



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

“BIOMARCADORES CARDÍACOS EM MEDICINA VETERINÁRIA – UTILIDADE DO NT-proBNP NA DETECÇÃO DE CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA FELINA”

Jessica Chanel Góis Ribeiro

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís
Doutor António José de Freitas Duarte
Doutora Anabela de Sousa Santos da Silva Moreira
Dr.^a Maria João Dinis da Fonseca

ORIENTADORA

Dr.^a Maria João Dinis da Fonseca

CO-ORIENTADORA

Doutora Anabela de Sousa Santos
da Silva Moreira

2010

LISBOA



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

“BIOMARCADORES CARDÍACOS EM MEDICINA VETERINÁRIA – UTILIDADE DO NT-proBNP NA DETECÇÃO DE CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA FELINA”

Jessica Chanel Góis Ribeiro

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís
Doutor António José de Freitas Duarte
Doutora Anabela de Sousa Santos da Silva Moreira
Dr.^a Maria João Dinis da Fonseca

ORIENTADORA

Dr.^a Maria João Dinis da Fonseca

CO-ORIENTADORA

Doutora Anabela de Sousa Santos
da Silva Moreira

2010

LISBOA

DECLARAÇÃO

Nome _____

Endereço electrónico _____ Telefone _____ / _____

Número do Bilhete de Identidade _____

Título: Dissertação Tese

Orientadores

_____ Ano de conclusão _____

Designação do Mestrado ou do ramo de conhecimento do Doutoramento

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.

Faculdade de Medicina Veterinária da UTL, ___/___/_____

Assinatura: _____

“Para realizar grandes conquistas, devemos não apenas agir, mas também sonhar; não apenas planejar, mas também acreditar.”

Anatole France

Por terem sempre acreditado em mim e fazerem-me acreditar, este trabalho é dedicado aos meus pais e irmã, que sempre foram e sempre serão o meu porto de abrigo.

Agradecimentos

À Dr.^a Maria João Dinis da Fonseca, por me ter concedido a oportunidade de estagiar no Hospital Veterinário do Restelo (HVR), por me ter orientado, auxiliado e incentivado durante o estágio e realização desta dissertação.

À Professora Doutora Anabela Moreira, minha co-orientadora e professora da Faculdade de Medicina Veterinária (Universidade Técnica de Lisboa), pelo empenho manifestado na revisão e formatação desta dissertação.

Ao Dr. Jorge Cid, director clínico do HVR, por me ter recebido de braços abertos no seu hospital, pela boa-disposição e pela demonstração de total disponibilidade para com os estagiários.

Ao Dr. Rui Máximo, por toda a ajuda, disponibilidade, transmissão de conhecimentos de cardiologia, e muito mais, pois sem o seu auxílio, este trabalho não teria sido possível.

À Dr.^a Marta Cipriano pelos conhecimentos de cardiologia transmitidos.

À Dr.^a Marina Coelho, à Dr.^a Ana Eiras e à Dr.^a Paula Santos, pela paciência em explicar minuciosamente cada ecografia assistida.

À Dr.^a Ana Rita Figueiredo, pela ajuda prestada e ensinamentos transmitidos na área laboratorial.

À Dr.^a Catarina Archer, à Dr.^a Sofia Zamith pela ajuda e apoio na área do internamento do hospital.

Ao Dr. Diogo Magno, pela partilha de conhecimentos de oftalmologia e de clínica de animais exóticos.

Ao Dr. Hugo Pereira, pela sabedoria partilhada sobre ortopedia e neurologia, principalmente na área de cirurgia.

Ao Dr. Simão Nabais, pela transmissão de conhecimentos sobre animais exóticos, pela excelente boa disposição e por tornar os turnos nocturnos muito mais animados e fáceis de ultrapassar.

À Dr.^a Maria Andrade e ao Dr. Miguel Ramos pela sabedoria partilhada nas áreas de Dermatologia e Ortopedia, respectivamente.

À Dr.^a Cátia Barneto, pelos conhecimentos transmitidos, pela extrema simpatia, paciência, disponibilidade e incentivo demonstrados.

A todas as enfermeiras e auxiliares do HVR, por toda a ajuda prestada ao longo de todo o estágio.

Aos meus colegas estagiários, Catarina, Ana, Zé, Clara, Inês, Mary Jane, Cleo, Miguel, Zé Branco e Jorge Lino, pelo companheirismo, pela diversão e bons momentos partilhados durante esta aventura no HVR.

Aos donos dos gatos e aos próprios pela disponibilidade e por me terem permitido recolher amostras para o meu estudo.

Ao Sr. William Barber, supervisor nos Laboratórios IDEXX nos Estados Unidos da América, pela informação disponibilizada e artigos fornecidos.

À Dr.^a Patrícia Domingues e ao Laboratório de Análises Clínicas Doutor Edgar Botelho Moniz pela realização das análises bioquímicas necessárias para este trabalho.

Ao Professor Doutor Paulo Pereira e à Professora Doutora Orquídea Ribeiro pela ajuda na realização da análise estatística do estudo presente nesta dissertação.

Às minhas amigas da faculdade, Natalina, Mariazinha, Mimi, Tânia, Sofia e Rita por estes 6 anos de aventuras, de muito estudo, bons e maus momentos, cumplicidade e amizade, dentro e fora das paredes da faculdade.

Aos restantes colegas e amigos por todos os bons momentos e companheirismo e por terem tornado esta jornada mais enriquecedora.

À minha Sasha, a cadela mais louca e com o feitio mais especial que já conheci até hoje, por manter viva todos os dias a minha paixão por animais.

Ao Ricardo, por me ter apoiado durante a realização da dissertação ainda antes de se revelar a minha alma gémea, tornando os dias mais coloridos, por ser quem é e por fazer parte de mim.

E como os últimos são sempre os primeiros, o maior agradecimento vai para a minha família, por tudo!!

Aos meus avós pois, mesmo estando tão longe, estiveram sempre perto e sempre me apoiaram e incentivaram durante o meu percurso académico.

À Yolita, minha piolha, por estar sempre do meu lado em qualquer circunstância da minha vida, por ser “só” a melhor irmã do mundo.

À minha Mum, não só melhor mãe do mundo mas também melhor amiga, por toda a coragem, pela educação que me deu, pelos valores, pelo amor e apoio incondicional, não só nesta etapa mas durante toda a minha vida.

Ao meu Daddy, o melhor pai do mundo, por todo o sacrifício feito ao longo da vida em prol da família, por todo o amor, apoio, brincadeira e por estar sempre presente, mesmo passando muito tempo longe.

A todos vós que me ajudaram a concretizar este sonho, um sincero Muito Obrigada!!!

RESUMO

Biomarcadores cardíacos em Medicina Veterinária: utilidade do NT-proBNP na detecção de Cardiomiopatia Hipertrófica Felina

A cardiomiopatia hipertrófica felina (CMH) é a doença cardíaca mais prevalente na clínica veterinária de felinos, caracterizando-se principalmente por uma hipertrofia a nível do miocárdio, nomeadamente da parede ventricular esquerda e/ou do septo interventricular. Consequentemente, encontra-se afectado o fluxo sanguíneo e a função diastólica, podendo culminar no desenrolar de insuficiência cardíaca congestiva ou até morte súbita. No entanto, muitos gatos possuem a doença mas não apresentam qualquer sinal clínico, sendo assintomáticos durante muitos anos. O diagnóstico desta doença é feito após exclusão de outras causas secundárias não-cardíacas de hipertrofia ventricular e o recurso mais eficaz, até ao momento, é a ecocardiografia.

Em Medicina Veterinária, actualmente, os biomarcadores cardíacos como meio de diagnóstico ainda são alvo de investigações mas, devido ao interesse e suposta utilidade, estudos indicam que, num futuro próximo, poderão ser óptimas ferramentas no auxílio ao despiste de doenças cardíacas assintomáticas, na monitorização de pacientes e na determinação do prognóstico do animal afectado.

Esta dissertação visa abordar todos os aspectos relativos à doença, aos biomarcadores cardíacos, principalmente do NT-proBNP e, por fim, relatar um estudo efectuado com gatos com CMH. O objectivo foi analisar os valores de NT-proBNP sanguíneos destes gatos, relacionando-os com características ecocardiográficas e compará-los com os valores obtidos num grupo controlo. Pretendeu-se, assim, contribuir para a determinação da utilidade deste marcador no diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica. Após o tratamento estatístico dos dados, concluiu-se que de facto, os parâmetros ecocardiográficos mais alterados em caso de CMH são a espessura da parede do ventrículo esquerdo e do septo interventricular, a relação entre o tamanho do átrio esquerdo e aorta e o fluxo transmitral. Concluiu-se também que, no grupo controlo, não se verifica nenhuma relação significativa entre os parâmetros ecocardiográficos e o valor do biomarcador. Por sua vez, no grupo de estudo, verificam-se relações significativas entre os parâmetros ecocardiográficos espessura da parede ventricular esquerda em diástole e relação diâmetro do átrio esquerdo - aorta e o valor do biomarcador cardíaco, sendo que ao aumento dos valores dos primeiros, corresponde um aumento no valor da concentração do biomarcador. Deste modo, este biomarcador cardíaco pode eventualmente ser de grande utilidade no auxílio ao diagnóstico da CMH felina.

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

ABSTRACT

Cardiac Biomarkers in Veterinary Medicine: utility of NT-proBNP in the detection of Feline Hypertrophic Cardiomyopathy

Feline Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM) is the most prevalent cat cardiac disease, in veterinary medicine. Its main feature is the hypertrophy of the myocardium, primarily the left ventricular wall and/or the interventricular septum. Consequently, the blood flow and diastolic function are affected, possibly culminating in the course of congestive heart failure or even sudden death. However, many cats have the disease but show no clinical signs, being asymptomatic for many years. The diagnosis of this disease is made after excluding other secondary non-cardiac causes of ventricular hypertrophy and the most effective diagnostic exam used to date, is echocardiography.

Currently, in veterinary medicine, cardiac biomarkers are still subject of investigations, but due to their interest and alleged usefulness, studies indicate that, in the near future, they may be great tools to aid in screening for occult heart disease, in patient monitoring and determining the prognosis of the affected animal.

This thesis aims to address all aspects of the disease, the cardiac biomarkers, particularly NT-proBNP, and finally, elaborate a study with cats which have the disease. The objective was to analyze the NT-proBNP concentrations of these cats, linking them with echocardiographic characteristics, and compare them with those obtained in a control group. Thereby, it was intended contribute in determining the usefulness of this cardiac marker in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy.

After statistical processing of data, we concluded that in fact, the most affected echocardiographic parameters in cases of HCM are the left ventricle wall thickness and interventricular septum thickness, the relation between the size of the left atrium and the aorta and transmitral flow. It was also concluded that, in the control group, there is no significant relation between echocardiographic parameters and the value of the biomarker. On the other hand, in the study group, there is a significant relation between echocardiographic parameters of left ventricular wall thickness in diastole and ratio of the left atrium to aorta at the level of the aortic valve and the value of cardiac biomarkers. This means that to an increase of the values of the first, corresponds an increase in the concentration value of the biomarker. Thus, this cardiac biomarker could potentially be of great use in aiding the diagnosis of feline HCM.

Keywords: cat, hypertrophic cardiomyopathy, cardiac biomarker, NT-proBNP, echocardiography

Índice Geral

Introdução	1
I - Descrição do local de estágio	3
II - Descrição das actividades realizadas durante o estágio curricular	3
1.1 - Casuística observada na área clínica médica.....	3
1.2 - Casuística observada na área clínica cirúrgica.....	6
1.3 - Diferentes meios complementares de diagnóstico observados	7
III - Monografia sobre Cardiomiopatia Hipertrófica Felina e Biomarcadores	
Cardíacos em Medicina Veterinária	8
1 - Introdução às Cardiomiopatias Felinas.....	8
2 - Generalidades.....	8
2.1 - Classificação.....	8
2.2 - Patofisiologia	9
2.3 - Diagnóstico	10
3 - Cardiomiopatia Hipertrófica Felina	12
3.1 - Definição.....	12
3.2 - Etiologia	12
3.3 - Patofisiologia	14
3.3.1 - Hipertrofia, Disfunção Diastólica e Insuficiência Cardíaca Congestiva	14
3.3.2 - Movimento Anterior Sistólico da Válvula Mitral.....	15
3.3.3 - Tromboembolismo arterial	16
3.3.4 - Derrame pleural.....	18
3.3.5 - Metabolismo de ácidos gordos	18
3.4 - Patologia.....	19
3.4.1 - Anatomopatologia	19
3.4.2 - Histopatologia	21
3.5 - Diagnóstico	23
3.5.1 - Manifestações clínicas	23
3.5.1.1 - Sintomatologia.....	23
3.5.1.2 - Perfil radiográfico.....	25
3.5.1.3 - Electrocardiografia.....	27
3.5.1.4 - Ecocardiografia.....	27
3.5.1.4.1 - Avaliação do tamanho atrial esquerdo	30
3.5.1.4.2 - Movimento anterior sistólico da válvula mitral	31

3.5.1.4.3 - Avaliação da função diastólica	33
3.5.1.4.4 - Importância da ecocardiografia	35
3.5.2 - Outros métodos de diagnóstico	35
3.5.2.1 - Ressonância Magnética Cardíaca	35
3.5.2.2 - Testes genéticos	36
3.6 - Diagnósticos Diferenciais.....	37
3.7 - Tratamento	38
3.7.1 - Tratamento da Cardiomiopatia Hipertrófica Assintomática.....	38
3.7.1.1 - Antagonistas dos receptores β -adrenérgicos.....	39
3.7.1.2 - Antagonistas dos canais de cálcio.....	40
3.7.1.3 - Inibidores da enzima conversora de angiotensina	41
3.7.2 - Tratamento da Cardiomiopatia Hipertrófica com Insuficiência Cardíaca Congestiva.....	43
3.7.2.1 - Objectivos e terapêutica geral	43
3.7.2.2 - Terapia para CMH com Insuficiência Cardíaca Congestiva Aguda	43
3.7.2.2.1 - Pleurocentese	44
3.7.2.2.2 - Furosemida.....	44
3.7.2.2.3 - Nitroglicerina.....	44
3.7.2.2.4 - Sedação ou anestesia.....	45
3.7.2.2.5 - Inibidores da enzima conversora da angiotensina.....	45
3.7.2.2.6 - Outras considerações	45
3.7.2.3 - Terapia para CMH com Insuficiência Cardíaca Congestiva Crónica	47
3.7.2.4 - Insuficiência cardíaca congestiva refractária ou recorrente.....	48
3.7.2.5 - Prevenção e tratamento do tromboembolismo arterial.....	48
3.8 - Monitorização do paciente	50
3.9 - Prognóstico.....	50
4 - Marcadores bioquímicos de doença cardiovascular como método de diagnóstico	51
4.1 - Definição de biomarcador	53
4.2 - Classificação dos biomarcadores cardíacos	53
4.3 - Biomarcadores cardíacos de lesão	54
4.3.1 - Lactato desidrogenase (LDH)	54
4.3.2 - Mioglobina (Mb).....	55
4.3.3 - Creatinoquinase (CK)	55
4.3.4 - Troponinas Cardíacas.....	56
4.4 - Biomarcadores cardíacos funcionais ou indicadores de stress miocardial	61
4.4.1 - Peptídeos Natriuréticos.....	61
4.4.1.1 - Peptídeo natriurético atrial (ANP) e peptídeo natriurético tipo-B (BNP)	62
4.4.1.1.2 - Estrutura	62

4.4.1.1.3 - Acções fisiológicas.....	64
4.4.1.1.4 - Liberação, metabolismo e eliminação	65
4.4.1.1.5 - Análise, armazenamento e intervalos de referência	66
4.4.2 - Peptídeos natriuréticos em doença cardíaca	68
4.4.2.1 - Diagnóstico de doença cardíaca.....	69
4.4.2.2 - Distinção de causas cardíacas e não-cardíacas de sinais respiratórios.....	70
4.4.2.3 - Despiste e detecção de patologia cardíaca oculta	71
4.4.2.4 - Estabelecimento de um prognóstico	72
4.4.2.5 - Selecção e monitorização de terapêutica	73
4.5 - Novos marcadores de lesão e disfunção cardíacos	73

IV – Utilidade do NT-proBNP na detecção de Cardiomiopatia Hipertrófica Felina

1 - Objectivos	75
2 - Material e Métodos.....	75
2.1 - Caracterização da amostra	75
2.1.1 - Raça dos gatos da amostra	75
2.1.2 - Sexo dos gatos da amostra	76
2.1.3 - Idade dos gatos da amostra.....	76
2.2 - Protocolo ecocardiográfico.....	76
2.3 - Medição da concentração plasmática do biomarcador cardíaco NT-proBNP.....	78
2.4 - Análise estatística	79
3 - Resultados	80
3.1 - Estatística descritiva dos parâmetros ecocardiográficos e do NT-proBNP	80
3.1.1 - Parâmetros ecocardiográficos	80
3.1.2 - Biomarcador cardíaco NT-proBNP.....	81
3.2 - Comparação dos parâmetros ecocardiográficos e da [NT-proBNP] entre os gatos saudáveis (Grupo 1 – Controlo) e os gatos com cardiomiopatia hipertrófica (Grupo 2 – CMH).....	83
3.2.1 - Comparação dos parâmetros ecocardiográficos	83
3.2.2 - Comparação biomarcador cardíaco NT-proBNP	84
3.3 - Relação entre cada parâmetro ecocardiográfico e o valor do biomarcador cardíaco	85
3.3.1 - Considerando o valor do biomarcador como variável quantitativa.....	85
3.3.1.1 - No Grupo 1 – Gatos normais e saudáveis (Controlo).....	85
3.3.1.2 - No Grupo 2 - Gatos com CMH.....	86
3.3.2 - Considerando o valor do biomarcador agrupado por categorias	86
3.3.2.1 - No Grupo 1 – Gatos normais e saudáveis (Controlo).....	86
3.3.2.2 - No Grupo 2 – Gatos com CMH.....	87

3.4 – Determinação do poder discriminativo do biomarcador NT-proBNP.....	89
4 - Discussão	90
5 – Conclusão	94
Bibliografia.....	96
Anexos.....	105
Anexo 1 – Valores ecocardiográficos de referência em felinos (, 2010)	106
Anexo 2 - Imagens ecocardiográficas de um gato do Grupo 1	106
Anexo 3 - Imagens ecocardiográficas de gatos do Grupo 2 cardíacos nos 30 gatos do estudo.....	107
Anexo 4 – Registo dos valores dos parâmetros ecocardiográficos e do biomarcador	108
Anexo 5 - Resultado da análise ao proBNP de um gato do “Grupo 1 – Controlo”	109
Anexo 6 - Resultado da análise ao proBNP de um gato do “Grupo 2 – CMH”.....	110
Anexo 7 - Análise estatística descritiva dos parâmetros ecocardiográficos.....	111
Anexo 8 - Análise estatística descritiva do biomarcador cardíaco NT-proBNP.....	113
Anexo 9 - Análise de inferência estatística para comparação dos parâmetros ecocardiográficos entre o Grupo 1 e o Grupo 2	114
Anexo 10 - Análise de inferência estatística para comparação dos valores do biomarcador cardíaco entre o Grupo 1 e o Grupo 2	115
Anexo 11 - Análise de inferência estatística para o estudo da relação entre os parâmetros ecocardiográficos e o biomarcador no Grupo 1	116
Anexo 12 - Análise de inferência estatística para o estudo da relação entre os parâmetros ecocardiográficos e o biomarcador no Grupo 2	118

Índice de tabelas

Tabela 1 – Frequência relativa dos animais observados nas consultas, por espécie	4
Tabela 2 – Frequência relativa dos cães e gatos observados, por género	4
Tabela 3 – Frequência relativa do tipo de consultas observadas	5
Tabela 4 – Frequência relativa das consultas observadas, por especialidade clínica	5
Tabela 5 – Frequência relativa das consultas de reavaliação, tratamento e outras intervenções	6
Tabela 6 – Frequência relativa das cirurgias de tecidos moles observadas	7
Tabela 7 – Percentagem relativa dos meios complementares de diagnóstico observados	7
Tabela 8 – Percentagem relativa dos meios complementares de diagnóstico observados ..	11
Tabela 9 – Alterações ecocardiográficas nas Cardiomiopatias Felinas	28
Tabela 10 – Categorias dos agentes terapêuticos utilizados no tratamento da Cardiomiopatia Hipertrófica Felina	49
Tabela 11– Terapia para Cardiomiopatia Hipertrófica Felina	50
Tabela 12 – Várias causas para a elevação de Troponinas Cardíacas circulantes em cães e gatos	60
Tabela 13 – Níveis de corte séricos de NT-proBNP na detecção de doença cardíaca	67
Tabela 14 – Recomendações dos laboratórios IDEXX na utilização de NT-proBNP em cães e gatos	68
Tabela 15 – Estatísticas de localização e dispersão dos parâmetros ecocardiográficos	81
Tabela 16 – Estatísticas de localização e dispersão do proBNP felino.....	81
Tabela 17– Valores de referência dos Laboratórios IDEXX para o proBNP felino.....	82
Tabela 18 – Correlação entre os parâmetros ecocardiográficos e o pro-BNP no Grupo 1	85
Tabela 19 – Correlação entre os parâmetros ecocardiográficos e o pro-BNP no Grupo 2	86
Tabela 20 – Estimativa da área abaixo da curva ROC (representada no gráfico 22)	89
Tabela 21 – Valores de Sensibilidade e 1-Especificidade para cada valor de <i>cut-off</i> possível para classificação da doença.....	90

Índice de gráficos

Gráfico 1 – Percentagem dos animais exóticos observados nas consultas.....	4
Gráfico 2 – Percentagem das pequenas cirurgias observadas.....	6
Gráfico 3 – Percentagem dos animais do Grupo 1 por raça.....	75
Gráfico 4 – Percentagem dos animais do Grupo 2 por raça.....	75
Gráfico 5 – Percentagem dos animais da amostra por sexo	76
Gráficos 6 e 7 – Histograma (A) e Caixa de bigodes (B) respeitantes à concentração de pro-BNP (pmol/l)	82
Gráfico 8 – Percentagem de animais com probabilidade de CMH, de acordo com o valor do proBNP felino.....	83
Gráficos 9 e 10 – Valores médios e distribuição de valores dos parâmetros ecocardiográficos no dois grupos de estudo	83
Gráfico 11 e 12 - Valores médios e distribuição de valores da [NT-proBNP] nos dois grupos de estudo	84
Gráfico 13 – Percentagem dos animais do Grupo 1 e do Grupo 2, separados por categorias.....	85
Gráficos 14 e 15 - Valores médios e distribuição de valores dos parâmetros ecocardiográficos conforme as categorias correspondentes aos cut-offs para a [NT-proBNP], para o Grupo 1	86
Gráficos 16, 17, 18 e 19 - Valores médios e distribuição de valores dos parâmetros ecocardiográficos conforme as categorias correspondentes aos cut-offs para a [NT-proBNP], para o Grupo 2.....	87
Gráficos 20 e 21 - Valores médios e distribuição de valores dos parâmetros ecocardiográficos conforme as categorias correspondentes aos cut-offs para a [NT-proBNP], para o Grupo 2 (cont.)	88
Gráfico 22 - Curva ROC para o biomarcador cardíaco na amostra de gatos (n=30)	89

