachycardia [Abstract]. *International journal of cardiology*, 56(1), 75-81. Acedido em Junho, 9, 2009, disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8891808?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.SmartSearch&log\\$=citation&sensor](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8891808?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&log$=citation&sensor)