Índice de figuras

Figura 1 – Coração de gato com CMH e tromboembolismo arterial.....	16
Figura 2 – Corações de gatos com CMH demonstrando a grande variedade de expressões fenotípicas, características da doença	19
Figura 3 – Placa fibrótica localizada no tracto de saída ventricular esquerdo, próxima ao folheto anterior da válvula mitral	20
Figura 4 – Arquitectura celular de corações de gatos com CMH, evidenciando a desorientação das miofibras	21

Figura 5 – Areteriosclerose de artérias coronárias intramurais em ventrículos esquerdos de corações de gatos com CMH.....	22
Figura 6 e 7 – Radiografias de gatos com CMH ilustrando cardiomegália evidente e “coração em forma de copas”	25
Figura 8 – Angiograma de gato com CMH, evidenciando hipertrofia ventricular esquerda e dilatação do átrio esquerdo.....	26
Figura 9 – Imagem ecocardiográfica de um coágulo sanguíneo localizado no átrio esquerdo.....	31 31
Figura 10 – Imagens ecocardiográficas em modo bidimensional e Doppler a cores de um gato com CMH e hipertrofia ventricular esquerda severa.....	32
Figura 11 – Imagem ecocardiográfica em Modo-M, de um gato com CMH, evidenciando o MAS da válvula mitral e obstrução dinâmica no tracto de saída ventricular esquerdo.....	33
Figura 12 – Imagem utilizando Doppler pulsado num coração de gato com CMH, evidenciando diminuição da relação onda E/onda A do fluxo transmitral	34
Figura 13 – Complexo regulador de contracção muscular	58
Figura 14 – Processo de liberação das troponinas no sangue, após lesão dos miócitos.....	59
Figura 15 – Representação da estrutura dos diferentes peptídeos natriuréticos	61
Figura 16 – Representação esquemática da clivagem do proBNP em NT-proBNP e BNP e estrutura básica do BNP.....	64
Figura 17 – Representação gráfica dos efeitos hemodinâmicos dos peptídeos natriuréticos atrial (ANP) e tipo-B (BNP) através do receptor de peptídeos natriuréticos tipo-A (NPR-A)	65
Figura 18 – Imagem ecocardiográfica do corte paraesternal direita longitudinal de 5 câmaras de um gato do “Grupo 1 - Controlo” e um do “Grupo 2 - CMH, evidenciando a diferença significativa da espessura da parede do ventrículo esquerdo.....	77
Figura 19 – Imagem ecocardiográfica do corte apical, gravada em Modo M, de um gato do “Grupo 1 - Controlo” (A) e um do “Grupo 2 - CMH” (B).....	77
Figura 20 – Imagem ecocardiográfica da medição do fluxo transmitral (E/A) de um gato do “Grupo 1 - Controlo” e um do “Grupo 2 - CMH”	78

Lista de abreviaturas e símbolos

β	beta
$^{\circ}$	graus
$^{\circ}\text{C}$	graus Celsius
=	igual
>	maior
\geq	maior ou igual
\pm	mais ou menos
<	menor
AD	átrio direito
AE	átrio esquerdo
AE:Ao	relação diâmetro do átrio esquerdo - aorta
ANP	peptídeo natriurético atrial
ATP	adenosina trifosfato
BID	duas vezes por dia
BNP	peptídeo natriurético cerebral ou tipo-B
bpm	batimentos por minuto
Ca^{2+}	cálcio
CAVD	cardiomiopatia arritmogénica do ventrículo direito
cGMP	3',5'-Monofosfato de Guanosina Cíclica
Cine-RMC	imagem cinética por ressonância magnética
CK	creatinofosfoquinase
CK-MB	creatinoquinase MB
Cm	centímetros
CMD	cardiomiopatia dilatada
CMH	cardiomiopatia hipertrófica
CMHO	cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva
cMyBPC3	proteína C de ligação à miosina
CMR	cardiomiopatia restritiva
CMNC	cardiomiopatia não-classificável
CNP	peptídeo natriurético tipo-C
cTnI	troponina cardíaca I
cTnT	troponina cardíaca T
DNP	peptídeo natriurético dendroapsis
DT	doppler tecidual
DVEd	diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole
DVEs	diâmetro do ventrículo esquerdo em sístole
DVEFd	diâmetro ventricular esquerdo no final da diástole
DVEFs	diâmetro ventricular esquerdo no final da sístole
E:A	relação entre onda E e onda A
EPSS	distância entre o folheto anterior da válvula mitral e o septo interventricular, aquando da abertura máxima da válvula (E point septal separation)
EPVEd	espessura da parede ventricular esquerda em diástole
DV	dorsoventral
ECG	electrocardiograma
EDTA	ácido etilenodiaminotetracético
EIA	electroimunoensaio
FE	fracção de encurtamento
FeLV	Vírus da Leucemia Felina ("Feline Leukemia Virus")
FIV	Vírus da Imunodeficiência Felina ("Feline Immunodeficiency Virus")
g	grama
h	horas

hFABP	proteína ligadora de ácidos gordos tipo cardíaca
HVE	hipertrofia ventricular esquerda
HVR	Hospital Veterinário do Restelo
IC	insuficiência cardíaca
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
IECA	inibidores da enzima conversora de angiotensina
IMA	albumina modificada pela isquémia
IRMA	ensaio imunoradiométrico
Kg	quilograma
L	litro
LDH	lactato desidrogenase
LL	laterolateral
LR+	razão de verossimilhança positiva (“positive likelihood ratio”)
MAS	movimento anterior sistólico (da válvula mitral)
Mb	mioglobina
mg	miligramas
mm	milímetros
mmHg	milímetros de mercúrio
mL	mililitros
mRNA	ácido ribonucléico mensageiro
mV	milivolts
NPR-A	receptores específicos tipo-A
NPR-B	receptores específicos tipo-B
NPR-C	receptores específicos tipo-C
NT-proANP	peptídeo natriurético atrial amino-terminal
NT-proBNP	peptídeo natriurético tipo-B amino-terminal
OMS	Organização Mundial de Saúde
PO	via oral (“per os”)
proANP	molécula precursora do peptídeo natriurético atrial
proBNP	molécula precursora do peptídeo natriurético tipo-B
pmol	picomole
q	a cada
RIA	radioimunoensaio
RMC	ressonância magnética cardíaca
S4	quarto som cardíaco
SID	uma vez por dia
SIV	septo interventricular
SIVd	espessura do septo interventricular em diástole
SRAA	sistema renina-angiotensina-aldosterona
TEA	tromboembolismo arterial
TID	três vezes por dia
TNF- α	factor de necrose tumoral-alpha
TRIV	tempo de relaxamento isovolumétrico
VD	ventrodorsal
VE	ventrículo esquerdo
VHS	escala vertebral (“vertebral heart scale”)
VNP	peptídeo natriurético ventricular
VPLd	vista parasternal direita longitudinal

Introdução

Com a finalidade de concluir o Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, impõe-se a realização de um estágio curricular, e subsequente dissertação sobre um tema específico, de escolha livre, que aborde uma das diversas vertentes de acção existentes em Medicina Veterinária, desde que relacionado com a área contactada e desenvolvida durante o estágio.

Ao longo dos 5 anos de curso na Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa, foram apresentadas todas as opções e possíveis áreas de trabalho inerentes ao Médico Veterinário. Após a aquisição de vários conhecimentos teóricos, práticos, experiências vividas e trocadas entre colegas e com Professores, desenvolveu-se um especial interesse pela área de clínica e cirurgia de animais de companhia. Os objectivos principais de um estágio deste tipo incluem o enriquecimento curricular para integração dos conhecimentos adquiridos durante o percurso académico na faculdade, o contacto e integração do estagiário com a prática clínica da profissão Médico Veterinário e o enquadramento no contexto real de trabalho através da observação, compreensão e prática assistida dos actos clínicos. Para além disso, pretende-se, com o acompanhamento diário da rotina clínica, compreender a realidade profissional e adquirir noções de avaliação inicial do paciente, tomada de decisões clínicas e seguimento clínico; aprender a adoptar a postura adequada em relação ao corpo clínico do local de estágio, auxiliares, clientes e pacientes e, por fim, um enriquecimento teórico, prático e interpessoal, tendo como finalidade facilitar a inserção profissional futura do estagiário. Após o período recomendado de estágio, é então oferecida a oportunidade de desenvolver a dissertação final de Mestrado.

Deste modo, o local escolhido para efectuar o estágio curricular foi o Hospital Veterinário do Restelo (HVR), um hospital de referência no que toca a diversas especialidades clínicas, durante um período de 6 meses. As áreas abordadas foram a clínica e cirurgia de animais de companhia, incluindo animais exóticos, sob orientação da Dra. Maria João Fonseca. Na primeira semana de estágio foi estipulado, em conjunto com os restantes estagiários, um horário rotativo que abrangia períodos diurnos, períodos nocturnos, fins-de-semana e feriados, de modo a conseguir acompanhar todo o tipo de situações clínicas, incluindo urgências clínicas e cirúrgicas. Durante o período de estágio acompanharam-se várias consultas de todas as especialidades oferecidas pelo HVR, cirurgias, participou-se activamente no acompanhamento de animais internados e assistiu-se a consultas feitas ao domicílio. Nas consultas, acompanhou-se o Médico Veterinário na recolha de dados e elaboração da anamnese do paciente, no exame físico e participou-se activamente na realização de exames complementares de diagnóstico, com o objectivo de chegar ao diagnóstico final. Foi igualmente possível ir acompanhando o

progresso dos pacientes, assistindo às consultas de reavaliação. Na área de internamento, dividida em diferentes alas para cães, gatos, animais exóticos e animais com doenças infecto-contagiosas, foi possível acompanhar e monitorizar de perto cada animal, analisando o historial clínico e tendo a possibilidade de administrar a medicação diária e manutenção de cuidados básicos, assim como efectuar tratamentos. Por fim, no bloco cirúrgico, foi oferecida a oportunidade de realizar exames pré-cirúrgicos, monitorizar a anestesia, assistir e/ou auxiliar nas diversas cirurgias e ainda, acompanhar o pós-operatório dos pacientes. Durante o período de estágio, foi requisitado aos estagiários a realização e apresentação de pequenos trabalhos, a elaboração de um boletim informativo e, ainda, a resolução de um questionário de auto-avaliação para averiguação de conhecimentos adquiridos anteriormente.

Ainda no decorrer do percurso académico, surgiu o especial interesse pela área da Cardiologia. Tendo demonstrado esse mesmo interesse, a escolha do tema da presente dissertação foi feita com o auxílio e após sugestão do Dr. Rui Máximo, Médico Veterinário vocacionado para a especialidade no HVR. A temática dos biomarcadores cardíacos tem suscitado enorme importância e utilidade em Medicina Humana e, visto que tem sido alvo de cada vez mais estudos científicos e pesquisas em Medicina Veterinária, o facto deste tema ser inovador e, em parte, desconhecido nesta área, despoletou interesse e iniciativa para o desenvolvimento da dissertação. Por sua vez, a escolha da Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH) felina deveu-se ao facto de ser uma doença extremamente importante no seio da cardiologia veterinária, uma vez que é uma das doenças mais frequentes na população felina.

Esta dissertação encontra-se dividida em três partes essenciais. A primeira consiste numa breve descrição do local de estágio e da casuística das actividades desenvolvidas no mesmo, no período compreendido entre 13 de Setembro de 2009 e 1 de Março de 2010. A segunda parte refere-se a uma monografia, baseada numa extensa pesquisa bibliográfica, esta também dividida em dois subtemas. Inicialmente efectuou-se uma compilação sobre toda a informação existente relativamente à CMH felina, expondo e abordando todos os aspectos relativos à doença seguindo-se uma abordagem geral aos biomarcadores cardíacos em Medicina Veterinária, com especial atenção ao biomarcador peptídeo natriurético tipo-B amino-terminal (NT-proBNP). Este é o biomarcador alvo de estudo na terceira e última parte da dissertação, cujo objectivo foi a avaliação da variação da concentração do mesmo em gatos com CMH, comparando os valores com os obtidos em animais normais e saudáveis, pacientes no HVR e relacionando-os também com aspectos ecocardiográficos.

I – Descrição do local de estágio

O Hospital Veterinário do Restelo foi inaugurado em Agosto de 2002 e surgiu como um projecto pensado para dar resposta às solicitações, cada vez mais actuais, que se perspectivavam na Medicina Veterinária. Foi criado como uma estrutura viva, em constante evolução, cujas directrizes vitais assentam num empenho incondicional e no compromisso inquebrável em fazer sempre o melhor pelos seus clientes e pacientes.

Inicialmente inaugurado com uma equipa de 4 médicos veterinários, o Hospital conta presentemente com 20 Médicos Veterinários, cujas funções se encontram distribuídas pelas diferentes áreas de especialização. O Hospital, aberto 24 horas por dia, todos os dias da semana incluindo feriados e fins-de-semana, disponibiliza equipamento médico avançado e essencial para o auxílio ao diagnóstico, contando recentemente com novos serviços, nomeadamente Tomografia Helicoidal, tecnologia inovadora em Portugal e hemodiálise. Apresenta vários consultórios, um laboratório, sala de tratamentos e cuidados intensivos, uma zona de internamento devidamente dividida em áreas independentes para cães, gatos, exóticos e animais com doenças infecto-contagiosas e 2 salas de cirurgia, para além das salas de ecografia e radiografia.

II - Descrição das actividades realizadas durante o estágio curricular

1 - Casuística observada na totalidade

No decorrer do período de 6 meses de estágio, a casuística observada pode ser dividida em três pontos principais: área clínica médica; área clínica cirúrgica e observação de diferentes meios de diagnóstico complementares. De seguida, apresenta-se a análise estatística da casuística observada nestas três áreas, na forma percentual.

1.1 – Casuística observada na área clínica médica

De entre a totalidade dos animais que compareceram às consultas no HVR (Tabela 1), a grande maioria pertencia à espécie canina, com uma frequência relativa de 55.3%, seguida da espécie felina (41.9%). Verificou-se também que os animais exóticos representam parte da estatística com uma frequência relativa de 2.8%.

Tabela 1 – Frequência relativa dos animais observados nas consultas, por espécie

Animais	Percentagem
Canídeos	55.3%
Felinos	41.9%
Exóticos	2.8%

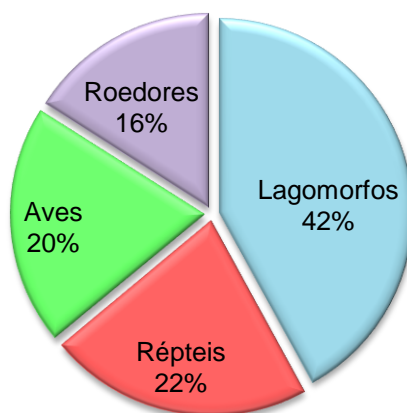
Relativamente aos canídeos e felinos, observou-se maioritariamente animais machos em ambas as espécies (Tabela 2).

Tabela 2 – Frequência relativa dos cães e gatos observados, por género

Animais	Género	Percentagem
Canídeos	Machos	51%
	Fêmeas	49%
Felinos	Machos	55%
	Fêmeas	45%

De entre os animais exóticos compareceram maioritariamente lagomorfos (42%), seguindo-se os répteis (22%), incluindo iguanas e tartarugas, e, por fim, as aves (papagaios, caturras, piriqitos, entre outros) com uma frequência relativa de 20%, e roedores (16%), tais como chinchilas, esquilos, hamsters e porcos da Índia (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Percentagem dos animais exóticos observados nas consultas



As várias consultas assistidas durante o período de estágio podem ser divididas em três tipos distintos: consultas de patologia clínica, em diversas especialidades; consultas de rotina ou

baseadas em reavaliações, tratamentos ou outras intervenções; e consultas de Medicina Preventiva (Tabela 3), nas quais se incluem vacinações, desparasitações, prevenção para a dirofilariose e testes para o Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) e Vírus da Leucemia Felina (FeLV). No caso das vacinações, estas observaram-se com maior frequência em cães (70%). Foram administradas em gatos numa percentagem de 27% e, em animais exóticos apenas se verificaram em lagomorfos (3%).

Tabela 3 – Frequência relativa do tipo de consultas observadas

Tipo de consulta	Frequência relativa
Patologia clínica	73%
Rotina, Reavaliação, Tratamentos	15%
Medicina Preventiva	12%

O facto das consultas de patologia clínica apresentarem maior frequência relativa não é de estranhar visto o HVR ser um hospital de referência, com grande afluência nas diversas especialidades clínicas. Na Tabela 4, encontram-se as frequências relativas das consultas observadas nas diversas especialidades clínicas, existentes dentro da Patologia Clínica. Um aspecto a referir é o facto de os canídeos se apresentarem maioritariamente às consultas de gastroenterologia e os felinos a consultas de urologia. No entanto, cada animal pode apresentar mais do que uma patologia, estando portanto incluído em mais do que uma das especialidades.

Tabela 4 – Frequência relativa das consultas observadas, por especialidade clínica

Especialidade	Frequência Relativa	Especialidade	Frequência Relativa
Gastroenterologia	18%	Oftalmologia	4%
Urologia/Nefrologia	14%	Neurologia	4%
Dermatologia	10%	Trauma	4%
Hematologia/Infecção	8%	Reprodução	2%
Cardiologia	8%	Toxicologia	2%
Pneumologia	8%	Odontologia	2%
Oncologia	7%	Endocrinologia	2%
Ortopedia	6%	Outros	1%

No que diz respeito às consultas baseadas em reavaliações, tratamentos ou outras intervenções (Tabela 5), estas incluíram a observação e/ou tratamentos de animais após

intervenções cirúrgicas, tais como realização de pensos e observação de suturas ou remoção de pontos; ou após consultas prévias. Outras intervenções incluem a colocação de chip de identificação, corte de unhas, entre outros. Neste grupo também se incluem algumas intervenções que não foram realizadas durante a consulta propriamente dita, mas que estão relacionadas com ela, como por exemplo as necrópsias, transfusões e eutanásias.

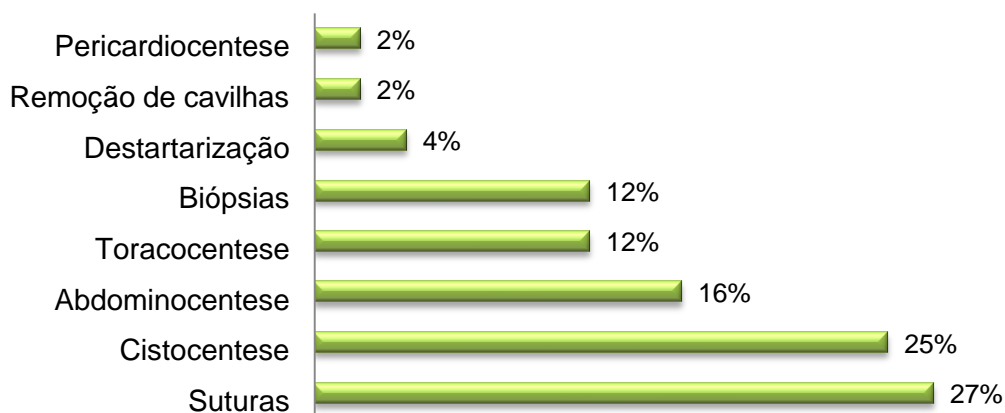
Tabela 5 – Frequência relativa das consultas de reavaliação, tratamento e outras intervenções

Intervenção	Frequência Relativa	Intervenção	Frequência Relativa
Pensos	51%	Fluidoterapia subcutânea	5%
Remoção de pontos/agrafos	17%	Necrópsia	5%
Algaliação	10%	Transfusão sanguínea / plasma	4%
Eutanásia	6%	Outras	2%

1.2 – Casuística observada na área clínica cirúrgica

A área da clínica cirúrgica inclui três tipos de intervenções distintas sendo elas, cirurgia de tecidos moles (67%), cirurgia ortopédica (10%) e pequenas cirurgias (23%), ou seja, aquelas em que o animal, salvo raras exceções, apenas necessitou de uma ligeira sedação ou pequena anestesia. As frequências relativas das diversas pequenas cirurgias observadas encontram-se representadas no Gráfico 2.

Gráfico 2 – Percentagem das pequenas cirurgias observadas



Em relação ao tipo de cirurgia mais observada, a que registou maior frequência relativa foi a cirurgia de tecidos moles (Tabela 6), que pode ser dividida consoante a região onde se efectua a intervenção, ou o tipo de intervenção em si.

Tabela 6 – Frequência relativa das cirurgias de tecidos moles observadas

Cirurgia de tecidos moles	Frequência Relativa	Cirurgia de tecidos moles	Frequência Relativa
Aparelho reprodutor feminino	35%	Aparelho ocular	5%
Aparelho reprodutor masculino	19%	Aparelho urinário	5%
Neoplasias	14%	Aparelho auditivo	1%
Aparelho digestivo	14%	Outras	7%

1.3 – Diferentes meios complementares de diagnóstico observados

A realização de exames complementares é praticamente quase sempre indispensável para o estabelecimento de um diagnóstico definitivo e para a monitorização de um paciente que se encontra em tratamento. Na tabela 7, encontram-se listados, resumidamente, os exames complementares efectuados e observados durante o período de estágio. Uma vez que o HVR apresenta grande parte dos equipamentos necessários, grande parte dos exames complementares são efectuados no próprio hospital. No entanto, algumas análises têm de ser enviadas para laboratórios especializados para o efeito, que trabalham em colaboração com o HVR. De referir que o mesmo animal pode ser sujeito a mais do que um meio complementar de diagnóstico.

Tabela 7 - Percentagem relativa dos meios complementares de diagnóstico observados

Exames	Frequência Relativa	Exames	Frequência Relativa
Ecografia	26%	Medição da pressão arterial	3%
Radiografia	19%	Raspagem de pele	3%
Hematologia e Bioquímica	15%	Mielografia	0.9%
Punção aspirativa	9%	Eletrorretinografia	0.5%
Urianálise	8%	Pesquisa de dermatófitos	0.2%
Ecocardiografia	8%	Endoscopia	0.2%
Electrocardiografia	4%	Biópsia de pele	0.1%
Testes rápidos	3%	Punção da medula óssea	0.1%

III - Monografia sobre Cardiomiopatia Hipertrófica Felina e Biomarcadores Cardíacos em Medicina Veterinária

1 - Introdução às Cardiomiopatias Felinas

Cardiomiopatia é definida como uma doença primária do músculo cardíaco associada a uma disfunção cardíaca (MacDonald, 2010). As cardiomiopatias são, portanto, um grupo heterogéneo de alterações que dão origem a defeitos quer a nível de estrutura quer a nível funcional do músculo cardíaco. Enquanto a degeneração mixomatosa valvular é a causa mais comum de doença cardíaca adquirida no cão, alterações valvulares são raras no gato e, por sua vez, as cardiomiopatias são as afecções cardíacas mais frequentemente encontradas em felinos na prática clínica (Fox, 2003).

2 – Generalidades

2.1 - Classificação

A classificação das cardiomiopatias evoluiu ao longo do tempo, tendo por base informação clínica e patofisiológica relativamente a: 1) fenótipo morfológico, isto é, estrutura (p.ex. cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica); 2) função miocárdica (disfunção sistólica ou diastólica); 3) etiologia (p.ex. cardiomiopatia tirotóxica ou por deficiência em taurina); 4) patologia (p.ex. cardiomiopatia infiltrativa) e 5) fisiologia (p.ex. cardiomiopatia restritiva) (Fox, 2003).

As cardiomiopatias, em Medicina Humana, foram classificadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS)/Sociedade Internacional e Federação de Cardiologia nas seguintes categorias de doença muscular cardíaca primária ou idiopática: cardiomiopatia dilatada (CMD), cardiomiopatia hipertrófica (CMH), cardiomiopatia restritiva (CMR), cardiomiopatia arritmogénica do ventrículo direito (CAVD) e cardiomiopatia não-classificável (CNC) (MacDonald, 2010). A necessidade de adicionar esta última categoria impôs-se devido ao reconhecimento do facto de muitos casos apresentarem características únicas e diferentes que não se adequam correctamente a qualquer uma das categorias anteriores (Fox, 2003). As cardiomiopatias felinas são geralmente classificadas de acordo com as categorias estabelecidas para as cardiomiopatias humanas. No entanto, processos patológicos como miocardites ou enfarte podem ocorrer em qualquer tipo de cardiomiopatia, muitas vezes dificultando o reconhecimento da forma original da doença miocárdica (Fuentes, 2009).

Uma vez que existem alterações sistémicas que conduzem a doença do músculo cardíaco, a OMS estabeleceu igualmente uma categoria específica para estas cardiomiopatias secundárias. Causas para este tipo de cardiomiopatias em gatos incluem tirotóxicose, hipertensão sistémica e acromegália, que dão origem a hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo (VE). Reacções

tóxicas do miocárdio, por exemplo, induzidas por antraciclina, dão origem a cardiomiopatia secundária e a falência do miocárdio. Alterações nutricionais em Medicina Veterinária que também dão origem a este tipo de patologia secundária incluem deficiência em taurina, carnitina e selênio (MacDonald, 2010). Chetboul e Biourge (2009) também referem infiltração inflamatória ou cancerígena das células do miocárdio como causa de hipertrofia secundária.

2.2 - Patofisiologia

Em relação à patofisiologia de cada categoria, numa forma resumida, as formas hipertróficas caracterizam-se por uma hipertrofia concêntrica do miocárdio não secundária a outras patologias, mais frequentemente na parede livre do VE e/ou do septo interventricular (SIV). Esta hipertrofia pode ser simétrica, assimétrica ou localizada na região subaórtica, designada hipertrofia segmentar (Fox, 2003; Häggström, 2003, citado por Chetboul & Biourge, 2009). Embora uma obstrução dinâmica do fluxo de saída ventricular possa ocorrer, a anomalia primária resulta em disfunção diastólica. Histologicamente, verifica-se desarranjo das miofibras. Uma vez que o relaxamento ventricular é deficiente, ocorre um aumento de pressão de enchimento, incrementando o risco de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (Strickland, 2007).

As formas dilatadas são raras quando comparadas com as hipertróficas (Chetboul & Biourge, 2009) e podem ser primárias (idiopáticas) ou secundárias (deficiências nutricionais, toxicidade, processos inflamatórios) (French, 2008). Na cardiomiopatia dilatada ocorre falência miocárdica e diminuição da força de contractibilidade, com subsequente excesso de volume sanguíneo no VE e, por vezes, também no direito. O(s) ventrículo(s) responde(m) a esta sobrecarga de volume através de uma hipertrofia excêntrica cuja aparência morfológica corresponde a uma câmara ventricular dilatada cuja parede apresenta pouca motilidade durante a sístole (Strickland, 2007). Cardiomiopatias dilatadas que afectam apenas o ventrículo direito já foram descritas (Chetboul & Biourge, 2009).

As cardiomiopatias restritivas, de expressão fenotípica variada, são caracterizadas por uma disfunção diastólica do miocárdio causada por fibrose endocardial ou, mais frequentemente, por fibrose endomiocárdica. A origem destas formas restritivas permanece por esclarecer (Fox, 2004, citado por Chetboul & Biourge, 2009). A fibrose pode ser focal ou difusa e reduz a compliance ventricular assim como restringe o enchimento do ventrículo. Geralmente, verifica-se dilatação atrial severa. A etiologia destas formas em gatos são desconhecidas, sendo assim classificadas como idiopáticas. No entanto, miocardite tem sido indicada como uma possível causa (French, 2008). Para além da falência diastólica, a cicatriz fibrótica pode causar também, em alguns casos, falência sistólica (Strickland, 2007).

Recentemente, foi descrita a cardiomiopatia arritmogénica do ventrículo direito em gatos. A etiologia é desconhecida, no entanto uma forma familiar foi descrita em humanos. Caracteriza-se por uma dilatação severa do átrio e ventrículo direitos e regurgitação tricúspide muito marcada devido a uma distorção da válvula e, frequentemente, ocorrem arritmias (French, 2008).

Nos últimos anos, vários gatos foram identificados com dilatação severa biatrial, ventrículos esquerdos normais ou com hipertrofia ligeira e com a função sistólica normal ou ligeiramente diminuída, características que não correspondem a nenhuma das categorias referidas acima. No entanto, não se reconheceram as características *post-mortem* típicas da cardiomiopatia restritiva. Muitos gatos apresentavam dilatação do ventrículo direito. Permanece por esclarecer se estes animais representam uma forma progressiva ou regressiva das cardiomiopatias anteriormente descritas (French, 2008).

As cardiomiopatias felinas são a causa mais comum de doença cardíaca nestes animais. A que se verifica mais frequentemente é a CMH com aproximadamente 58% a 68% dos casos de cardiomiopatias felinas encontrados. Seguem-se as CMR e cardiomiopatias não-classificáveis (21% e 10%, respectivamente) e a CMD (10%). A CAVD é raramente encontrada, correspondendo a menos de 1% dos casos de cardiomiopatias felinas (MacDonald, 2010).

Um estudo publicado por Gouni et al. (2006) que incidiu sobre doenças cardiovasculares felinas adquiridas (cardiomiopatias primárias, hipertensão sistémica e lesões valvulares degenerativas) diagnosticadas ecocardiograficamente com recurso ao método Doppler, realizado entre 2001 e 2005, demonstrou que 197 dos 305 gatos (65% dos casos) apresentavam CMH primária, representando mais de 85% de todas as cardiomiopatias primárias. A segunda mais diagnosticada foi a CMR, seguida da CMD e cardiomiopatia não-classificável, representando apenas 9%, 2% e 1,3% de todos os 305 casos, respectivamente (Chetboul & Biourge, 2009).

2.3 - Diagnóstico

Um exame ecocardiográfico é sempre necessário para o diagnóstico de cardiomiopatias específicas. A realização de radiografias torácicas pode ser útil para visualizar cardiomegália mas não é suficiente para chegar a um diagnóstico definitivo. Pode-se formar edema pulmonar quando as pressões diastólicas de enchimento do VE e a pressão do átrio esquerdo (AE) excederem 20 a 25 mm Hg. Quando existe uma insuficiência cardíaca (IC) esquerda ou direita severas, ou ambas concomitantemente, desenvolvem-se derrames pleurais. Por sua vez, uma distensão venosa pulmonar é notada frequentemente em gatos com IC esquerda e dilatação da veia cava caudal e ascites em gatos com IC direita (MacDonald, 2010).

A compreensão da patologia cardiovascular, particularmente como se relaciona com os métodos imagiológicos não-invasivos, sinais clínicos, morbidade e mortalidade, revela-se de extrema importância no diagnóstico e seguimento do paciente. Com o passar do tempo e o aperfeiçoamento das técnicas existentes, actualmente em Medicina Veterinária, dependemos do uso da ecocardiografia para ajudar a decifrar alterações morfológicas e estruturais, realizar o despiste em animais relacionados e melhorar terapêuticas instituídas. Sendo assim, o reconhecimento das bases anatómicas e patológicas que afectam o fenótipo e a função cardíaca constitui um componente crítico da cardiologia clínica (Fox, 2003).

Tabela 8 – Características ecocardiográficas em Modo-M e bidimensional das principais Cardiomiopatias Felinas (adaptado de Fuentes, 2009)

	Normal	Cardiomiopatia Hipertrófica	Cardiomiopatia Restritiva	Cardiomiopatia Dilatada	Cardiomiopatia Arritmogénica do Ventrículo Direito
Diâmetro átrio esquerdo	AE:Ao < 1.6 VPLd <16mm	Normal, ↑, ↑↑	↑↑	↑, ↑↑	Normal
Espessura da parede ventricular esquerda	SIVd, EPVEd <6mm	↑, ↑↑	Normal, ↑, ↓	Normal, ↓	Normal
Diâmetro do ventrículo esquerdo	DVEd 10-20 mm DVEs 4-12 mm	↓, Normal, ↑	Normal	↑, ↑↑	Normal
Diâmetro do átrio direito	Semelhante ao diâmetro do AE em VPLd e apical esquerda	Normal, ↑	↑, ↑↑	↑, ↑↑	↑, ↑↑, ↑↑↑
Diâmetro do ventrículo direito	Menor que diâmetro do VE em VPLd e apical esquerda	Normal	Normal	Normal, ↑	↑↑, ↑↑↑
Função sistólica	FE% 30%-60%	↓, Normal, ↑	Normal, ↓	↓↓	Normal
Obstrução dinâmica do fluxo ventricular	Sem MAS, velocidades do fluxo de saída ventricular <2.0m/s	+/-	-	-	-

AE, átrio esquerdo; AE:Ao, relação diâmetro do átrio esquerdo - aorta em vista transversal do modo ecocardiográfico bidimensional; DVEd, diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole; DVEs, diâmetro do ventrículo esquerdo em sístole; EPVEd, espessura da parede ventricular esquerda em diástole; FE%, fracção de encurtamento do ventrículo esquerdo; MAS, movimento anterior sistólico da válvula mitral; SIVd, espessura do septo interventricular em diástole; VPLd, vista paraesternal longitudinal direita.

3 - Cardiomiopatia Hipertrófica Felina

3.1 - Definição

O termo cardiomiopatia hipertrófica diz respeito a uma doença primária do miocárdio caracterizada por um ventrículo esquerdo hipertrofiado (Hsu, Kittleson & Paling, 2009) e não dilatado (Baty, 2004), com uma larga diversidade de aspectos morfológicos e clínicos (Schober & Todd, 2010). Além disso, a CMH ocorre na ausência de outras doenças cardíacas que possivelmente possam provocar hipertrofia ventricular esquerda. Por último, uma vez que a CMH é classificada como sendo uma doença primária do miocárdio, outras causas não-cardíacas de hipertrofia ventricular esquerda concêntrica devem ser excluídas (Baty, 2004), tais como estenose aórtica, hipertensão sistémica, hipertiroidismo ou acromegália (Gavaghan, 2007; MacDonald, 2010), embora sendo rara em gatos (Kittleson, 2005).

3.2 - Etiologia

A CMH é a alteração cardíaca mais prevalente nos felinos (Atkins, 2009; Terri, 2008), assim como a cardiomiopatia felina mais comumente diagnosticada (MacDonald, 2010). Afecta mais frequentemente gatos jovens adultos (média 6.5 anos de idade), mas pode atingir animais de todas as idades desde os 3 meses aos 17 anos (Fox, 2000, citado por Chetboul & Biourge, 2009). Mais de 75% dos casos ocorrem em gatos machos, verificando-se por isso uma certa predisposição sexual (Atkins, 2009). No entanto, sabe-se que a doença se desenvolve mais precocemente nos machos e de forma mais severa. Por isto, provavelmente a predominância nos machos reportada clinicamente deve-se ao facto destes apresentarem uma forma pior da doença e não por serem propriamente mais predispostos do que as fêmeas (Kittleson, 2005). Nos humanos, 66% dos casos de CMH são devidos a um defeito sarcomérico familiar hereditário e os restantes a mutações espontâneas de novo (MacDonald, 2010), e a natureza familiar foi primeiramente reportada em 1958 (Kittleson, 2005).

Embora a etiologia da CMH felina primária ou idiopática seja desconhecida, os gatos das raças Persa e Maine Coon demonstraram ser predispostos, sugerindo uma influência genética (Atkins, 2009). A primeira “família” de gatos Maine Coon com uma forma hereditária de CMH foi identificada em 1992 e reportada em 1999 (Kittleson, 2005). Outras raças com predisposição à doença são Ragdoll, American Shorthair, British Shorthair, Norwegian Forest Cat, Turkish Van, Scottish Fold, Bengal e Rex (MacDonald, 2010). Por sua vez, a CMH é razoavelmente rara nas raças Siamês, Abissínio e Burmês (Chetboul & Biourge, 2009). Nos gatos Maine Coon, foi encontrada uma forma hereditária da CMH autossómica dominante, com penetrância incompleta. Num estudo realizado nos Estados Unidos da América por Meurs et al (2005), foi

descoberta a mutação sarcomérica responsável pela CMH familiar em famílias de gatos Maine Coon (Chetboul & Biourge, 2009; Terri, 2008). Mutações missenses no gene que codifica a proteína sarcomérica, proteína C de ligação à miosina resultam numa troca nos aminoácidos e consequente alteração na conformação da proteína. A proteína C de ligação à miosina (cMyBP-C) encontra-se localizada na banda transversa dentro da banda A do sarcómero, ligando-se à titina e à cadeia pesada da B-miosina. Uma cMyBP-C disfuncional pode ter um impacto negativo na estrutura e função do sarcómero (MacDonald, 2008). Teoricamente, o miocárdio compensa esta disfunção substituindo estes sarcómeros por outros funcionais e não-funcionais. Assim, o coração apresenta o dobro das unidades sarcoméricas, por vezes ficando o músculo cardíaco com quase o dobro da sua espessura, em casos graves (Kittleson, 2005). Existem provavelmente mutações adicionais que causem CMH em gatos Maine Coon, uma vez que alguns gatos com características fenotípicas da doença, nomeadamente hipertrofia ventricular moderada a severa, não possuíam a mutação no gene MyBPC3. Contrariamente, existem gatos que padecem da mutação sem, no entanto, demonstrar qualquer tipo de evidência de CMH. Após a análise de mais de 3.000 amostras provenientes de gatos por Meurs (2006), no Washington State University, 33% dos gatos Maine Coon apresentavam a mutação no MyBPC3 e 4 gatos da mesma raça, que revelavam evidências de CMH não possuíam a mutação. Nenhuma das restantes raças predispostas testou positivo, indicando que esta mutação é específica para a raça Maine Coon. (MacDonald, 2010). Uma mutação diferente do mesmo gene foi recentemente identificada na raça Ragdoll (Chetboul & Biourge, 2009; Terri, 2008), sendo esta provavelmente também específica para a raça. Como a mutação ocorre em locais diferentes da proteína, o teste de despiste genético da doença tem de ser diferente, nas duas raças. No entanto, e no caso dos gatos Maine Coon, um teste negativo não elimina a possibilidade de um animal vir a desenvolver CMH pois pode ocorrer uma mutação “de novo”, ou seja, que não é herdada (MacDonald, 2009). A componente hereditária da CMH é importante quando identificada numa raça específica. No entanto, a maior parte dos gatos diagnosticados são os domésticos resultantes de vários cruzamentos. Se a causa da doença nestes gatos é hereditária, resultante de uma mutação de novo ou devido a um outro processo, este facto é desconhecido (Kittleson, 2005).

Foram descritas outras possíveis causas não-genéticas para o desenvolvimento de CMH tais como, aumento da sensibilidade do miocárdio a uma excessiva produção de catecolaminas; uma hipertrofia anormal em resposta à isquémia do miocárdio, fibrose ou factores tróficos; uma anomalia primária de colagénio e anormalidades do processamento de cálcio no miocárdio. A hipertrofia do miocárdio com focos de mineralização pode ocorrer em gatos com distrofia muscular hipertrófica. Além disso, alguns gatos afectados com a doença possuem elevados

valores séricos da hormona do crescimento. Do mesmo modo, não é claro se a miocardite viral possui algum papel na patogénese da CMH (Ware, 2009).

3.3 - Patofisiologia

3.3.1 - Hipertrofia, Disfunção Diastólica e Insuficiência Cardíaca Congestiva

Hipoteticamente, a alteração inicial que despoleta o desenvolvimento da CMH é um defeito funcional ao nível do sarcómero, a unidade contráctil do cardiomiócito. A função mecânica alterada do sarcómero origina um aumento da transmissão de sinais e liberação de quinases intracelulares, moléculas moderadoras de cálcio e factores tróficos. Como resultado, ocorre hipertrofia muscular, síntese de colagénio e desarranjo dos miócitos. Factores ambientais, factores genéticos, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e doenças concomitantes influenciam o fenótipo final da hipertrofia ventricular esquerda, que é uma alteração compensatória que ocorre posteriormente (MacDonald, 2010).

A hipertrofia da parede miocárdica do VE, dos músculos papilares e uma câmara ventricular de dimensões normais a reduzidas caracterizam a CMH, que pode ser ligeira, moderada ou severa. A hipertrofia concêntrica severa, por si só, aumenta a rigidez ventricular. Adicionalmente, o fluxo sanguíneo, incluindo a perfusão coronária arterial, encontra-se comprometido, provocando isquémia, morte celular e fibrose (Kittleson, 2005). A hipertrofia e, especialmente, as lesões fibróticas, diminuem a elasticidade do miocárdio, afectando a função diastólica nomeadamente a fase de compliance (fase final da diástole). Além disso, devido às alterações coronárias e isquémia, conjuntamente com uma relativa redução no rácio massa coronária/miocárdica, a fase de relaxamento (fase inicial da diástole) também se encontra alterada (Chetboul & Biourge, 2009). Para além destes factores, uma arteriosclerose intramural, o desarranjo das miofibras e uma matriz anormal do tecido conjuntivo também contribuem para a diminuição da distensibilidade do VE (Fox, 2003). Consequentemente, o volume de enchimento diastólico deste diminui e verifica-se um aumento da pressão. A pressão elevada e a dificuldade de esvaziamento do AE, vão provocar a dilatação do mesmo (Chetboul & Biourge, 2009) seguindo-se uma ICC esquerda (quando a pressão diastólica atinge 25 mm Hg), evidenciada pelo aparecimento de edema pulmonar e derrames pleurais (MacDonald, 2010) que são normalmente transudados modificados, embora possam ser também ou transformar-se em quilo. O aumento da pressão arterial pulmonar e sinais de IC direita secundária podem ocorrer (Ware, 2009).

A hipertrofia concêntrica do VE, duma maneira geral, diminui o tamanho da câmara aquando da diástole, embora o seu diâmetro possa permanecer dentro dos limites considerados normais.

Por sua vez, o volume sistólico final e o diâmetro encontram-se quase sempre reduzidos ou até anulados (Kittleson, 2005). A função sistólica, ou seja, a contractibilidade do miocárdio, geralmente encontra-se normal em gatos afectados. No entanto, em alguns casos ocorre progressão para insuficiência sistólica ventricular (Ware, 2009). Estudos recentes utilizando ecocardiografia com recurso a Doppler tecidual (tissue Doppler imaging (TDI)), demonstraram que a disfunção sistólica associada a disfunção diastólica ocorre mais precocemente do que o esperado. Este facto pode contribuir para o desenvolvimento mais precoce de ICC (Sampedrano et al, 2006; Chetboul et al, 2006; Chetboul & Biourge, 2009).

3.3.2 - Movimento Anterior Sistólico da Válvula Mitral

Um fenómeno denominado movimento anterior sistólico (MAS) da válvula mitral é comum em gatos com CMH. Frequentemente, considera-se que gatos com esta característica patológica possuem a forma obstrutiva da CMH ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (CMHO) (Kittleson, 2005). Esta forma de CMH está associada a: 1) estreitamento do trato de saída do VE; 2) MAS da válvula mitral em direcção à base do SIV e 3) formação de um gradiente de pressão no trato de saída ventricular esquerdo (Fox, 2003). O MAS da válvula mitral diz respeito à deslocação do folheto septal (ou anterior) da válvula mitral ou das estruturas pertencentes às cordas tendíneas deste folheto para a zona de saída do fluxo ventricular (região do VE entre o folheto anterior da válvula mitral e o SIV, em diástole), aquando da sístole. O folheto é então puxado anteriormente e para junto do SIV (Kittleson, 2005). A causa deste fenómeno tem sido deliberada, mas evidências sugerem que é devido aos músculos papilares hipertrofiados e deslocados da sua posição normal, que puxam as cordas tendíneas e o folheto valvular para a região basilar do trato de saída do VE. A hipertrofia do SIV na zona basilar também pode contribuir para o MAS da válvula mitral (MacDonald, 2010). Ocorre uma estenose subaórtica dinâmica que aumenta a pressão sistólica intraventricular na fase média a final da sístole. Esta estenose aumenta igualmente a velocidade do fluxo sanguíneo através da região subaórtica e produz, frequentemente, turbulência (Kittleson, 2005). Embora o MAS geralmente sugira a existência de uma CMHO, não é no entanto uma alteração patognomónica uma vez que pode ocorrer noutras doenças, embora raramente (Fox, 2003).

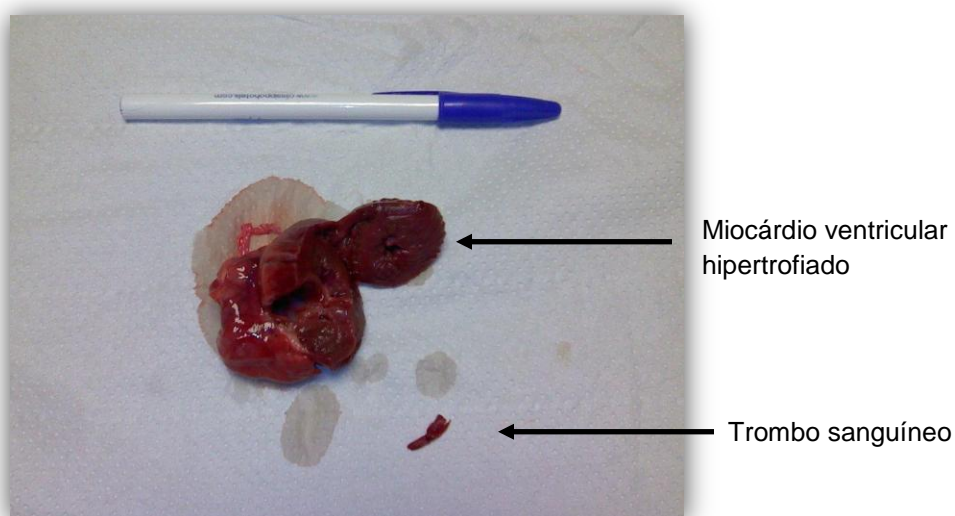
Uma regurgitação mitral funcional pode ser uma consequência do MAS da válvula mitral, resultando num fluxo regurgitante direccionado lateroposteriormente (Fox, 2003), e que posteriormente promove o aumento da pressão atrial esquerda e dilatação do átrio (MacDonald, 2010). Estas anomalias são a causa mais comum dos sopros cardíacos auscultados em gatos com CMH (Kittleson, 2005) que se tornam mais audíveis à medida que aumenta o gradiente de

pressão e o grau do movimento anterior do folheto. Quando ambos estes factores diminuem, também diminui, em muitos casos, a intensidade audível do sopro cardíaco (Fox, 2003).

3.3.3 - Tromboembolismo arterial

A cardiomiopatia hipertrófica é a doença cardíaca mais comum presente em gatos que sofrem de tromboembolismo arterial (TEA), visto que provavelmente, é a cardiomiopatia mais comum nesta espécie (MacDonald, 2008). O tromboembolismo arterial é definido como a obstrução total ou parcial de uma artéria por um coágulo sanguíneo formado distalmente e é uma potencial complicação da CMH (Figura 1) (Chetboul & Biourge, 2009).

Figura 1 – Coração de gato com CMH e tromboembolismo arterial (cedido por Dr. Rui Máximo, 2010)



De acordo com um estudo retrospectivo publicado por Laste & Harpster (1995) de 100 casos de TEA em gatos, a causa mais comum desta complicação é mesmo a CMH (Chetboul & Biourge, 2009).

A incidência de TEA em gatos com CMH é de 16% a 18% (MacDonald, 2010), sendo que os que sofrem de uma cardiomiopatia restritiva têm maior probabilidade de o desenvolverem (45%) (MacDonald, 2008).

A dilatação atrial é necessária para que ocorra TEA cardiogénico. No mesmo estudo referido acima, está descrito que o AE estava severamente dilatado em 57%, moderadamente dilatado em 14% e ligeiramente dilatado em 22%, tendo apenas 5% dos casos um tamanho atrial normal. A formação de um trombo pode ocorrer quando um ou mais componentes do triângulo de Virchow for anormal, o qual inclui hipercoagulabilidade, disrupção endotelial e estase

sanguínea. Quando o AE se torna moderado a severamente dilatado, a velocidade do fluxo sanguíneo reduz-se, resultando numa agregação de glóbulos vermelhos, activação plaquetária e subsequente formação de trombos. A estase sanguínea aparenta ser um importante factor para a agregação de glóbulos vermelhos em gatos com uma doença cardíaca significativa (MacDonald, 2008).

A velocidade do fluxo sanguíneo atrial esquerdo demonstrou ser reduzida em gatos com evidências ecocardiográficas de contraste espontâneo e agregação celular sanguínea. Do mesmo modo, cerca de metade dos gatos com cardiomiopatia e evidências de contraste espontâneo apresentam sinais de hipercoagulabilidade (MacDonald, 2010). Existem estudos contraditórios no que diz respeito a gatos com doença cardíaca serem susceptíveis a hipercoagulabilidade. Um estudo recente documenta que 45% dos gatos assintomáticos com CMH apresentam sinais de hipercoagulabilidade (MacDonald, 2008). É discutível se existe hiperreactividade plaquetária em gatos com doença cardíaca pois alguns estudos documentam reactividade aumentada das plaquetas e outros, do mesmo género, não relatam qualquer nível de actividade plaquetária. Lesão endotelial e disrupção são prováveis de acontecer e lesão do endotélio com aderências fibróticas ao subendotélio tem sido documentado em exames patológicos de gatos com ICC. É provável que uma combinação de mecanismos promova o desenvolvimento de um trombo no AE (MacDonald, 2010), especialmente aquando da dilatação atrial. Por vezes pode ser formado no VE e, muito menos frequentemente, nas cavidades direitas, a menos que estejam dilatadas por si próprias (Laste & Harpster, 1995; Smith et al, 2003, citado por Chetboul & Biourge, 2009). Posteriormente, o trombo desloca-se do AE, prossegue através do sistema arterial sanguíneo e recoloca-se numa artéria, dependendo do tamanho do trombo, sendo a localização mais frequente a trifurcação da aorta (71%) e a artéria subclávia do membro anterior direito (MacDonald, 2010). Ao se alojar na trifurcação da aorta, causa neuropatia isquémica dos dois membros posteriores. Por vezes, são observados trombos noutras localizações tais como, artérias braquiais, cerebrais, mesentéricas, pulmonares e renais (Chetboul & Biourge, 2009). Mais importante que a obstrução física ao fluxo sanguíneo na artéria, o trombo liberta aminas vasoactivas incluindo tromboxano e serotonina, que causam vasoconstrição massiva das artérias colaterais, comprometendo a perfusão adequada do membro (MacDonald, 2010). Insuficiência cardíaca congestiva e arritmias cardíacas (Smith et al, 2003, citado por Chetboul & Biourge, 2009) são habitualmente associados com tromboembolismo arterial (mais de 40% dos casos, em ambos) (Chetboul & Biourge, 2009).

3.3.4 - Derrame pleural

Conjuntamente com edema pulmonar, o derrame pleural é comum em gatos com insuficiência cardíaca. O derrame pode ser transudado modificado (com pequenos linfócitos presentes na citologia) (Fuentes, 2009), pseudoquiloso ou quiloso, relacionado com obstrução do retorno venoso sistémico e linfático (Fuentes, 2009). Aliás, a causa mais comum de quilotórax em gatos é efectivamente insuficiência cardíaca. A causa exacta para a formação de derrame pleural nestes gatos é desconhecida, no entanto descrevem-se duas possibilidades: 1) a IC esquerda resulta em hipertensão pulmonar severa o suficiente para promover IC direita. Este facto não aparenta ser muito comum em gatos porque não é comum identificar ecocardiograficamente aumento do coração direito, distensão jugular ou da veia hepática, ou ascites nestes casos; 2) as veias da pleura visceral dos felinos drenam para as veias pulmonares de tal modo que a elevada pressão venosa pulmonar (IC esquerda) causa a formação do derrame pleural. No cão, a pleura visceral é suprida pelas artérias pulmonares e drenada pelas veias pulmonares. O cão, o gato e o macaco têm pulmões tipo II, os quais têm como característica o facto da pleura visceral ser suprida pelas artérias pulmonares e não pelas artérias brônquicas. Deste modo, presume-se que a pleura visceral dos gatos seja igualmente drenada pelas veias pulmonares significando que a hipertensão venosa pulmonar secundária a IC esquerda poderia causar derrame pleural, tal como sucede nos humanos (Kittleson, 2005).

3.3.5 - Metabolismo de ácidos gordos

Os ácidos gordos são a fonte principal de energia do coração. Alterações no metabolismo de ácidos gordos são, por vezes, associadas a algumas cardiopatias, incluindo algumas formas de CMH em humanos (Kelly & Strauss, 1994, citado por Chetboul & Biourge, 2009). Uma deficiência em CD36, um transportador de ácidos gordos que ajuda a fornecer energia ao miocárdio, foi descrita na CMD humana (Okamoto et al, 1998; Watanabe et al, 1998; Nakata et al, 1999; Hirooka et al, 2000, citado por Chetboul & Biourge, 2009).

Em ratos hipertensos espontâneos, nos quais a hipertensão sistémica está associada a resistência à insulina e dislipidémia, a administração de ácidos gordos de cadeia curta a média, numa dose de 21.5g/100g de dieta, permite o restabelecimento da euglicémia e limita as consequências da hiperinsulinémia e da hipertrofia cardíaca (Hajri et al, 2001, Chetboul & Biourge, 2009). Estes resultados sugerem que um fornecimento insuficiente de energia às células do miocárdio pode contribuir para o desenvolvimento de CMH.

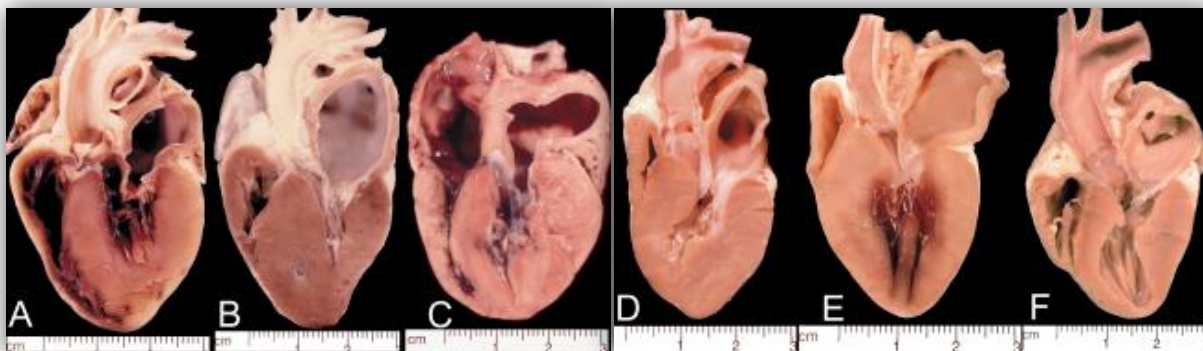
No entanto, estudos adicionais serão necessários para confirmar o papel activo destes ácidos gordos em gatos com CMH (Chetboul & Biourge, 2009).

3.4 - Patologia

3.4.1 - Anatomopatologia

Nenhum padrão morfológico singular pode ser considerado típico ou específico de CMH, havendo uma variabilidade fenotípica extensa (Fox, 2003), que vai desde o espessamento geral de todo o VE com dilatação do AE ao espessamento relativamente ligeiro de um segmento parietal do ventrículo. Pode afectar o septo interventricular na sua totalidade ou apenas parte dele, a parede livre do VE ou parte, o ápice do coração ou os músculos papilares. A maioria dos gatos apresenta uma distribuição difusa mas assimétrica de hipertrofia do VE, afectando uma grande parte do SIV e a parede livre do VE. Têm sido descritos, menos frequentemente, padrões segmentares de hipertrofia com transição súbita da espessura parietal que pode afectar segmentos não-adjacentes. Geralmente, o tamanho da câmara ventricular esquerda encontra-se reduzido e os músculos papilares hipertrofiados (Caro, 2008).

Figura 2 – Corações de gatos com CMH demonstrando a grande variedade de expressões fenotípicas, características da doença (Fox, 2003)



Nas imagens A a D, verifica-se uma hipertrofia ventricular esquerda substancial e difusa evidente; na E e F a hipertrofia é segmentar. A- Hipertrofia concêntrica evidenciada em todos os segmentos do SIV e da parede do VE, com espessura semelhante; B e C- Hipertrofia ventricular esquerda difusa e assimétrica evidente no SIV (B) e na parede do VE (C); D- Hipertrofia ventricular esquerda difusa e proeminente na base do septo; E e F- Hipertrofia ventricular esquerda segmentar e predominantemente associada à base do septo.

Existem quatro padrões de distribuição de hipertrofia ventricular esquerda descritos: 1) Hipertrofia difusa no septo e na parede anterolateral e posterior do VE. Num estudo publicado por Fox (2003) realizado em 46 gatos, 31 (65%) apresentavam este padrão. Dos 31 gatos, 15 apresentavam hipertrofia concêntrica de todos os segmentos e os outros 16, hipertrofia da porção anterior do septo, assim como na parede livre do VE (excluindo a porção posterior do

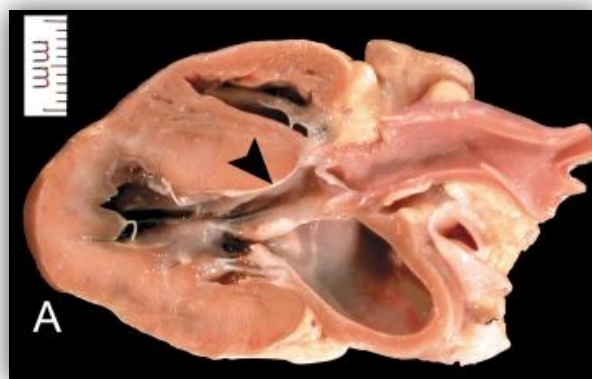
septo); 2) Padrão de hipertrofia segmentar. Em 13 dos restantes 15 gatos, o espessamento parietal apenas afectava um segmento do VE (porção anterior do septo em 12 gatos e parede livre posterior em 1 gato). Nos últimos 2 animais, o espessamento parietal afectava apenas segmentos não-adjacentes do VE, tais como o septo anterior ou a parede livre posterior. Ainda de acordo com este estudo, 26 dos 46 animais apresentavam espessamento parietal basal. Em alguns casos, o espessamento da porção proximal do septo afectava o trato de saída ventricular esquerdo. Os restantes evidenciavam um espessamento difuso envolvendo a base e o ápice cardíaco (Caro, 2008).

Adicionalmente às alterações verificadas no VE, pode-se observar geralmente um AE moderado a severamente dilatado (Fox, 2003) em gatos com disfunção diastólica significativa ou com IC (MacDonald, 2010) e a parede do átrio pode estar hipertrofiada, normal, ou fina. Frequentemente, o átrio direito (AD) encontra-se aumentado e o ventrículo direito hipertrofiado. Pode ocorrer um adelgaçamento aneurismal do ápice ventricular esquerdo assim como enfarte focal do miocárdio (Fox, 2003).

Pesos absolutos e relativos de animais afectados estão relativamente aumentados. O peso do coração por quilograma (kg) de peso corporal é significativamente elevado em gatos (média \pm desvio padrão) com CMH ($6.4 \pm 0.1\text{g/kg}$), comparando com gatos normais ($4.8 \pm 0.1\text{g/kg}$), ou 29 a 37g em gatos com CMH e $<20\text{g}$ em gatos normais (MacDonald, 2010). Necrópsias realizadas a 51 gatos com CMH revelaram uma espessura máxima do SIV de $9.0 \pm 0.2\text{ mm}$ comparando com um grupo controlo ($5.0 \pm 0.2\text{ mm}$), e da parede livre anterolateral do VE de $9.0 \pm 0.1\text{ mm}$ (controlo $6.0 \pm 0.3\text{ mm}$) (Fox, 2003).

Uma placa fibrótica pode ser observada na zona basilar do SIV no ponto de contacto com o folheto anterior da válvula mitral em gatos com MAS da válvula (MacDonald, 2010) (Figura 3).

Figura 3 – Placa fibrótica (seta preta) localizada no tracto de saída ventricular esquerdo, próxima ao folheto anterior da válvula mitral (Fox, 2003)



Quando a doença está presente numa forma mais ligeira, a parede encontra-se menos espessada com um tamanho da câmara ventricular esquerda dentro do considerado normal. O AE pode estar normal ou aumentado sendo o espessamento dos músculos papilares a lesão predominante (Kittleson, 2005). Em gatos afectados, edema pulmonar está presente em mais de metade dos gatos necropsiados e derrame pleural é evidente em cerca de 20%. Por sua vez, o tromboembolismo arterial ocorre numa elevada percentagem de casos e coágulos estão ocasionalmente presentes no átrio ou no ventrículo (Fox, 2003) ou, por vezes, junto da aurícula esquerda (Kittleson, 2005).

3.4.2 - Histopatologia

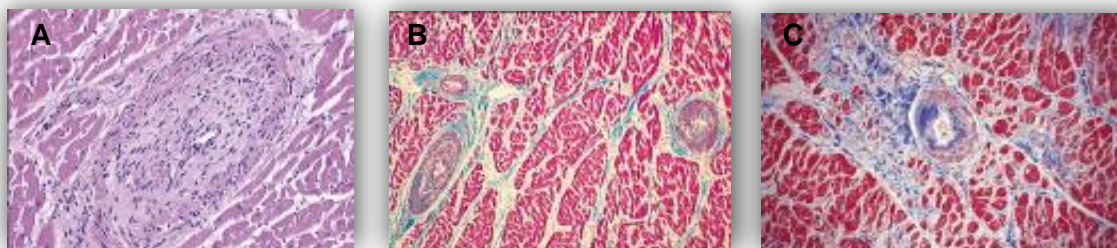
Histologicamente, existe uma grande variedade de anomalias. Em alguns corações, apenas a hipertrofia dos miócitos é evidente (Kittleson, 2005). Uma característica histológica típica da CMH é a desorientação das miofibras que aparecem com uma arquitectura celular bizarra e desorganizada (Fox, 2003), identificada como miócitos cardíacos desalinados, orientados perpendicular ou obliquamente uns em relação aos outros, formando padrões enredados (MacDonald, 2010). Frequentemente, também se observam artérias coronárias intramurais de tamanho anormal, visto como “doença dos pequenos vasos”, ou arteriosclerose (Fox, 2003), nomeadamente em 66% dos humanos e 74% dos gatos com CMH (MacDonald, 2010). Esta afecção dos vasos coronários não é específica da CMH, uma vez que também é identificada em cães e gatos com outras doenças cardíacas (Kittleson, 2005) e leva a uma diminuição da perfusão do miocárdio podendo dar origem a necrose e fibrose de substituição. De facto, uma fibrose moderada a severa do miocárdio foi encontrada em regiões afectadas em pessoas e gatos com CMH, implicando uma provável relação entre “doença dos pequenos vasos”, isquémia e necrose, seguidos de fibrose de substituição (MacDonald, 2010) (Figuras 4 e 5).

Figura 4 – Arquitectura celular de corações de gatos com CMH, evidenciando a desorientação das miofibras (adaptado de Fox, 2003)



A e B representam a região basal do septo do coração do mesmo gato; C representa a parede do ventrículo direito de um animal diferente. Em A, B e C, a fibrose intersticial encontra-se evidente e bem marcada. Poder de ampliação (40x).

Figura 5 – Arteriosclerose de artérias coronárias intramurais em ventrículos esquerdos de corações de gatos com CMH (adaptado de Fox, 2003)



A- Artéria coronária intramural anormal com parede espessada e lúmen estreito, com proliferação de tecido muscular liso e elementos de tecido conjuntivo (Poder de ampliação: 40x); B- Arteriosclerose com fibrose intersticial moderada (Poder de ampliação: 10x); C- Artéria com arteriosclerose rodeada por fibrose de substituição (Poder de ampliação: 10x).

A presença de hipertrofia concêntrica conjuntamente com uma redução da densidade capilar no miocárdio também diminui a perfusão miocárdica (MacDonald, 2010). A fibrose de substituição consiste num processo reparativo que ocorre em regiões de necrose do miocárdio. Por sua vez, a fibrose intersticial ocorre mais refinadamente no miocárdio, num padrão reticulado e, provavelmente, desenvolve-se secundariamente a efeitos deletérios de neurohormonas incluindo angiotensina II e aldosterona. Em adição à necrose do miocárdio, também pode ocorrer morte celular por apoptose (MacDonald, 2010). Os miócitos encontram-se hipertrofiados com um núcleo grande, rectangular e hipercrómico (Fox, 2003). A isquémia do miocárdio está geralmente presente em humanos com CMH e muito provavelmente em gatos com a doença (MacDonald, 2010).

Num estudo realizado em gatos da raça Maine Coon que morreram com CMH, todos apresentavam desarranjo das miofibras (MacDonald, 2010). Num outro estudo publicado por Liu, Roberts & Maron (1993), a desorganização das miofibras no SIV foi descrito em 30% dos gatos com CMH da seguinte forma: desorganização septal comprometendo $\geq 5\%$ de secções tecidulares estava presente em 27%; e desarranjo das células do miocárdio extenso ($\geq 25\%$) presente em 14%. Para além disso, artérias coronárias intramurais anormalmente espessadas, com lúmen reduzido, foram notadas em 74% dos gatos e mais prevalentes em secções com fibrose moderada a severa. Um espessamento medial foi associado a um aumento de elementos de tecido conjuntivo. Tecido fibroso intersticial no miocárdio ou fibrose de substituição estava presente em 53% dos gatos (Fox, 2003).

3.5 - Diagnóstico

A CMH é uma doença progressiva em gatos Maine Coon e, provavelmente, nos gatos das outras raças e cruzados também (Kittleson, 2005). Tem sido diagnosticada em gatos de todas as idades, podendo aparecer em qualquer estágio de vida do animal (Caro, 2008). O diagnóstico de CMH não é propriamente complicado mas são necessários exames específicos para confirmar a suspeita (Atkins, 2009). Para além disso, a diferenciação entre as várias formas de cardiomiopatias pode ser muito complicada clinicamente. Geralmente, a combinação da história clínica, exame físico, electrocardiografia, radiografia torácica, ecocardiografia e exames laboratoriais é necessária para se alcançar um diagnóstico definitivo. A ecocardiografia, neste caso, tem um papel de extrema importância no diagnóstico de CMH (French, 2008; Hsu, Kittleson & Paling, 2009), uma vez que sem o seu recurso, é muito difícil distinguir CMH de CMD e CMR. Esta distinção é muito importante, particularmente no caso da CMD, uma vez que esta requer uma terapêutica completamente diferente com distinto prognóstico (Atkins, 2007). No entanto, existirão sempre casos em que apenas uma biopsia endomiocárdica ou avaliação post-mortem serão válidos para o diagnóstico final (French, 2008). No caso da avaliação post-mortem, o diagnóstico é confirmado com uma espessura > 9 mm do SIV ou parede livre do VE (Terri, 2008).

Outras alterações que conduzam a hipertrofia ventricular esquerda e do SIV, tais como hipertiroidismo, hipertensão sistémica e estenose aórtica, devem ser descartadas (Atkins, 2007).

3.5.1 - Manifestações clínicas

3.5.1.1 - Sintomatologia

Uma elevada percentagem de gatos diagnosticados com CMH são assintomáticos (33% a 55%) (MacDonald, 2010). Muitos apresentam um sopro cardíaco e outros aparecem com uma ligeira, moderada ou severa insuficiência cardíaca. Por fim, alguns são observados com doença tromboembólica (Kittleson, 2005; Terri, 2008). À auscultação, um sopro está presente em 64% a 72% dos gatos e é tipicamente um sopro holossistólico paraesternal esquerdo e dinâmico, que aumenta de intensidade com o aumento da frequência cardíaca e da contractibilidade. Como já foi referido, o sopro é devido ao MAS do folheto anterior da válvula mitral com obstrução do trato de saída ventricular esquerdo e regurgitação mitral (MacDonald, 2010). No entanto, a ausência de um sopro não exclui a presença de CMH (Chetboul & Biourge, 2009). O som de galope é menos frequente (33%) e a presença de arritmias é rara (apenas 7%) (MacDonald, 2010). O som de galope é diastólico (S4) e pode ser ouvido especialmente se há IC evidente ou iminente (Ware, 2009). Num estudo de Shober & Todd (2010), um sopro sistólico e um som de

galope foram auscultados maioritariamente num grupo de gatos com CMHO. Uma pequena percentagem dos animais não apresenta qualquer anomalia clínica (5%) (MacDonald, 2010). Gatos com CMH severa mas sem sinais clínicos aparentes podem mostrar sinais ténues de IC (p.ex. taquipneia) que podem ser detectados por um dono atento, embora na maior parte das vezes passem despercebidos (Kittleson, 2005). Ocasionalmente, letargia ou anorexia são as únicas manifestações da doença (Ware, 2009).

Insuficiência cardíaca congestiva encontra-se presente em $\frac{1}{3}$ a $\frac{1}{2}$ dos gatos que, geralmente, apresentam-se à consulta com história de taquipneia, dispneia se muito stressados (Kittleson, 2005), possível tosse/vómitos e letargia (MacDonald, 2010). A ocorrência de síncope é muito rara, ocorrendo em menos de 5% dos casos (Rush et al, 2002, citado por Chetboul & Biourge, 2009). As manifestações respiratórias devem-se a edema pulmonar, derrame pleural ou ambos. Uma vez que os gatos domésticos são maioritariamente sedentários, muitos donos não reparam nas dificuldades respiratórias até a dispneia ser realmente marcada (Kittleson, 2005). Metade destes animais poderão ter passado por situações precipitantes, tais como stress (lutas), outras doenças sistémicas (febre ou anemia) (Ware, 2009), fluidoterapia, anestesia (especialmente com quetamina) e cirurgia ou administração recente de corticosteróides 1 a 2 semanas anteriormente ao desenvolvimento da IC (MacDonald, 2010).

Portanto, ao exame físico, o choque pré-cordial costuma ser vigoroso e o pulso femoral é geralmente normal, excepto em caso de tromboembolismo arterial (Ware, 2009). Nos gatos dispneicos detectam-se sons pulmonares audíveis, embora os ventrais possam estar abafados se há derrame pleural. Por vezes, as membranas mucosas encontram-se cianóticas em caso de edema pulmonar severo. À palpação, o fígado pode estar aumentado, embora raramente (Atkins, 2009).

Os gatos com CMH podem morrer subitamente, frequentemente sem sinais clínicos anteriores referentes a doença ou insuficiência cardíaca, sendo a causa da morte súbita desconhecida. Em humanos, este facto parece estar relacionado com causas arritmogénicas ou hemodinâmicas, como um agravamento agudo da obstrução do trato de saída ventricular associado à prática de exercício. No gatos, isto pode realmente ocorrer em situações de stress extremo. Outra causa possível para a morte súbita é a presença de um coágulo de grandes dimensões obstruindo o fluxo sanguíneo no coração esquerdo. Num estudo efectuado numa família de gatos Maine Coon (Kittleson et al, 2005), a causa de morte súbita não estava associada a fenómenos de tromboembolismo ou stress. Provavelmente, estes gatos morrem devido a uma taquiarritmia ventricular ou uma bradiarritmia. A incidência de morte súbita na CMH felina é provavelmente subestimada na literatura, uma vez que muitos casos não chegam a ser reportados (Kittleson, 2005).

3.5.1.2 - Perfil radiográfico

Não é possível distinguir a CMH de outras formas de cardiomiopatias recorrendo apenas a radiografias simples (Kittleson, 2005).

Gatos com CMH ligeira geralmente apresentam uma imagem radiográfica normal, sem evidências apreciáveis de cardiomegália, sendo esta a característica mais comum naqueles que apresentam CMH significativa (MacDonald, 2010) com imagem de um VE e AE proeminentes, congestão pulmonar e/ou edema (Atkins, 2009). A determinação do tamanho do coração pode ser feita utilizando uma escala vertebral (VHS -“vertebral heart scale”), verificando, desta forma, a existência ou não de cardiomegália (normal = 7.5 ± 0.3 vértebras). A dilatação do AE é tipicamente melhor visualizada na projecção ventrodorsal (VD) ou dorsoventral (DV), criando a clássica forma de “coração em forma de copas” (“Valentine” shaped-heart) (Figura 6) (MacDonald, 2010), reflectindo também a hipertrofia concêntrica do VE. No entanto, esta imagem nem sempre se encontra presente (Ware, 2009).

Figuras 6 e 7 – Radiografias de gatos com CMH ilustrando cardiomegália evidente (A) e “coração em forma de copas” (B) (cedido por Dr. Rui Máximo, 2010)

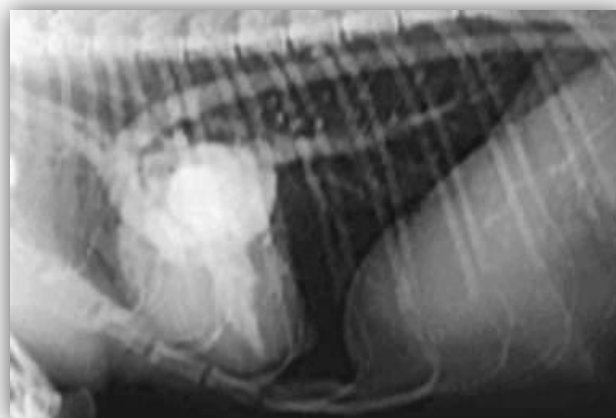


Além disso, o ápice cardíaco, frequentemente, encontra-se deslocado para a direita. Na projecção laterolateral (LL), o coração encontra-se aumentado com um maior contacto esternal, verifica-se a proeminência atrial esquerda e convexidade do VE (Atkins, 2009) (Figura 7). Veias pulmonares distendidas e tortuosas podem ser observadas em gatos com elevadas pressões crónicas no AE e pressão venosa pulmonar (Ware, 2009). A formação de edema pulmonar é mais comum que derrame pleural, formando graus variáveis de infiltrados intersticiais ou

alveolares (Ware, 2009) e é notado em 23% a 66% dos gatos com CMH (MacDonald, 2010). Animais com derrame pleural encontram-se entre 25% a 33% dos casos com IC mas é usualmente de menores dimensões que os derrames verificados na CMD (Atkins, 2009). A dispneia observada foi atribuída ao edema pulmonar em 80% dos gatos, comparando com apenas 14% atribuído a derrame pleural (MacDonald, 2010). Não existe nenhum padrão clássico de formação de edema pulmonar em gatos, sendo comum uma distribuição focal ou difusa através do campo pulmonar, ao contrário da típica distribuição perihilar a caudodorsal observado em cães com IC (Ware, 2009). Por vezes, há uma combinação de edema pulmonar e derrame pleural, o que torna a avaliação do tamanho cardíaco mais complicada. O desvio dorsal da traqueia em gatos com derrame pleural não é específico de cardiomegália e pode ocorrer como consequência de um derrame muito severo.

É importante realizar radiografias torácicas em gatos com evidências ecocardiográficas de dilatação atrial esquerda pois alguns destes animais podem ser já insuficientes cardíacos (MacDonald, 2010). A realização de angiografia não-selectiva possui um menor nível de risco na CMH em relação à CMD. Este procedimento revela tipicamente uma circulação normal ou acentuada, tortuosidade venosa pulmonar, dilatação atrial esquerda, diminuição do lúmen ventricular esquerdo, espessamento da parede do ventrículo e hipertrofia dos músculos papilares (Figura 8). O diagnóstico de TEA pode igualmente ser confirmado através da angiografia através da visualização da interrupção abrupta da coluna do líquido de contraste, na zona da trifurcação da aorta (Atkins, 2009).

Figura 8 – Angiograma de gato com CMH, evidenciando hipertrofia ventricular esquerda e dilatação do átrio esquerdo ([http://www.felipedia.org/~\(...\) /Image:Hcm03.jpg](http://www.felipedia.org/~(...) /Image:Hcm03.jpg))



Radiografias de controlo são essenciais para a avaliação da resposta do animal à terapêutica farmacológica para a insuficiência cardíaca (MacDonald, 2010).

3.5.1.3 - Electrocardiografia

O electrocardiograma (ECG) encontra-se alterado em 35% a 70% dos casos e pode evidenciar informação útil para o diagnóstico (Atkins, 2009) não sendo, no entanto, sensível para a detecção de CMH (MacDonald, 2010). Apesar das alterações pouco específicas, um desvio do eixo para a esquerda (0° a -90°) e um bloqueio fascicular anterior esquerdo são fortemente sugestivos de CMH embora também possam ser reconhecidos na CMR e em outras situações como hipercalémia, hipertiroidismo, hipertensão e, raramente, CMD. Outras alterações presentes no ECG incluem uma onda P-mitral e P-pulmonale (10% e 20%, respectivamente), ondas R altas (40%), complexos QRS alargados (35%) (Atkins, 2009), que indicam hipertrofia do VE (amplitude $> 0.9\text{mV}$) (MacDonald, 2010), alterações na condução (50%, incluindo desvio do eixo para a esquerda em 25% e bloqueio fascicular anterior esquerdo em 15%), e arritmias (55%, geralmente com origem ventricular) (Atkins, 2009). Complexos ventriculares prematuros são a arritmia mais comum em gatos com CMH (41%), seguido de taquicardia ventricular, complexos atriais prematuros, taquicardia atrial, ou fibrilhação atrial. Embora raro, pode ser observado um bloqueio atrioventricular de 3º grau (MacDonald, 2010).

3.5.1.4 - Ecocardiografia

O diagnóstico de CMH é praticamente quase sempre feito através do recurso à ecocardiografia, sendo este um exame fundamental para a sua detecção (French, 2008; Fuentes, 2009; Kittleson, 2005; MacDonald, 2010) e diferenciação de outras patologias cardíacas (Tabela 9), uma vez que é extremamente útil na diferenciação entre CMH e CMD. No entanto, devido à grande variedade de valores ecocardiográficos de referência, a diferenciação entre um coração normal e uma CMH assintomática assim como entre uma CMH e uma CMR pode ser difícil (Atkins, 2009).

Um exame ecocardiográfico permite a confirmação directa da hipertrofia do miocárdio (quantificação e localização precisa) assim como as suas consequências para as câmaras cardíacas (dilatação do AE) e hemodinâmica (obstrução aórtica subvalvular e hipertensão pulmonar arterial) (Chetboul & Biourge, 2009). A extensão da hipertrofia e a sua distribuição pela parede ventricular, septo e músculos papilares é demonstrada na imagem bidimensional e no Modo-M. Por sua vez, a utilização do Doppler permite demonstrar a existência de disfunção sistólica ou diastólica do VE (Ware, 2009).

Tabela 9 – Alterações ecocardiográficas nas Cardiomiopatias Felinas (adaptado de MacDonald, 2010)

Cardiomiopatia	Alterações ecocardiográficas	Insuficiência Cardíaca
CMH CMHO	Espessura da parede do VE \geq 6mm, função sistólica normal e DVEFd normal a ligeiramente diminuído, padrão de defeito diastólico com atraso de relaxamento ou VAPm diminuída. CMH com MAS da válvula mitral presente, criando obstrução ligeira a severa do trato de saída ventricular e regurgitação mitral	IC esquerda. Edema pulmonar, derrame pleural ou ambos.
CMD	Insuficiência sistólica do miocárdio (FE $<$ 26%, DVEFs $>$ 11mm, EPSS $>$ 4), hipertrofia excêntrica 2ª compensatória do VE (DVEFd $>$ 20mm), dilatação do AE \pm AD, \pm hipertrofia excêntrica do VD e insuficiência miocárdica	IC esquerda + direita. Edema pulmonar, derrame pleural e ascites.
CMR	Espessura normal da parede do VE, função sistólica normal, dilatação do AE ou biatrial.	IC esquerda \pm direita, derrame pleural e edema pulmonar.
Forma miocárdica	Padrão de enchimento mitral restritivo (E:A $>$ 2, tempo de desaceleração curto)	
Forma com fibrose endomiocárdica	Placa larga fibrótica ou cicatriz no VE \pm Hipertrofia ligeira do VE, dilatação severa do AE.	
CMNC	Espessura da parede do VE normal a equívoca ($<$ 6mm), função sistólica normal e ligeiramente disfuncional, dilatação do AE ou biatrial, \pm disfunção diastólica.	IC esquerda \pm direita Derrame pleural, edema pulmonar ou ambos.
CMAVD	Hipertrofia excêntrica severa do VD e falência miocárdica, dilatação severa do AD, AE normal a ligeiramente dilatado.	IC direita, derrame pleural e ascites.

AD, átrio direito; AE, átrio esquerdo; CMAVD, cardiomiopatia arritmogénica do ventrículo direito; CMD, cardiomiopatia dilatada; CMH, cardiomiopatia hipertrófica; CMHO, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva; CMNC, cardiomiopatia não classificável; CMR, cardiomiopatia restritiva; DVEFd, diâmetro ventricular esquerdo no final da diástole; DVEFs, diâmetro ventricular esquerdo no final da sístole; EPSS, separação do ponto-E mitral ao septo; FE, fracção de encurtamento; MAS, movimento anterior sistólico; VD, ventrículo direito; VAPm, velocidade anular precoce da mitral; VE, ventrículo esquerdo.

O diagnóstico de CMH confirma-se quando há então presença de hipertrofia concêntrica do VE definida como um espessamento da parede livre ventricular ou do SIV de cerca de 6 mm ou mais, no final da diástole (Hsu, Kittleson & Paling, 2009; MacDonald, 2010, Terri, 2008). Embora não esteja formalmente definido, MacDonald (2010) classifica como ligeira uma hipertrofia concêntrica entre 6 a 6.9 mm, moderada entre 7 a 7.5 mm e severa se maior que 7.5 mm, embora o grau de hipertrofia não esteja necessariamente correlacionado com a severidade dos sinais clínicos (Ware, 2009). Na CMH precoce, há um intervalo de valores situados entre 5.5 a

5.9 mm que podem suscitar dúvidas, tornando o diagnóstico equívoco, tanto pelo espessamento ser apenas ligeiro quer apenas focal (MacDonald, 2010; Ware, 2009). Outras alterações precoces incluem hipertrofia papilar ou MAS da válvula mitral. Observa-se comumente um espessamento geral do miocárdio e a hipertrofia é normalmente assimétrica distribuída através de vários pontos na parede ventricular, septo e músculos papilares (Kittleson, 2005; Ware, 2009), embora também possa ser simétrica (Terri, 2008). Áreas focais/segmentares de hipertrofia também se observam (Kittleson, 2005; Ware, 2009). Em casos raros, apenas o ápice, áreas médio ventriculares, ou a extremidade da base do septo se encontram hipertrofiados. Num estudo realizado num grupo de cães com CMH, a grande maioria apresentava hipertrofia assimétrica septal (Boon, 1998). Num estudo de Shoher & Todd (2010), realizado em 106 gatos, divididos em 3 grupos (1º – 28 gatos no grupo controlo; 2º – 32 gatos no grupo com CMH sem obstrução; e 3º – 46 gatos no grupo com CMHO), verificou-se maior hipertrofia dos músculos papilares em gatos com CMH relativamente ao grupo controlo, baseado em ambas as avaliações com modo bidimensional e medições quantitativas da área dos mesmos. A maioria dos gatos apresentava dois músculos papilares e a área destes, relativamente à área luminal do VE era significativamente diferente ($P < 0.05$) entre os três grupos. Além disso, a distância entre os músculos papilares anterolaterais e posteromediais estava reduzida nos gatos com CMH, em comparação com o grupo controlo. Devido a esta variedade de formas, o diagnóstico de CMH deve ser feito analisando várias vistas ecocardiográficas bidimensionais diferentes e medindo a espessura da parede em diástole, da região ou regiões mais espessadas, igualmente com imagens bidimensionais em corte paraesternal direito transversal, ao nível dos músculos papilares. O Modo-M pode não deixar transparecer espessamentos regionais, a não ser que seja guiado pelo modo bidimensional (Kittleson, 2005; MacDonald, 2010). Em gatos com hipertrofia focal basilar septal, a vista paraesternal direita longitudinal é a mais útil para a avaliação desta região de hipertrofia mais discreta (MacDonald, 2010). A obliteração do VE no final da sístole está habitualmente presente em gatos com CMH severa, embora este fenómeno possa ocorrer em gatos sem qualquer tipo de CMH (Kittleson, 2005; Terri, 2008; Ware, 2009). Esta obliteração pode ser vista secundariamente à hipertrofia concêntrica do VE mas também pode ocorrer em gatos severamente desidratados (MacDonald, 2010; Ware, 2009). O aumento da espessura da parede do VE reduz o stress sistólico da parede, o que pode resultar em contracções hiperdinâmicas, diâmetro sistólico final diminuído e aumento da fracção de encurtamento (FE) (Ware, 2009; Terri, 2008).

Ecocardiograficamente, as lesões de reposição fibrótica podem ser observadas como zonas hiperecogénicas localizadas no subendocárdio do VE.

3.5.1.4.1 - Avaliação do tamanho atrial esquerdo

O AE pode ou não encontrar-se dilatado (Hsu, Kittleson & Paling, 2009). A avaliação do tamanho do AE é mais frequentemente feita com um corte paraesternal direito longitudinal na zona da base do coração, ao nível da válvula aórtica. É escolhida e gravada uma imagem da válvula aórtica encerrada, e o diâmetro da raiz da aorta e da cavidade atrial esquerda são medidos utilizando o modo bidimensional ou o Modo-M.

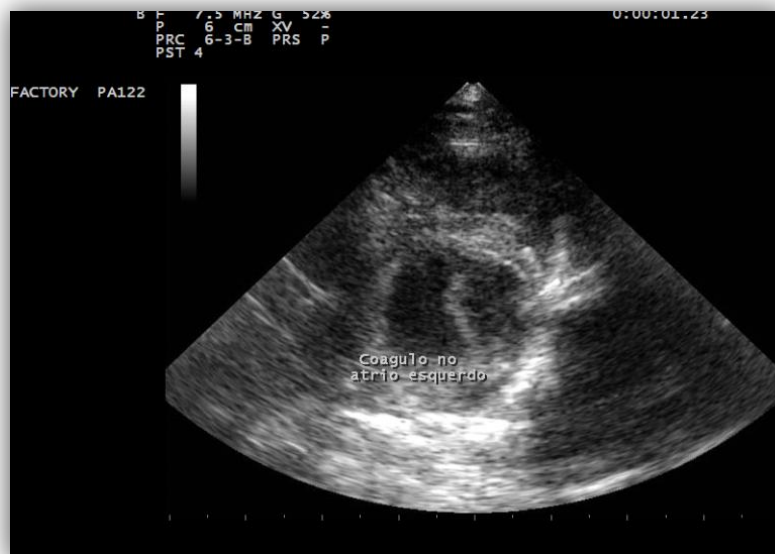
A relação das dimensões átrio esquerdo – raiz da aorta (AE:Ao) é utilizada para eliminar a influência do tamanho corporal no tamanho do AE. A medição com o Modo-M pode ser limitada pelo ângulo do cursor, podendo o tamanho atrial ser subestimado se este bissecta a aurícula esquerda em vez do corpo do AE.

Num estudo com 17 gatos saudáveis, a medição da AE:Ao com o modo bidimensional revelou ser de 1.18 ± 0.11 . Se a AE:Ao for >1.5 , é consistente com dilatação atrial. Em relação ao Modo-M, uma AE:Ao considerada normal é de 1.25 ± 0.18 , com um intervalo de confiança de 95% de 1.21 a 1.29.

O grau de dilatação do AE é normalmente uma característica subjectiva e valores exactos para a sua classificação em ligeira, moderada e severa não foram formalmente estabelecidos, tendo sido sugeridos os valores 1.51 a 1.79, 1.8 a 2.0 e > 2.0 , respectivamente (MacDonald, 2010).

É extremamente importante averiguar se existe dilatação atrial esquerda em gatos com infiltrados pulmonares ou derrame pleural uma vez que a insuficiência cardíaca esquerda pode ser descartada se o tamanho do AE for normal (MacDonald, 2010). Um contraste espontâneo pode ser visível em átrios esquerdos dilatados de alguns gatos (MacDonald, 2010; Terri, 2008; Ware, 2009), supostamente devido a uma estase sanguínea com agregados celulares (Ware, 2009). Eventualmente, podem ser visualizados trombos no AE/aurícula (Figura 9), sendo este um possível sinal da possibilidade de ocorrer TEA (Bloon, 1998; MacDonald, 2010; Terri, 2008; Ware, 2009).

Figura 9 – Imagem ecocardiográfica de um coágulo sanguíneo localizado no átrio esquerdo (cedido por Dr.Rui Máximo, 2010)

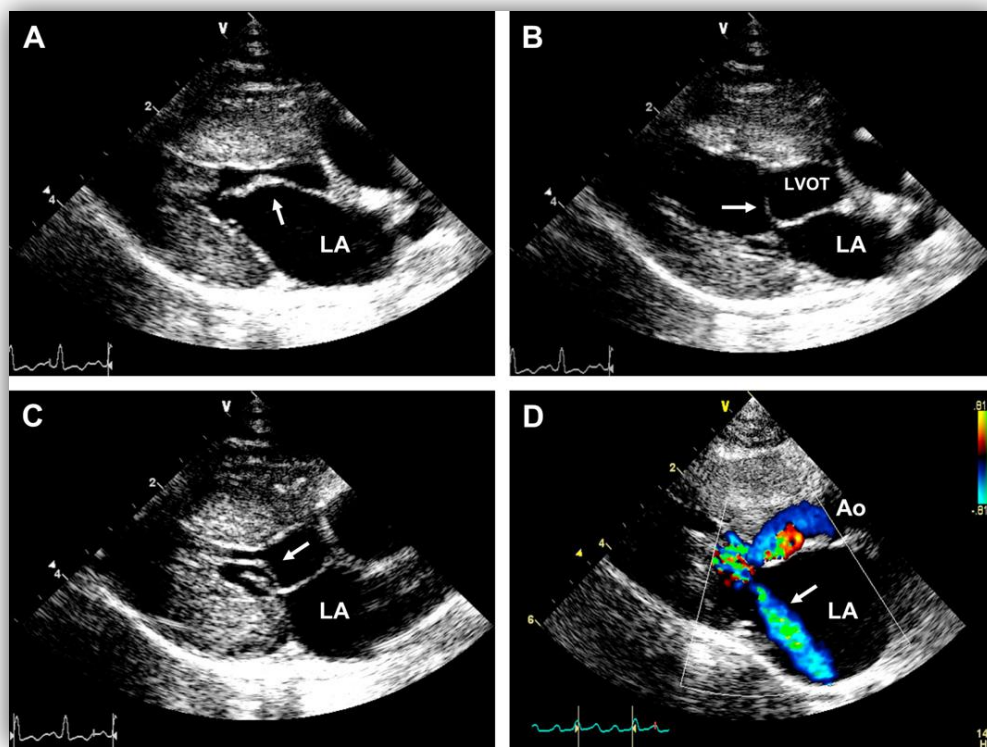


3.5.1.4.2 - Movimento anterior sistólico da válvula mitral

O MAS da válvula mitral pode ser evidente, sugerindo obstrução dinâmica do fluxo de saída aórtico (Atkins, 2009), no entanto nem sempre se encontra presente. A sua identificação é mais facilmente efectuada utilizando o modo ecocardiográfico bidimensional, nomeadamente a vista paraesternal direita longitudinal, e o Doppler a cores (MacDonald, 2010). Com o modo bidimensional, visualiza-se o folheto anterior da válvula a ser puxado pelas cordas tendíneas para o tracto de saída ventricular esquerdo durante a sístole e contacta, frequentemente, com o SIV (MacDonald, 2010). Shober & Todd (2010), observaram no seu estudo que os gatos do grupo 2 apresentavam maioritariamente MAS ligeiro a moderado e os do grupo 3 moderado a severo.

Por sua vez, o Doppler a cores pode ser utilizado para demonstrar as anomalias hemodinâmicas associadas ao MAS e identificar a presença de regurgitação mitral (MacDonald, 2008). Nesta modalidade, pode-se observar dois jactos turbulentos com origem no trato de saída ventricular esquerdo: um regurgitante de volta para o AE e o outro em projecção para a aorta (Kittleson, 2005, MacDonald 2008) (Figura 10-D).

Figura 10 – Imagens ecocardiográficas em modo bidimensional e Doppler a cores (vista paraesternal direita) de um gato com CMH e hipertrofia ventricular esquerda severa (Shober & Todd, 2010).



A- Comprimento anormal do folheto anterior da válvula mitral (seta); B- Protusão da extremidade alongada do folheto anterior da válvula mitral (seta) para o interior do tracto de saída ventricular esquerdo (LVOT), durante a contracção isovolúmica; C- Movimento anterior sistólico da válvula mitral no fim da sístole, provocando obstrução do tracto de saída ventricular esquerdo (seta); D- Imagem com Doppler a cores demonstrando turbulência severa do fluxo no tracto de saída ventricular esquerdo e regurgitação sanguínea da válvula mitral (seta) em direcção ao átrio esquerdo (LA); Ao- aorta ascendente.

No estudo de Shober e Todd (2010), todos os gatos do grupo 3 apresentavam turbulência no trato de saída ventricular, assim como 44% dos gatos do grupo 2. Deste modo, concluiu-se que todo o grupo 3 apresentava obstrução dinâmica.

A análise com Doppler Espectral permite determinar o gradiente de pressão através da região de estenose aórtica provocada pelo MAS. Este gradiente de pressão está aproximadamente correlacionado com a severidade do MAS, mas é no entanto algo lábil, podendo variar com o nível de excitação do gato. Além disso, pode-se utilizar o Doppler pulsado e contínuo na vista apical esquerda de 5 câmaras para medir a velocidade do fluxo sanguíneo aórtico e determinar a severidade do MAS da válvula (MacDonald, 2008). A severidade da regurgitação mitral pode variar entre trivial a moderada. Mais uma vez, no estudo mencionado acima, os gatos com CMH

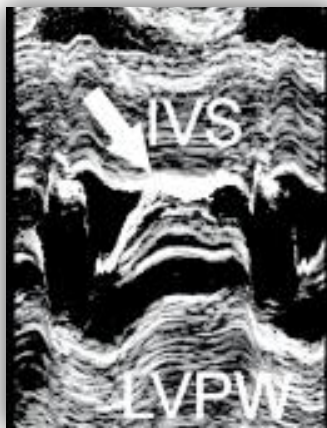
revelaram maior prevalência ($P < 0.05$) de anomalias da válvula mitral em relação ao grupo controlo, sendo que o folheto anterior se encontrava significativamente maior no grupo 3, em relação aos outros dois grupos. No entanto, o comprimento médio das cordas tendíneas não diferiu entre grupos ($P > 0.05$) (Shober & Todd, 2010).

A equação modificada de Bernoulli (gradiente de pressão = $4 \times \text{velocidade}^2$) é utilizada para calcular o gradiente de pressão do VE para a aorta (Boon, 1998; MacDonald, 2010) e determinar a severidade da obstrução sendo que, < 50 mmHg é considerado ligeira, 50 a 80 mmHg moderada e > 80 mmHg severa. A obstrução é dinâmica e piora durante a sístole criando uma forma característica na onda contínua do Doppler. O pico de velocidade ocorre no final da sístole (MacDonald, 2010).

O MAS também pode ser observado no Modo-M da ecocardiografia mas é normalmente mais difícil de realizar devido à pequena dimensão do coração dos gatos (Kittleson, 2005).

Uma placa fibrosa pode ser vista na zona basilar do SIV, na zona de contacto com o folheto anterior da válvula mitral em gatos com um MAS da válvula significativo (MacDonald, 2010).

Figura 11 – Imagem ecocardiográfica em Modo-M, de um gato com CMH, evidenciando o MAS da válvula mitral e obstrução dinâmica no tracto de saída ventricular esquerdo (Fox, 2003)

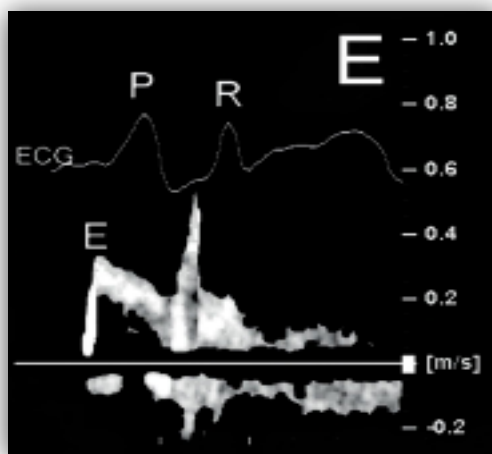


3.5.1.4.3 - Avaliação da função diastólica

Um relaxamento tardio consiste no primeiro nível de disfunção diastólica, onde existe um fraco enchimento no início da diástole, mas pressões atriais normais. A medição da velocidade do fluxo transmitral, utilizando o Doppler pulsado no corte apical esquerdo de 4 câmaras, demonstra frequentemente um padrão de enchimento tardio, ou seja, a relação onda E (enchimento no início da diástole) e onda A (sístole atrial) < 1 e tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) prolongado, em gatos com CMH (Kittleson, 2005; MacDonald, 2010).

Assim que a disfunção diastólica piora, a pressão do AE aumenta, originando um padrão pseudonormal de enchimento restritivo na medição da velocidade do fluxo transmitral. Um padrão de enchimento restritivo normal pode ser observado em gatos com disfunção diastólica severa e elevação severa da pressão atrial esquerda, sendo evidenciada por E:A >2, tempo de desaceleração diminuído e TRIV curto. As características registadas pelo Doppler pulsado são fortemente influenciadas pelas pressões de enchimento e pelo gradiente de pressão do AE para o VE. Uma pressão do AE aumentada pode mascarar um padrão de relaxamento tardio. Pelo contrário, uma frequência cardíaca aumentada, pré-carga diminuída e pós-carga aumentada acentuam esse padrão (MacDonald, 2010) (Figura 12).

Figura 12 – Imagem utilizando Doppler pulsado num coração de gato com CMH, evidenciando diminuição da relação onda E/onda A do fluxo transmitral, o que indica relaxamento anormal do ventrículo esquerdo (Fox, 2003)



A ecocardiografia com Doppler tecidual (DT) é um método sensível e não invasivo para avaliar a função diastólica e também sistólica. Uma disfunção diastólica é evidenciada por velocidades miocárdicas reduzidas da parede livre do VE, no início da diástole e num eixo curto; ou uma velocidade mitral anular lateral diminuída ou ainda velocidade septal diminuída, num corte apical esquerdo de 4 câmaras (MacDonald, 2008).

O DT revelou ainda ser útil para detectar disfunção diastólica precoce ainda anterior ao desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda, em humanos e gatos.

Embora a maioria dos gatos com CMH aparenta apresentar contrações do VE hiperdinâmicas no modo bidimensional da ecocardiografia, anomalias sistólicas mais subtis podem ser identificadas na medição da velocidade miocárdica sistólica com o DT. Avaliações tradicionais

da função sistólica incluindo Fracção de Ejeção e Fracção de Encurtamento reflectem o funcionamento global do VE, em vez da contractibilidade intrínseca do miocárdio. Os factores possíveis de diminuir a velocidade sistólica miocárdica são isquémia subendocardial, desarranjo dos miócitos, heterogeneidade da distribuição do stress na parede e fibrose miocárdica (MacDonald, 2010).

3.5.1.4.4 - Importância da ecocardiografia

Como já foi referido, a ecocardiografia é, até ao momento, a ferramenta mais útil para realizar o diagnóstico definitivo de CMH. Enquanto outras técnicas mais sensíveis para efectuar o despiste de CMH em raças predispostas, tal como Maine Coon, não são totalmente postas em prática, a ecocardiografia tem sido o recurso mais eficaz. No entanto, efectuar o despiste por ecocardiografia torna-se complexo tendo em conta quer a variedade de fenótipos existentes quer a natureza subtil da doença em estado inicial. Anomalias mínimas na arquitectura dos músculos papilares, MAS da válvula mitral intermitente e a hipertrofia focal ligeira da parede ventricular são indícios precoces para esta condição e requerem uma perspicácia considerável por parte do ecocardiografista para os avaliar correctamente (Gavaghan, 2007).

3.5.2 - Outros métodos de diagnóstico

3.5.2.1 - Ressonância Magnética Cardíaca

A ressonância magnética cardíaca (RMC) é uma nova modalidade que tem sido utilizada principalmente em Medicina Humana para avaliar a anatomia e função cardíacas. Apresenta maior precisão, em relação à ecocardiografia (utilizando o modelo elipsóide truncado), na quantificação da massa do VE em pacientes com CMH, podendo igualmente ser utilizado para quantificar a função diastólica (Kittleson, 2005; MacDonald 2008; MacDonald, 2010). Esta técnica pode ser realizada em gatos e pode tornar-se uma ferramenta muito útil para identificar a doença classificada como ligeira, assim como avaliar a resposta à terapêutica. No entanto, a sua utilização em pacientes clínicos encontra-se limitada pela necessidade de uma anestesia geral do animal para a aquisição imagiológica, o preço elevado e falta de experiência na obtenção e análise das imagens. A RMC é igualmente útil nos Humanos para detectar a presença e a extensão de fibrose do miocárdio, que se encontra evidente em 80% dos pacientes com CMH assintomáticos ou com sintomas ligeiros (MacDonald, 2010).

A RMC com realce por contraste é uma técnica imagiológica não invasiva utilizada para diagnosticar fibrose do miocárdio ou necrose em Humanos com CMH, CMD, distrofia muscular de Becker e enfarte do miocárdio. Em zonas do miocárdio alteradas, o contraste acumula-se no

espaço extracelular, tendo um lento período de eliminação (cerca de 6 a 20 minutos). No caso de existir fibrose, o espaço extracelular encontra-se expandido devido à perda de miócitos e produção de colagénio (MacDonald, 2008).

A avaliação de fibrose do miocárdio utilizando RMC com a técnica do realce tardio e o realce por contraste do miocárdio foram realizados em 26 gatos da raça Maine Coon com CMH ligeira a severa, sem insuficiência cardíaca, e em 10 gatos controlo normais. Apenas um gato com CMH severa apresentava evidências óbvias mas discretas de realce tardio na parede livre anterior do VE e não foram encontradas diferenças no realce por contraste do miocárdio entre gatos normais e doentes (MacDonald, 2008; MacDonald, 2010). Concluiu-se assim que a RMC com a técnica do realce por contraste não foi útil na detecção de fibrose miocárdica difusa em gatos com CMH (MacDonald, 2008).

A RMC é também uma ferramenta precisa e não invasiva na avaliação da função ventricular esquerda e direita em pessoas com uma variedade de doenças cardíacas, incluindo CMD, CMH, doença cardíaca hipertensiva e estenose aórtica. A técnica de imagem cinética por ressonância magnética (Cine-RMC) é mais sensível que a tradicional ecocardiografia com Doppler na detecção de disfunção diastólica em pacientes humanos com hipertrofia do VE mas com índices de função diastólica normais, avaliados com Doppler. A avaliação da função diastólica pode também ser avaliada antes e durante o tratamento farmacológico.

A RMC e o DT pulsado anular da mitral esquerda foram realizados, para quantificar a função diastólica, em sete gatos Maine Coon com CMH moderada a severa, sem insuficiência cardíaca, e em seis gatos normais de pêlo curto. O DT pulsado detectou disfunção diastólica em todos os gatos com CMH mas as variáveis diastólicas derivadas da RMC não revelaram diferenças entre os gatos doentes e os normais de controlo (MacDonald, 2010).

3.5.2.2 - Testes genéticos

Actualmente, já se encontra disponível um teste de ADN para investigar a mutação no gene que codifica para o MyBPC3 em gatos Maine Coon, desenvolvido na Washington State University. Este teste permite diferenciar entre animais heterozigóticos e homozigóticos ou animais homozigóticos com mutação génica. No entanto, este teste não tem capacidade de prever doença miocárdica, se se encontra presente ou ausente ou quantificar a sua importância. Estudos indicam que alguns animais heterozigóticos podem permanecer assintomáticos durante vários anos, mesmo apresentando exames ecocardiográficos convencionais e DT normais. Pelo contrário, alguns gatos com um resultado “normal” neste teste (homozigóticos), podem apresentar sinais de CMH num exame ecocardiográfico e/ou DT, o que poderá significar que a CMH não se encontra ligada apenas a um gene, pelo menos nesta raça. Idealmente, este teste

de DNA deve ser realizado como meio de precaução, em conjunto com a ecocardiografia (Chetboul & Biourge, 2009).

3.6 - Diagnósticos Diferenciais

Causas secundárias de hipertrofia concêntrica ligeira do VE incluem hipertensão, hipertiroidismo e acromegália (MacDonald, 2010). Estas têm de ser excluídas quer como causas primárias, quer como factores agravantes (Kittleson, 2005). Estenose subaórtica deve também ser descartada visto ser uma causa de hipertrofia do VE devido à formação de pressão elevada. A acromegália é uma doença incomum que causa hipertrofia concêntrica do VE como resultado de um efeito estimulante directo da hormona do crescimento nos cardiomiócitos. A medição da pressão sanguínea e do nível de tiroxina deve ser realizada de modo a descartar estas afecções (MacDonald, 2010). No entanto, por vezes, após alguma situação stressante, o animal pode apresentar uma pressão arterial elevada. Devem-se repetir as medições antes de se diagnosticar hipertensão. Se a medição desta não for possível, é aconselhável descartar pelo menos as causas de hipertensão felina como, por exemplo, a insuficiência renal (Kittleson, 2005). Estas causas secundárias de hipertrofia concêntrica, tipicamente dão origem a hipertrofia moderada do VE, com espessura de parede inferior a 7 mm.

A presença de MAS da válvula mitral é uma característica que não se encontra nestas doenças, logo ajuda a diferenciar estas causas secundárias de hipertrofia de CMH ligeira. Para além disso, o tratamento das causas secundárias normalmente resultam numa redução da hipertrofia após alguns meses. Se, no entanto após tratadas, a hipertrofia persistir, pode estar em curso uma CMH concorrente.

Outras causas para o aumento da espessura da parede ventricular são neoplasias infiltrativas (p.ex. linfoma) e amiloidose, embora raras. No caso das neoplasias infiltrativas, existe uma hipocinética regional da parede em zonas do miocárdio infiltradas, apresentando também diferente ecotextura da restante parede (MacDonald, 2010). Finalmente, gatos que são homozigóticos para a deficiência em distrofina observada na distrofia muscular hipertrófica felina, também apresentam um miocárdio espessado mas hipoecóico com focos hiperecóicos no miocárdio do VE e músculos papilares. O miocárdio contém focos de mineralização e ausência de distrofina (Kittleson, 2005). Por fim, Atkins (2007) adiciona ainda pericardite restritiva à lista de diagnósticos diferenciais.

A displasia ou insuficiência da válvula mitral é o principal diagnóstico diferencial de MAS da válvula mitral e tem como características uma válvula espessada com cordas tendíneas curtas e espessas. Frequentemente, o folheto anterior encontra-se alongado e pode causar obstrução do fluxo de saída ventricular, à semelhança do que acontece no MAS da válvula mitral. O que

permite diferenciar os dois é o facto de no MAS da válvula mitral, esta permanece estruturalmente normal, encontrando-se apenas deslocada aquando da sístole. A estenose subaórtica é outro diferencial de MAS da válvula mitral e consiste num defeito cardíaco congénito provocado por um anel ou placa fibrosa ou por um túnel fibromuscular no trato de saída ventricular, localizado sob as cúspides da válvula aórtica, causando obstrução ao fluxo (MacDonald, 2010).

3.7 - Tratamento

Quando se trata de controlar uma doença cardíaca, o principal objectivo é aumentar o tempo de sobrevivência ao reduzir a morbilidade e a mortalidade dos animais (Fox, 2007).

Em casos de CMH, a terapêutica instituída tem como intuitos a redução da hipertrofia do VE, a melhoria na função diastólica, incluindo redução da pressão ventricular esquerda no fim da diástole; redução do MAS da válvula mitral se moderada a severa; tratamento da insuficiência cardíaca congestiva; e, em gatos com risco de desenvolver TEA, administração de terapia profiláctica (MacDonald, 2010). O risco específico de desenvolvimento de TEA em gatos assintomáticos não se encontra publicado. No entanto, considera-se a dilatação do AE como o principal risco para esta complicação, sendo deste modo a terapêutica antitrombótica aconselhada em gatos com esta característica ecocardiográfica (Fuentes, 2009). Para além disso, abolir taquicardia sinusal e outras arritmias, melhorar a oxigenação do miocárdio e aliviar ou prevenir a formação de edema pulmonar são também objectivos a ter em conta no tratamento desta cardiomiopatia (Atkins, 2009). Embora a regressão da hipertrofia ventricular esquerda seja desejável, os mecanismos desta hipertrofia podem ser tão diversos nas diferentes formas de CMH que uma única estratégia terapêutica comum pode não ser suficiente para atingir esse objectivo (Fuentes, 2009). De um modo geral, as decisões terapêuticas são muito específicas para cada caso e tendem a basear-se na presença de vários factores, sendo eles insuficiência diastólica, insuficiência sistólica, insuficiência cardíaca congestiva, obstrução do trato de saída ventricular, taquicardia sinusal, bradi ou taquiarritmias e doença tromboembólica. Sendo assim, uma correcta caracterização da doença é muito importante assim como a monitorização do animal, uma vez que uma alteração da terapêutica instituída pode tornar-se imperativo conforme a progressão da doença (French, 2008).

3.7.1 - Tratamento da Cardiomiopatia Hipertrofica Assintomática

O tratamento de gatos assintomáticos ainda é tema de grande controvérsia e a existência de benefícios na administração de fármacos em estados iniciais da doença é discutível (French, 2008; MacDonald, 2010; Ware, 2009). Embora possa ser prodente tratar gatos

assintomáticos considerados de alto risco não existe consenso sobre que protocolo utilizar (Fuentes, 2009), uma vez que não existem evidências de algum fármaco que altere a progressão natural da doença até se instalar insuficiência cardíaca, que reduza os factores de risco ou que afecte a morbidade e mortalidade (Fox, 2007; Kittleson, 2005; Strickland, 2007). Deste modo, o tratamento no caso de CMH assintomática é feita com uma base empírica, sem dados que comprovem ou contradigam a sua potencial eficácia (MacDonald, 2010). Em situações em que um tratamento a longo prazo seja inconveniente, quer para o dono quer para o animal, o mesmo torna-se difícil de justificar, especialmente se se tornar numa fonte diária de stress para o gato (Fuentes, 2009). Os critérios estabelecidos para guiar o estabelecimento de um tratamento incluem a frequência cardíaca, presença ou ausência de obstrução dinâmica do fluxo de saída ventricular esquerdo, a severidade da hipertrofia e o tamanho do AE. Gatos com frequências cardíacas constantemente acima dos 200-220 batimentos por minuto (bpm) são considerados taquicárdicos e devem beneficiar de um controlo de frequência cardíaca. Para o efeito, fármacos β -bloqueadores ou antagonistas dos receptores β -adrenérgicos e antagonistas dos canais de cálcio podem ser utilizados. Para o primeiro caso temos, como exemplo, atenolol na dose 6.25-12.5 mg, PO, q12-24h e para o segundo, diltiazem na dose de 7.5 mg; PO, q8h. A frequência cardíaca deve ser reavaliada uma a duas semanas após o início da terapêutica, tendo por objectivo, diminuí-la até valores entre 140-160 bpm (Strickland, 2007). Embora sem certezas comprovadas, estes dois grupos de fármacos têm demonstrado capacidade de diminuir a hipertrofia cardíaca em alguns gatos (MacDonald, 2008). Uma discussão existe no que diz respeito a qual destes dois tipos de fármacos apresenta maiores benefícios no tratamento de gatos com CMH (MacDonald, 2010). Segundo Ware (2009), a decisão de optar por um em detrimento do outro é influenciada pelos resultados ecocardiográficos e pela resposta à terapêutica. O diltiazem deverá ser utilizado frequentemente aquando da presença de hipertrofia ventricular simétrica e severa. Por sua vez, os β -bloqueadores deverão ser preferidos em gatos com obstrução do fluxo ventricular esquerdo, taquiarritmias, síncope, suspeita de enfarte do miocárdio ou hipertiroidismo recorrente. Para além disto, recomenda-se repouso em casa, restrição moderada de sal na dieta e, se se verificar aumento do tamanho do AE, a administração de aspirina (anticoagulante) (Atkins, 2005).

3.7.1.1 - Antagonistas dos receptores β -adrenérgicos

Embora os β -bloqueadores piorem o relaxamento precoce do miocárdio (MacDonald, 2010), promovem melhorias nos sintomas ao reduzir a frequência cardíaca e ao prolongar o tempo de diástole de modo a aumentar o enchimento passivo ventricular esquerdo (Atkins, 2005;

MacDonald, 2010). Para além disso, reduzem a necessidade de consumo de oxigénio por parte do miocárdio, ajudando a diminuir o risco de isquémia microvascular do miocárdio. Em conjunto, todos estes factores promovem uma melhoria geral da função diastólica. O atenolol é o β -bloqueador mais utilizado (Fuentes, 2009). O propranolol ou outro β -bloqueador não-selectivo podem ser utilizados (excepto se o animal tiver edema pulmonar), embora o propranolol possa causar letargia e diminuição do apetite em alguns gatos (Ware, 2009).

Os β -bloqueadores têm também a capacidade de reduzir a obstrução dinâmica do fluxo de saída ventricular (Fuentes, 2009; MacDonald, 2010) e, nos gatos, são mais eficazes na redução do MAS da válvula mitral (MacDonald, 2010). Em Humanos com CMH, a obstrução do fluxo de saída ventricular encontra-se associada a um aumento de risco de IC e morte (Maron et al., 2003, citado por Fuentes, 2009) e o controlo desta obstrução normalmente é instigada quando os pacientes se tornam sintomáticos. Nos gatos, existe ainda alguma controvérsia no que diz respeito à importância clínica da obstrução. Um estudo retrospectivo sugeriu que o MAS da válvula mitral estava associado com tempos médios de sobrevivência mais longos (Rush et al., 2002, citado por Fuentes, 2009). Para além de permitir o controlo da obstrução ao fluxo de saída, alguns gatos assintomáticos mostraram melhorias em relação à tolerância ao exercício e em termos energéticos com a administração de β -bloqueadores (Fuentes, 2009). Segundo Fuentes (2009), a dose diária total de atenolol é geralmente, 1 a 4 mg/kg, podendo ser dada em dose única, ou repartida em duas tomas diárias. No gato, o tempo de semi-vida do atenolol é de 3.5 horas (Kittleson, 2005). A ecocardiografia com Doppler pode ser utilizada para confirmar que a dose de atenolol é suficiente para controlar a obstrução do fluxo de saída ventricular (Fuentes, 2009). Deste modo, o atenolol é tradicionalmente administrado oralmente para reduzir e prevenir aumentos de pressão no VE no final da diástole, para diminuir os gradientes de pressão sistólicos e necessidades do miocárdio em oxigénio, para prevenir taquicardias induzidas por stress e para diminuir a frequência cardíaca. Quando ocorrem arritmias, deve ser iniciado precocemente no decorrer da doença (Atkins, 2005). Efeitos adversos deste fármaco incluem bradicardia excessiva e dilatação cardíaca (Fuentes, 2009).

3.7.1.2 - Antagonistas dos canais de cálcio

Os fármacos bloqueadores dos canais de cálcio têm demonstrado eficácia em Medicina Humana no controlo da frequência cardíaca, consumo de oxigénio miocárdico e disfunção diastólica. Em adição à promoção directa da melhoria do relaxamento do miocárdio, estes agentes também promovem a dilatação das artérias periféricas e coronárias (Atkins, 2005) e reduzem o TRIV (MacDonald, 2010), melhorando assim a perfusão do miocárdio (Strickland, 2007). O diltiazem parece reduzir igualmente a obstrução dinâmica ao fluxo de saída

ventricular, embora menos consistentemente em relação ao atenolol. A dose estabelecida para o diltiazem (7.5 mg, oralmente, a cada 8 horas) nem sempre se torna possível de cumprir por parte dos donos. Deste modo, existem no mercado compostos de diltiazem de longa-acção que permitem passar a administração para uma ou duas vezes por dia (Fuentes, 2009). Bright et al. (1991) demonstraram a utilidade do diltiazem no tratamento da CMH felina, incluindo os casos refractários ao β -bloqueador propranolol (Atkins, 2006).

A combinação de um β -bloqueador e um bloqueador de canais de cálcio, teoricamente, apresenta vantagens e é frequentemente utilizada, através de compostos de longa-acção de ambos os grupos, um de manhã e o outro à noite (Atkins, 2006). Um estudo prospectivo e controlado por placebo (Schober, Bonagura & Fuentes, 2007) avaliou os efeitos do diltiazem em comparação com os do atenolol em gatos assintomáticos com CMH, tendo sido os resultados pouco relevantes. O atenolol apresentou efeitos modestos na função diastólica, ligeira redução do espessamento septal a ligeira redução da severidade do MAS da válvula mitral. Em relação ao diltiazem, não se verificaram efeitos ao nível da função diastólica, tamanho do AE, hipertrofia ventricular esquerda ou severidade do MAS. Em contraste, outro pequeno estudo, não controlado (Bright et al., 1991), revelou que o diltiazem reduziu a hipertrofia ventricular esquerda e melhorou o tempo de relaxamento do VE, após 3 e 6 meses de terapia em 12 gatos com CMH (MacDonald, 2008).

Os efeitos adversos do diltiazem incluem anorexia, perda de peso e lesões cutâneas, com uma incidência geral de efeitos secundários, aparentemente superior em relação ao atenolol ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (Fuentes, 2009).

O verapamil não é recomendado devido à sua variável biodisponibilidade e devido ao risco de toxicidade em gatos. A amlodipina tem, primariamente, efeitos vasodilatadores e não é utilizado em casos de insuficiência cardíaca porque pode provocar taquicardia reflexa e piorar o gradiente de fluxo sistólico (Ware, 2009).

3.7.1.3 - Inibidores da enzima conversora de angiotensina

O antagonismo farmacológico do SRAA tem como objectivo fisiológico a redução dos efeitos pró-hipertrofico e pró-fibrótico da angiotensina II e da aldosterona. A razão da possibilidade de utilização destes antagonistas na CMH é suportada por evidências experimentais in vivo e in vitro de que os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina previnem a hipertrofia ventricular esquerda e a fibrose miocárdica induzidos pela angiotensina II e pela aldosterona (MacDonald, 2010). A inibição da enzima conversora de angiotensina demonstrou reduzir a hipertrofia ventricular esquerda em dois pequenos estudos retrospectivos, não controlados (Rush, Freeman, Brown & Smith, 1998;

Amberger et al., 1999), onde a hipertrofia do VE foi avaliada quer pelo Modo-M da ecocardiografia, quer pela ecocardiografia bidimensional (MacDonald, 2008). Do mesmo modo, Fruscia e Taillefer (2006) demonstraram que o uso de benazepril, na dose 0.5 mg/kg a cada 24h, em gatos com CMH subclínica, promoveu melhorias na função diastólica e induziu maior regressão da hipertrofia do VE quando comparados com o grupo de gatos tratados com diltiazem. No entanto, estas variações poderão ter sido incidentais e mais estudos futuros serão necessários para comprovar o papel deste fármaco no tratamento da CMH subclínica. MacDonald et al (2006) efectuaram um estudo duplo-cego, controlado por placebo com o objectivo de avaliar o efeito de ramipril na massa do VE por RMC, a função diastólica através de DT pulsado, concentrações plasmáticas de neurohormonas e a pressão sanguínea em gatos puros e cruzados da raça Maine Coon com CMH mas sem insuficiência cardíaca. Não se verificaram diferenças em termos de massa ventricular esquerda, função diastólica, avaliação da fibrose miocárdica, pressão sanguínea ou níveis plasmáticos de neurohormonas (aldosterona e BNP) entre os grupos com tratamento placebo e com ramipril, após 12 meses de terapêutica. Por fim, um último estudo prospectivo, duplo-cego e igualmente controlado por placebo, efectuado e completado recentemente por MacDonald (2007), avaliou os efeitos da espironolactona na função diastólica e na quantificação da massa do VE, recorrendo ao DT e à ecocardiografia, respectivamente. Foram utilizados 26 gatos da raça Maine Coon com CMH familiar, no entanto, sem insuficiência cardíaca. Todos os animais apresentavam disfunção diastólica e foram tratados com 2 mg/kg, oralmente, duas vezes por dia, de placebo ou espironolactona, durante 4 meses, tendo sido efectuada ecocardiografia a cada 2 meses. Não se verificaram diferenças nas funções diastólicas ou sistólicas, na quantificação da massa do VE nem no tamanho do AE. A concentração sérica de aldosterona encontrava-se mais elevada em gatos tratados com espironolactona. Além disso, um terço dos animais que receberam este fármaco desenvolveram dermatite facial ulcerativa severa, o que pode ter sido devido a uma reacção adversa à espironolactona (MacDonald, 2010). No entanto, estabeleceu-se que a espironolactona pode ser bem tolerada e administrar-se ¼ de comprimido de 25 mg por gato, a cada 24 horas (Fuentes, 2009). Embora nenhum estudo relevante controlado por placebo tenha sido efectuado para comprovar a sua eficácia, o enalapril tem sido utilizado regularmente em gatos com CMH (Baty, 2004).

Os IECAs são fármacos geralmente seguros e apresentam um papel importante em casos refractários ou, por exemplo, se existe derrame pleural. Em gatos assintomáticos, toma-se como lógico que o SRAA não se encontra patologicamente activado e, portanto, os IECAs não serão úteis, apesar dos vários estudos acima indicados referirem o oposto (Atkins, 2006). Na teoria, a utilização de IECAs e a subsequente vasodilatação pode piorar a obstrução dinâmica

do fluxo de saída ventricular, excepto se se administrar igualmente um antagonista dos canais de cálcio ou um β -bloqueador. No entanto, a importância prática deste facto em gatos ainda se encontra indeterminada (Fuentes, 2009).

3.7.2 - Tratamento da Cardiomiopatia Hipertrófica com Insuficiência Cardíaca Congestiva

3.7.2.1 - Objectivos e terapêutica geral

Os gatos que se apresentam com ICC geralmente têm sinais clínicos referentes a edema pulmonar, derrame pleural ou ambos (Kittleson, 2005). Como tal, os principais objectivos a curto-prazo da terapia em gatos já com ICC incluem aliviar a hipoxémia que pode pôr em risco a vida do animal, diminuir as pressões do AE e venosa pulmonar, melhorar a função hemodinâmica (Fuentes, 2009) e remover, fisicamente, o derrame se presente (Kittleson, 2005). Para além disso, é necessário controlar arritmias, minimizar a isquémia e prevenir o tromboembolismo (Ware, 2009). Melhorar a função hemodinâmica pode ser difícil particularmente em gatos com disfunção diastólica (Fuentes, 2009). Em alguns gatos com IC severa, a evidência clínica de hipoperfusão pode ser aparente em adição aos sinais de ICC (p.ex. extremidades frias) (Kittleson, 2005).

O edema pulmonar é primariamente tratado com diuréticos (quase exclusivamente furosemida), em situações agudas e crónicas e com IECAs em situações crónicas, embora evidências recentes sugiram que a inibição da enzima conversora de angiotensina pode não ser benéfica em prolongar o tempo de sobrevivência em gatos com CMH. O diltiazem e β -bloqueadores, geralmente o atenolol, são utilizados como fármacos adjacentes. A pleurocentese é o procedimento mais efectivo no tratamento de gatos com derrame pleural severo. Por sua vez, a furosemida ajuda a prevenir ou diminuir a frequência de derrames recorrentes (Kittleson, 2005).

3.7.2.2 - Terapia para CMH com Insuficiência Cardíaca Congestiva Aguda

Em animais com insuficiência cardíaca esquerda, são consideradas como terapias apropriadas a oxigenoterapia, diurese e vasodilatação (Fuentes, 2009). Se o gato se apresentar com dificuldades respiratórias indicativas de insuficiência cardíaca secundária a CMH, deve ser colocado, assim que possível, numa câmara de oxigénio (Kittleson, 2005; Strickland, 2007). Idealmente, o animal deve ser examinado logo no início, efectuando o exame físico mas tendo todo o cuidado para não induzir stress durante este ou outro qualquer procedimento, visto que poderia exacerbar a dispneia ou promover arritmias cardíacas e/ou eventualmente morte (Kittleson, 2005).

3.7.2.2.1 - Pleurocentese

Se se suspeitar ou detectarem possíveis derrames pleurais, estes devem ser drenados, dos dois lados do tórax, o que pode ser efectuado com um cateter borboleta de 23 Gauge (Kittleson, 2005; Fuentes, 2009). Este procedimento deve ser feito com o gato colocado em decúbito esternal. A maioria dos gatos dispneicos devido a derrame pleural, geralmente têm entre 150 a 250 mL de fluído no espaço pleural. Se não se identificar presença de líquido, deve ser realizada uma radiografia lateral para pesquisar edema pulmonar. Obviamente, se o animal começar a ficar demasiado dispneico durante o exame, este deve ser cancelado e o animal deve receber oxigénio. Outra alternativa é ainda realizar uma ecografia superficial ao tórax para identificar a presença de líquido (Kittleson, 2005).

3.7.2.2.2 - Furosemida

A furosemida é o fármaco de eleição para os gatos que se apresentam com edema pulmonar (Fuentes, 2009) e é bem tolerada em animais que se encontram a comer e a beber bem (MacDonald, 2010). Deve ser administrada logo inicialmente por via endovenosa ou intramuscular (1-4 mg/kg, q3-4h) (Strickland, 2007), consoante o grau de stress do animal. Se este tolerar uma administração endovenosa, beneficia da maior rapidez de acção da furosemida (5 minutos contrariamente a 30 minutos se a administração for intramuscular) (Kittleson, 2005). A dose fornecida deve ser menor que aquela estabelecida para o cão, no entanto, alguns gatos necessitam de uma diurese bastante intensa. Nos edemas não responsivos ao tratamento, furosemida na dose 1 – 2 mg/kg pode ser repetida, por via endovenosa, inicialmente a cada 1 a 2 horas, tendo o cuidado de monitorizar a função renal, electrólitos e a pressão sanguínea. A administração de furosemida numa infusão contínua e constante, também pode ser considerada (Fuentes, 2009). Complicações de uma diurese excessiva incluem azotémia, anorexia e enchimento ventricular esquerdo diminuído (Ware, 2009). Para além disso, uma terapia parenteral com furosemida a altas doses pode provocar alterações electrolíticas e desidratação em gatos e, por isso, a administração subcutânea ou intravenosa pode ser necessária (Kittleson, 2005; Ware, 2009). No entanto, se for administrada uma quantidade excessiva, existe a probabilidade de recorrência de IC (Kittleson, 2005)

3.7.2.2.3 - Nitroglicerina

A nitroglicerina em pomada pode ser benéfica em casos de edemas secundários à CMH. No entanto, não existem grandes estudos que avaliem os seus efeitos ou eficácia (Kittleson, 2005; Ware, 2009). Por ser considerado seguro e pelos seus potenciais efeitos venodilatadores, recomenda-se a aplicação de nitroglicerina 2% tópica, cerca de 0.63 a 1.27 cm, a cada 8 horas,

na parte interior do pavilhão auricular, concomitantemente à administração de furosemida (Fuentes, 2009; Kittleson, 2005). Após a aplicação da nitroglicerina, o animal deve ser deixado em repouso e deve ser feita a avaliação da frequência respiratória, devendo ser continuada a administração de furosemida até se verificar uma diminuição da frequência respiratória ou seja verificada uma melhoria da dispneia. Quando isto acontecer, a dose e a frequência de administração devem ser diminuídos (Kittleson, 2005).

3.7.2.2.4 - Sedação ou anestesia

Gatos severamente dispneicos devem ser manipulados com extremo cuidado, evitando sempre que possível qualquer causa de stress. Alguns animais podem melhorar com uma ligeira sedação com doses baixas de butorfanol (0.1 mg/kg, repetido sempre que necessário) (Fuentes, 2009; Ware, 2009). Em alternativa, também podem ser utilizados acepromazina (Kittleson, 2005; Ware, 2009) e oximorfona por promoverem uma depressão respiratória, embora este último possa provocar excitação, ao contrário do que se pretende (Kittleson, 2005). A morfina não deve ser utilizada em gatos. Em alguns gatos com insuficiência cardíaca fulminante, a anestesia, intubação e ventilação são procedimentos necessários para controlar a insuficiência respiratória (Kittleson, 2005; Ware, 2009). Têm como vantagem a possibilidade de fornecer oxigénio a 100% e a de drenar ou aspirar líquido que possa estar presente nas grandes vias aéreas, em ambiente controlado. Por outro lado, a desvantagem destes procedimentos diz respeito à administração de anestésicos a um gato que já possui um compromisso cardiovascular (Kittleson, 2005).

3.7.2.2.5 - Inibidores da enzima conversora da angiotensina

A administração de IECAs pode ser útil para alcançar alguma vasodilatação. No entanto, é necessária muita atenção aos animais hipotensos, só devendo ser utilizados quando a pressão sistémica for superior a 90 mmHg (Fuentes, 2009). Pode-se utilizar o enalapril na dose 1.25-2.5 mg, por via oral, a cada 24 horas (Strickland, 2007).

Após um tratamento com furosemida e IECAs, é necessário realizar uma urianálise e bioquímicas sanguíneas. O painel renal deve ser repetido 1 a 2 semanas após o início do tratamento (MacDonald, 2010; Strickland, 2007).

3.7.2.2.6 - Outras considerações

Nestes casos, alguns tipos de fármacos devem ser evitados como, por exemplo, a digoxina e outros inotrópicos positivos uma vez que aumentam a exigência do miocárdio em oxigénio e podem piorar a obstrução ao fluxo ventricular esquerdo. Qualquer fármaco que acelere a

frequência cardíaca também é de evitar visto que a taquicardia diminui o tempo de enchimento ventricular e predispõe a isquemia do miocárdio (Ware, 2009).

O maior estudo clínico realizado até à data, por Fox (2003) avaliou o efeito do atenolol, do diltiazem e do enalapril no tempo de sobrevivência de gatos sintomáticos com ICC ou tromboembolismo arterial. Os gatos que apresentavam ICC foram simultaneamente tratados com furosemida. Nenhum destes fármacos aumentou o tempo de sobrevivência dos animais e notou-se uma tendência para a sua diminuição no grupo tratado com atenolol (MacDonald, 2008).

Tabela 10 – Categorias dos agentes terapêuticos utilizados no tratamento da Cardiomiopatia Hipertrofica Felina (adaptado de Chetboul & Biourge, 2007)

Fármaco	Propriedades	Dose, Método de administração
IECA (enalapril, benazepril, ramipril, imidapril)	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da pré e pós-carga atenuando os sinais de insuficiência cardíaca - Efeitos anti-isquémicos através da redução da pré-carga (reduzindo as restrições sistólicas do miocárdio) e vasodilatação coronária - Efeitos anti-hipertrofos e redução da remodelação 	<ul style="list-style-type: none"> - Benazepril (com amlodipina em gatos com IRC): 0.5 mg/kg, SID, PO - Imidapril: 0.5 mg/kg, SID, PO ou directamente na ração. Inocuidade a longo-prazo está documentado - Enalapril: 0.5 mg/kg, SID a BID, PO - Ramipril: 0.125 mg/kg (até 0.25 mg/kg), SID, PO
Antagonistas dos canais de Ca²⁺ da família das benzotiazepinas (diltiazem)	<ul style="list-style-type: none"> - Melhoria directa da função diastólica - Efeito cronotrópico (<0) moderado, benéfico para a alteração diastólica e isquemia - Efeitos anti-isquémicos através da vasodilatação coronária e diminuição do consumo miocárdico de O₂ - Efeitos anti-hipertrofos - Possível diminuição do gradiente de pressão subaórtico 	<ul style="list-style-type: none"> - Diltiazem de curta acção: 1.75-2.5 mg/kg, TID ou 7.5 mg/gato, TID, PO - Diltiazem de libertação prologada: 5-10 mg/kg, SID, PO

Tabela 10 (continuação) – Categorias dos agentes terapêuticos utilizados no tratamento da Cardiomiopatia Hipertrófica Felina (adaptado de Chetboul & Biourge, 2007)

<p>β-bloqueadores (atenolol, propanolol)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Efeito benéfico indirecto na alteração diastólica e isquémia, principalmente através do aumento do tempo de enchimento ventricular e coronário - Indicado em caso de ocorrência de taquiarritmias ou elevado gradiente sistólico subaórtico - Propanolol não recomendado em caso de insuficiência cardíaca devido à inibição dos receptores adrenérgicos β-2 	<p>- Atenolol: 6.25-12.5 mg, SID a BID, PO</p>
---	--	--

Ca²⁺- cálcio; IECA- inibidores da enzima conversora da angiotensina; O₂- oxigénio

3.7.2.3 - Terapia para CMH com Insuficiência Cardíaca Congestiva Crónica

Os objectivos a atingir numa terapia a longo-prazo incluem a prevenção de uma retenção anormal de sódio e água, a modulação de uma activação neurohormonal adversa, atrasar ou reverter alterações miocárdias e a prevenção de tromboembolismo (Fuentes, 2009). Muitos aspectos da terapia para a CMH crónica são controversos e a furosemida é o único fármaco com um efeito claramente benéfico no aumento do tempo de sobrevivência dos gatos com CMH (Kittleson, 2005). Para evitar a retenção de sódio e água e a activação neurohormonal, a administração de furosemida por via oral e de um IECA parece ser eficaz em muitos gatos. A dose de furosemida deve ser a suficiente para resolver edemas pulmonares e derrames pleurais (geralmente 1 a 3 mg/kg, q8h a 24h, PO) e estabelecidas cuidadosamente para cada caso (Kittleson, 2005). Uma vez eliminados os sinais congestivos, a dose deve ser diminuída o máximo possível. Alguns gatos sofrem um episódio agudo de edema pulmonar mas, uma vez estáveis, permanecem compensados durante longos períodos de tempo com doses mínimas de furosemida e alguns podem mesmo prescindir da sua administração. (Kittleson, 2005; Fuentes, 2009). Os donos dos animais devem ser ensinados a controlar a frequência respiratória em casa (Kittleson, 2005).

Em gatos hipotensos, os IECAS devem ser administrados com precaução, na metade ou num quarto da dose. No entanto, alguns toleram a dose inteira a longo-prazo embora sejam mais vulneráveis a piorar a hipotensão e a azotémia. Este grupo de fármacos parece não produzir qualquer efeito adverso em relação à obstrução dinâmica do trato de saída ventricular esquerdo

(Oyama, 2003, citado por Fuentes, 2009) e contrariam a activação do SRAA despoletada pela administração concorrente de furosemida. Neste caso, não existe uma vantagem clara no que diz respeito ao IECA a escolher, quer o enalapril (0.25 a 0.5 mg/kg, q24h, PO), quer o benazepril (0.25 a 0.5 mg/kg, q 24h, PO), como o ramipril (0.5 mg/kg, q24h, PO) têm sido utilizados (Fuentes, 2009).

3.7.2.4 - Insuficiência cardíaca congestiva refractária ou recorrente

A formação de edemas pulmonares ou derrames pleurais recorrentes é difícil de controlar. Os derrames moderados a graves devem, mais uma vez, ser resolvidos periodicamente através de toracocentese e várias estratégias médicas podem ajudar a diminuir a frequência da acumulação de líquido anormal (Ware, 2009). A insuficiência cardíaca refractária ao tratamento com furosemida e um IECA indica um mau prognóstico (Kittleson, 2005). Como alternativas, pode-se maximizar a dose do IECA, aumentar a dose de furosemida, do diltiazem ou do β -bloqueador, ou ainda adicionar outro diurético (Kittleson, 2005). Muitos gatos com ICC toleram entre 0.25 a 0.5 mg/kg de enalapril ou benazepril, duas vezes por dia (Fuentes, 2009). Um diurético tiazídico, como a hidroclorotiazida (1 a 2 mg/kg, q12h a 24h, PO) (Fuentes, 2009), seria o mais eficaz mas também o que mais provavelmente provocaria complicações, tais como desidratação e depleção electrolítica (sódio, potássio, cloro e magnésio) (Kittleson, 2005). Os diuréticos tiazídicos devem ser adicionados na dose mínima e titulados até atingir a dose efectiva com monitorização cuidada da função renal e dos electrolitos (Fuentes, 2009) A espironolactona pode ser administrada com ou sem hidroclorotiazida (Ware, 2009).

Como já foi referido, aconselha-se uma dieta restrita em sal mas palatável, de preferência (Kittleson, 2005).

3.7.2.5 - Prevenção e tratamento do tromboembolismo arterial

Como já foi referido, gatos com todas as formas de cardiomiopatia encontram-se em risco de desenvolver TEA (aórtico), mais ainda em estádios avançados da doença. Tipicamente, estes gatos têm crises agudas de dor, vocalização e paresia dos membros posteriores quando a trifurcação aórtica é atingida (Fuentes, 2009).

Quando um gato se apresenta com TEA, geralmente encontra-se num estado de elevado stress. Uma anestesia é a solução ideal, recorrendo alternativamente ao uso de substâncias ópioides e, nestes casos, a hipotermia é um indicador de mau prognóstico. O butorfanol pode ser administrado na dose 0.1-0.3mg, por via intramuscular ou endovenosa (Strickland, 2007). Pode ser difícil distinguir a dispneia resultante da dor daquela derivada da ICC sem o recurso a radiografia e muitos gatos morrem nas primeiras 24 horas devido a uma hipercalemia súbita.

Ainda existe alguma controvérsia no que diz respeito à relação benefício-risco da terapia trombolítica, muitas vezes optando-se por uma prevenção da extensão do trombo (Fuentes, 2009). A aspirina, heparina não fraccionada (100 a 500 unidades/kg como dose inicial, por via endovenosa), e heparina de baixo peso molecular (mais caro e administrado por via subcutânea) são os fármacos de eleição (Atkins, 2005; Fuentes, 2009). Em relação às heparinas de baixo peso molecular, a enoxaparina e a dalteparina são as mais utilizadas. Embora sendo mais caras, apresentam maior margem de segurança em relação à heparina não fraccionada (Fox, 2007). Os cuidados de suporte são importantes, sendo imperativo resolver os sinais congestivos concorrentes (Fuentes, 2009). Especificamente, as heparinas de baixo peso molecular são utilizadas para fornecer os benefícios dos potenciais efeitos anticoagulantes da warfarina sem a necessidade de monitorização cuidadosa e risco de hemorragias severas (Baty, 2004). Os gatos assintomáticos mas com um aumento do tamanho do AE devem ser tratados com aspirina indefinitivamente. Se a dilatação do AE for severa (> 2.4 cm), se forem observados coágulos ou evidências ecocardiográficas de contraste espontâneo ou se o animal tiver história clínica de TEA sistémico, deve ser administrada heparina de baixo peso molecular na dose 100 unidades/kg, por via subcutânea, uma vez por dia (Atkins, 2005; Fox, 2007; MacDonald, 2010).

No que diz respeito ao tratamento de eleição para a prevenção do TEA, não existe um consenso (Baty, 2004; Fuentes, 2009). A aspirina tem sido utilizada durante muitos anos com relativamente poucos efeitos secundários. O seu nível de eficácia não foi estabelecido e, de acordo com dados retrospectivos, uma dose alta (81 mg/gato, q72h) não parece ser mais eficaz do que uma dose baixa (5mg/gato, q72h). No entanto, uma dose mais baixa acarreta menos efeitos secundários, nomeadamente a nível de úlceras gastrointestinais. Por sua vez, a warfarina encontra-se associada a um alargado leque inaceitável de efeitos secundários e um elevado requerimento de monitorizações. O pimobendan também tem sido descrito como possível fármaco com propriedades antitrombóticas, o que pode ser pertinente para gatos com ICC. Finalmente, o clopidogrel (18.75 mg/gato, q24h, PO) é um fármaco novo e uma nova esperança na eficácia do tratamento antitrombótico (French, 2008; Fuentes, 2009; MacDonald, 2010).

Em demonstrações *in vitro*, verifica-se a inibição das plaquetas felinas e parece ser bem tolerado, embora a ulceração seja ainda uma preocupação potencial. Este fármaco pode ser combinado com a aspirina, embora seja mais seguro utilizar a dose mais baixa desta (5 mg, q3d) e prevenir os donos a controlar o apetite do animal como monitorização dos possíveis efeitos secundários gastrointestinais (Fuentes, 2009).

Nos animais com contraste espontâneo observado na ecocardiografia, deve ser feita uma reavaliação ecocardiográfica após ser iniciado o tratamento anticoagulante, e uma combinação de fármacos poderá ser necessária em casos com contraste espontâneo persistente (MacDonald, 2010).

Tabela 11 – Terapia para Cardiomiopatia Hipertrófica Felina (adaptado de Atkins, 2006)

CMH assintomática / CMHO	CMHO sintomática	CMH sintomática
- Repouso	- Repouso	- Repouso
- Atenolol (controle da frequência cardíaca)	- Atenolol (controle da frequência cardíaca)	- Furosemida, +/- nitroglicerina e oxigênio
- +/- Aspirina (Warfarina, Heparina)	- +/- Aspirina (Warfarina, Heparina)	- Diltiazem ou Diltiazem/ Atenolol
• Baseado no tamanho do AE:	- +/- Enalapril (HVE)	- +/- Aspirina (Warfarina, Heparina) – Baseado no tamanho do AE
- +/- enalapril (HVE)	- Evitar esteróides	- +/- Enalapril (HVE, derrame pleural, não responsivos)
- Evitar esteróides	- Furosemida	- Restrição moderada de sal
- Evitar fluidos excessivos	- Nitroglicerina, Oxigênio	
- Evitar rações com muito sal	- Diltiazem	

AE – átrio esquerdo; HVE – hipertrofia ventricular esquerda

3.8 - Monitorização do paciente

Gatos assintomáticos com CMH devem ser reavaliados em intervalos de 12 meses, enquanto os que apresentam sintomatologia devem idealmente ser sujeitos a reavaliações mais frequentes, até se encontrarem estabilizados por um período de tempo (Atkins, 2009).

3.9 - Prognóstico

O tempo de sobrevivência em gatos com CMH é muito variável (MacDonald, 2010).

Vários factores parecem influenciar o prognóstico, incluindo a velocidade da progressão da doença, a ocorrência de tromboembolismo e/ou arritmias e a resposta à terapêutica médica. Gatos assintomáticos com hipertrofia ligeira a moderada e dilatação atrial frequentemente vivem bem durante vários anos (Ware, 2009), no entanto a doença pode eventualmente progredir para

uma forma mais severa e alguns gatos podem mesmo morrer subitamente (Kittleson, 2005). Por sua vez, gatos com dilatação marcada do AE e hipertrofia mais severa aparentam ter maior risco de desenvolverem ICC, TEA e sofrerem morte súbita (Ware, 2009). Gatos machos, jovens e de raça pura (especialmente Ragdoll) tendem a apresentar maior gravidade da doença e de progressividade rápida (MacDonald, 2010). Um estudo publicado por Rush et al (2002) indicou que o tempo médio de esperança de vida de gatos com CMH que sobreviveram mais de 24 horas após o diagnóstico feito foi 709 dias com uma larga variabilidade (2 – 4418 dias). Em gatos assintomáticos foi de 1129 dias, 654 dias em gatos com IC e apenas 184 dias em gatos com TEA (Chetboul & Biourge, 2009; MacDonald, 2010). Segundo Ware (2009), o tempo médio de esperança de vida em gatos com IC é provavelmente 1 a 2 anos e 2 a 6 meses naqueles com TEA. A importância extrema das complicações devidas à ocorrência de TEA foi demonstrada por vários outros estudos, incluindo um realizado por Smith et al (2003) em 127 gatos, que indica um tempo médio de sobrevivência nestes casos de 117 dias e apenas 77 dias se associado com IC (Chetboul & Biourge, 2009). Em gatos com TEA cardiogénico, indicadores de prognóstico reservado incluem hipotermia, deficiências na função motora, bradicardia, e presença de fósforo sérico (MacDonald, 2008).

O prognóstico revela ser pior em gatos com IC direita e ICC, embora alguns animais vivam bem se os sinais congestivos puderem ser controlados e outros órgãos não tenham sido afectados (Ware, 2009).

Assim como nos humanos, a idade e o tamanho do AE demonstram ser fracos indicadores de prognóstico e de tempo de sobrevivência (MacDonald, 2010).

4 - Marcadores bioquímicos de doença cardiovascular como método de diagnóstico

A insuficiência cardíaca é encarada como sendo uma das causas mais frequentes de morte em cães e gatos e o seu diagnóstico revela-se sempre um desafio, visto que muitas vezes os animais apresentam-se em dificuldades respiratórias tão severas que a realização de exames se torna limitada. Não existe um único exame para o diagnóstico de IC, sendo este feito com base quer nos sinais clínicos como nos resultados de vários testes diagnósticos (Terri, 2008). Os dados da história clínica e do exame físico não são patognomónicos para IC e podem ser compatíveis com doença respiratória ou neoplasia. Para além disso, as radiografias torácicas podem ser difíceis de interpretar devido à enorme variação na conformação torácica e de silhuetas cardíacas nas diferentes raças de cães e gatos ou devido à existência de edemas pulmonares ou derrames pleurais que dificultam a sua correcta visualização e interpretação. Por

sua vez, a ecocardiografia, sendo o exame mais indicado nestes casos, não se encontra actualmente disponível para todos os Médicos Veterinários (Terri, 2008).

O desenvolvimento de um novo teste de diagnóstico ideal deve obedecer a vários critérios, deve fornecer informação clínica relevante e deve ser, comparativamente a outros testes, mais preciso, acessível quer em termos de realização quer a nível financeiro, de procedimento mais rápido, mais conveniente, menos sujeito a erros de interpretação e de realização e, finalmente, apresentar menor risco para o paciente (Boswood, 2007; Terri, 2008). Os biomarcadores cardíacos têm ganho, recentemente, popularidade como testes de despiste não-invasivos para a presença de doença cardíaca ou IC em humanos, cães e gatos (Boswood, 2007; MacDonald, 2010). De facto, desde 1950 que se estudam, desenvolvem e se utilizam, em Medicina Humana, biomarcadores para o diagnóstico de alterações cardíacas (Solter, 2007). Durante a década passada, vários estudos e pesquisas têm sido efectuados para averiguar a utilidade dos biomarcadores circulantes em Medicina Veterinária, quer os indicativos de lesão celular miocárdico quer as proteínas específicas de função cardíaca, para melhorar os métodos de diagnóstico, prognóstico e monitorização ou alteração de terapias em pacientes com alterações cardiovasculares (Oyama, 2007; Schober, 2005; Terri, 2008). O despiste bioquímico de doença cardíaca ou a definição do estado funcional do coração de certas populações de animais domésticos tendo, por base, marcadores proteicos circulantes já disponíveis, tais como troponinas cardíacas, peptídeos natriuréticos ou endotelinas, é uma hipótese possível (Schober, 2005). Estes biomarcadores demonstraram igualmente possível utilidade em diversas situações suspeitas de doença cardíaca tais como, distinção entre causas cardíacas e não-cardíacas de dispneia e tosse (Oyama, 2009; Shober, 2005; Terri, 2008); lesão miocárdica associada a doença cardíaca isquémica; trauma torácico; miocardite; drogas cardiotoxícas (doxorubicina) (Shober, 2005; Terri, 2008); ou ainda no despiste de doença cardíaca assintomática ou minimamente sintomática permitindo uma intervenção terapêutica mais precoce (Oyama, 2009; Terri, 2008). Deste modo, é possível diminuir os índices de morbidade e mortalidade associados a estádios avançados de doença, ao mesmo tempo que se evita tratamentos desnecessários em animais não afectados (Oyama, 2009; Schober, 2005).

Testes bioquímicos também podem ajudar a clarificar o estado de animais com resultados equívocos obtidos com outros exames de diagnóstico, por exemplo, animais com arritmias de origem desconhecida. Por fim, o despiste de doenças como CMH e CMD em populações de determinadas raças poderá ser outra utilidade destes biomarcadores (Oyama, 2009; Shober, 2005), assim como a possibilidade de prever e calcular o risco de ocorrência de problemas adversos (IC, morte súbita por arritmias, entre outros) (Oyama, 2009). Para o efeito, um teste bioquímico deste tipo deve apresentar elevada sensibilidade, ou seja, deve detectar pelo menos

85% do(s) grupo(s) alvo. Deve também apresentar um nível razoável de especificidade. O nível adequado de especificidade é discutível mas assume-se que será razoável se exceder 80-85% (Oyama, 2009). Outro desenvolvimento e progresso importante foi a disponibilidade de testes específicos para Medicina Veterinária, em forma de kit comercial, para a avaliação da função cardíaca. Pretende-se demonstrar que estes testes poderão apresentar precisão diagnóstica em simultâneo com baixos custos financeiros e oferecendo uma alternativa menos invasiva e relativamente simples, comparando com outros exames de diagnóstico (Solter, 2007).

4.1 - Definição de biomarcador

De acordo com o National Institutes of Health, uma agência governamental do departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos da América, “um biomarcador é um parâmetro objectivamente medido e avaliado como um indicador de um processo biológico normal, processos patológicos, ou resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica” (Ettinger & Prosek, 2010, p.1187, tradução livre). Segundo Oyama e Sisson (2004), para além disso, podem ainda fornecer informação considerando a exposição da doença ou a extensão da lesão e/ou o prognóstico (citado por Yonezawa, Silveira, Machado & Kohayagawa, 2009).

O plasma sanguíneo representa um vasto reservatório de marcadores bioquímicos derivados de todos os tecidos do organismo, incluindo o coração (Sisson, 2004).

Marrow e de Lemos (2007) estabeleceram três critérios que um biomarcador deve possuir para ser clinicamente útil. Primeiramente, medições precisas e repetidas devem ser possíveis para o clínico, a um preço razoável e num curto período de tempo; de seguida, o biomarcador deve fornecer informação não obtida até ao momento através de outros testes de diagnóstico e, por fim, ajudar a tomar ou modificar a decisão terapêutica para o caso presente (Ettinger & Prosek, 2010). Do mesmo modo, devem ter alta sensibilidade, sendo detectados precocemente mesmo em baixa quantidade; alta especificidade, não sendo detectados em outros órgãos e tecidos e ainda, apresentar boa janela diagnóstica, ou seja, aumentar precocemente e o seu retorno a níveis basais ser mais lento (Shinde et al., 2004; Ladenson, 2007, citado por Yonezawa et al., 2009). Embora sejam conhecidos mais de 40 biomarcadores cardíacos, nem todos obedecem a estes critérios e muito poucos preenchem completamente os requisitos ideais estabelecidos (Ettinger & Prosek, 2010).

4.2 - Classificação dos biomarcadores cardíacos

O coração é mais do que um simples órgão muscular que funciona bombeando sangue para todo o organismo. De facto, é também um órgão endócrino que liberta um conjunto de peptídeos com propriedades natriuréticas e diuréticas. Estas “neurohormonas” são produzidas

em resposta a stress ou doença e podem ser encontrados em circulação utilizando ensaios específicos para a espécie. Adicionalmente à produção destas neurohormonas, o coração lesado liberta também substâncias ou marcadores associados com a disrupção de filamentos musculares e membranas celulares danificadas (Oyama, 2007). Em Medicina Humana, os biomarcadores cardíacos encontram-se divididos em categorias relacionadas com determinadas condições clínicas: 1) lesão ou necrose do miocárdio; 2) função miocárdica; 3) homeostase de lipoproteínas séricas (HDL, LDL); e 4) inflamação do sistema cardiovascular. No entanto, em Medicina Veterinária, estes dois últimos tipos de biomarcadores não são específicos para indicar doença miocárdica (Solter, 2007).

Assim, em Medicina Veterinária os biomarcadores cardíacos dividem-se essencialmente em dois grupos, os que indicam morte das células miocárdias ou os biomarcadores de lesão, e aqueles que são libertados de elementos presentes no coração ou sistema cardiovascular quando sujeitos a qualquer tipo de stress patofisiológico, levando a insuficiência e disfunção. Estes últimos são normalmente marcadores neurohumorais ou marcadores inflamatórios (Boswood, 2007).

Como exemplos de biomarcadores cardíacos de lesão temos as troponinas cardíacas I e T (cTnI/T), a mioglobina, a creatinoquinase MB (CK-MB) e o lactato desidrogenase (LDH) (Terri, 2008), sendo aqueles que são mais relevantes as troponinas cardíacas (Boswood, 2007). Por sua vez, os biomarcadores indicadores de insuficiência do miocárdio são os peptídeos natriuréticos atriais (ANP), os peptídeos natriuréticos cerebrais ou tipo-B (BNP) e o NT-proBNP, as endotelinas, adrenomedulina e o factor de necrose tumoral-alpha (TNF- α) (Terri, 2008), sendo os mais importantes os peptídeos natriuréticos tipo-B (Boswood, 2007). Por serem os biomarcadores cardíacos mais relevantes e os que mais têm sido sujeitos a estudos, apenas serão descritos detalhadamente os peptídeos natriuréticos, na categoria dos marcadores cardíacos funcionais ou indicadores de stress miocárdico.

4.3 - Biomarcadores cardíacos de lesão

4.3.1 - Lactato desidrogenase (LDH)

O lactato desidrogenase é uma enzima tetramérica com subunidades M (músculo) e H (coração), responsável pela interconversão de piruvato e lactato na fase final da glicólise. Estas duas subunidades são codificadas por genes diferentes e dão origem a cinco isoenzimas que fornecem LDH com um elemento específico de cada tecido (Shober, 2005). Os primeiros biomarcadores sanguíneos de lesão e doença cardíaca utilizados na Medicina Humana eram avaliados em ensaios baseados na actividade de enzimas miocárdias, entre elas o LDH. A sua

utilização tinha maioritariamente como objectivo o despiste de necrose isquémica do miocárdio proveniente de enfarte agudo do miocárdio. Estes testes de primeira geração apresentavam uma falha na especificidade pois a enzima não se encontra apenas no tecido cardíaco, mas também no músculo esquelético e outros tecidos (Solter, 2007), entre eles eritrócitos, cérebro, rins, pâncreas e estômago (Shober, 2005). Para além disso, também falhavam em termos de sensibilidade apresentando valores basais relativamente altos, o que tornava a interpretação de pequenos aumentos séricos da actividade da enzima difícil. A eficácia destes testes ainda era mais fraca para o despiste de doenças não isquémicas (Solter, 2007). Os valores de referência deste marcador, em cães e gatos, encontra-se publicado, no entanto, por existirem outros marcadores de lesão celular miocárdica mais específicos, esta análise não é mais recomendada para o diagnóstico de alterações miocárdicas em cães e gatos (Shober, 2005).

4.3.2 - Mioglobina (Mb)

A mioglobina é uma hemoproteína de baixo peso molecular abundante no músculo esquelético e cardíaco e encontra-se predominantemente no citoplasma celular. Em Medicina Humana, este biomarcador despertou interesse no diagnóstico precoce de enfarte agudo do miocárdio, devido à sua elevada sensibilidade e rápida libertação após lesão miocárdica. Porém, a sua avaliação clínica demonstra ser menos útil em animais pois a sua especificidade cardíaca é baixa, o clearance após lesão é relativamente rápido e, para além disso, a incidência de doença isquémica cardíaca em cães e gatos é baixa (Shober, 2005).

4.3.3 - Creatinoquinase (CK)

A creatinoquinase ou creatinofosfoquinase (CK) é um dos mais conhecidos marcadores de lesão utilizado para identificar lesão miocárdica (Sisson, 2004). Consiste numa enzima dimérica constituída por duas subunidades, M (músculo) e B (cérebro), imunologicamente distintas e codificadas por genes diferentes (Shober, 2005; Yonezawa et al., 2009). A CK catalisa a transferência de um fosfato de elevada energia, da adenosina trifosfato (ATP) para a creatina, formando creatina fosfato (Shober, 2005). Formam-se três isoenzimas, sendo elas a CK-BB (ou CK-1), predominante no cérebro e encontrada também no sistema digestivo; a CK-MB (ou CK-2), localizada no coração, rins, intestinos e pulmões; e a CK-MM, encontrada no músculo esquelético estriado (Aktas et al., 1993, citado por Yonewaza et al., 2009; Sisson, 2004), sendo cada subunidade de CK regulada por um gene diferente (Shober, 2005). O CK-MB é funcionalmente livre e dissolvida no citoplasma celular. Encontra-se maioritariamente nas células miocárdicas numa concentração que varia de 1% a 42% da actividade total da CK cardíaca. Existe uma diferença significativa na concentração de CK-MB entre um miocárdio

normal e um com patologia, dependendo do estado da doença, da idade do paciente, do stress miocárdico crónico e da severidade e duração da isquémia (Shober, 2005).

A utilização clínica da CK para detectar lesão miocárdica requer a medição da actividade da enzima, geralmente medida por espectrofotometria, e quantificação da isoenzima CK-2, quer por electroforese ou métodos imunológicos (Sisson, 2004), que requerem anticorpos monoclonais específicos para a espécie. As isoenzimas podem ainda ser separadas através de cromatografia de troca iónica (Yonewaza et al., 2009). A determinação da CK pode ser feita no plasma sanguíneo ou no soro heparinizado. No entanto, é necessário ter cuidado com a possibilidade de falsos aumentos devido a hemólise ou hiperbilirrubinémia (Yonewaza et al., 2009). Devido ao facto de se encontrar em vários tecidos, a CK-MB circulante não é 100% específica para a doença cardíaca. Para além disso, a imunoreactividade da CK-MB não se encontra conservada entre as diferentes espécies e imunoenaios comerciais específicos para a espécie não se encontram disponíveis para cães e gatos (Shober, 2005).

O aumento da actividade sérica desta isoenzima foi relatado em cães com comprometimento do miocárdio secundário a doenças como parvovirose, dirofilariose, endocardite e cardiomiopatia hipertrófica. Em casos de trauma, a sua elevação pode ser dúbia pois tanto pode ter ocorrido libertação a partir do miocárdio como do músculo esquelético, em caso de lesão muscular concomitante, revelando assim a sua baixa especificidade (Yonewaza et al., 2009).

A CK-MB é libertada precocemente após lesão aguda do miocárdio, é inactivada pela proteólise na linfa e é rapidamente eliminada pelo sistema reticulo-endotelial (Shober, 2005). Por estas razões limitantes, este marcador não apresenta os critérios necessários para um bom biomarcador diagnóstico de lesão celular miocárdica (Yonewaza et al., 2009).

4.3.4 - Troponinas Cardíacas

As troponinas cardíacas são componentes proteicas do complexo troponina-tropomiosina e são libertadas para o espaço vascular a partir de miócitos cardíacos isquémicos ou necróticos (Boswood, 2007; Oyama, 2007), sendo, por isso, consideradas marcadores altamente específicos de lesão celular (Terri, 2008; Yonewaza et al., 2009). A análise da estrutura das troponinas cardíacas revelou uma grande semelhança entre as diferentes espécies (O'Brien et al., 1997, citado por Yonewaza et al., 2009). Em Medicina Humana, a medição das troponinas cardíacas é o teste de eleição para a detecção de enfarte do miocárdio (Ettinger & Prosek, 2010; Solter, 2007; Shober, 2005; Oyama, 2007), devido à sua excelente sensibilidade e especificidade (Boswood, 2007), sendo também útil para o diagnóstico de outras causas de lesão miocárdica como trauma, miocardite, IC avançada, sépsis, quimioterapia com altas doses de doxorubicina (Terri, 2008), CMH, CMD, arritmias e hipertensão sistémica (Oyama, 2009).

Porém, e embora os enfartes cardíacos sejam relativamente raros nos animais de companhia, outras doenças cardíacas comuns, como a degeneração da válvula mitral, estenose subaórtica e cardiomiopatias, incluindo a CMH felina, também danificam o músculo cardíaco, produzindo uma elevada concentração de troponinas cardíacas (Oyama, 2007; Terri, 2008), mostrando grande utilidade no seu diagnóstico e na determinação do prognóstico em animais (Ettinger & Prosek, 2010). Outras patologias que causam lesão cardíaca secundária também foram associadas a aumentos de concentração sanguínea de troponinas, tais como dilatação e vólvulo gástrico, babesiose e piómetra (Ettinger & Prosek, 2010; Yonewaza et al., 2009).

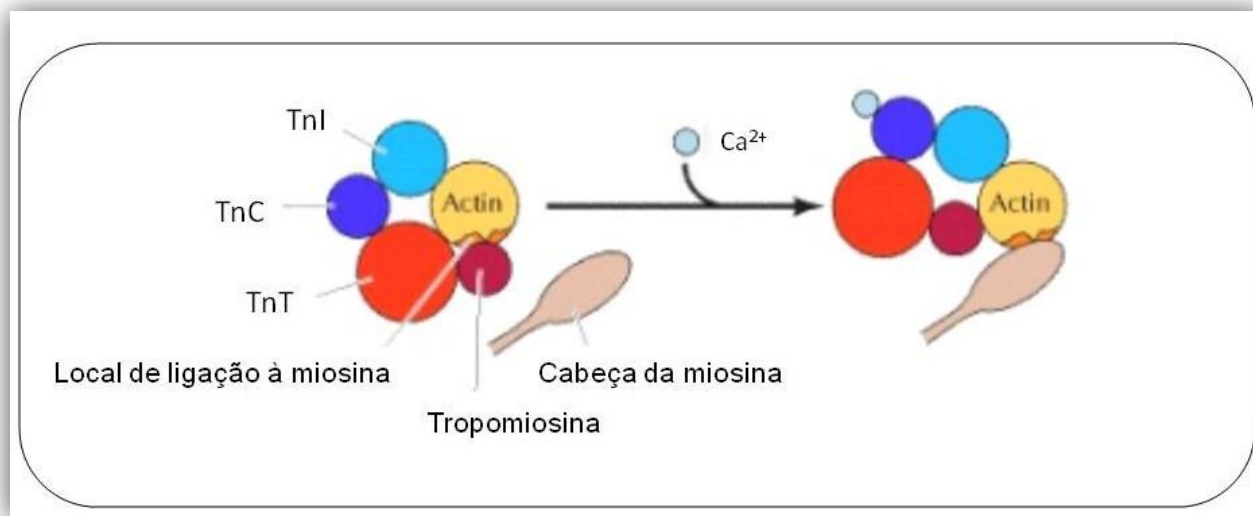
O complexo proteico formado pelas troponinas é parte integrante da unidade contráctil muscular encontrado no interior dos sarcómeros dos músculos estriados (Oyama, 2007; Solter, 2007; Yonewaza et al. 2009). Esta unidade, o chamado complexo troponina-tropomiosina, regula o conjunto contracção-relaxamento muscular (Ettinger & Prosek, 2010), intervindo na interacção, mediada por cálcio, entre a actina e a miosina, e é composto pela tropomiosina e pelas três subunidades de troponinas: C (TnC), I (TnI) e T (TnT) (Boswood, 2007; Oyama, 2009; Terri, 2008; Yonewaza et al., 2009), que existem em diferentes isoformas presentes quer no músculo esquelético como no cardíaco (Shober, 2005).

A TnC é a subunidade que se liga ao cálcio e a TnT, considerada a subunidade estrutural, liga o complexo troponina à tropomiosina. Por sua vez, a TnI é a subunidade inibitória uma vez que, quando ligada à actina, age conjuntamente com a tropomiosina, criando-se um obstáculo espacial até o cálcio intracelular se ligar à TnC, o que impede a interacção entre a actina e a miosina (Ettinger & Prosek, 2010; Yonewaza et al., 2009).

Durante a despolarização do sarcolema, liberta-se cálcio no citoplasma e a TnC remove a inibição imposta pela TnI. Como resultado, a tropomiosina desloca-se, o obstáculo espacial desfaz-se e ocorre liberação da inibição da actina-miosina-ATPase, o que vai permitir a hidrólise do ATP e subsequente contracção muscular. Por sua vez, o relaxamento muscular ocorre quando o cálcio é transferido de volta para o interior do retículo sarcoplasmático, dado que o complexo volta à sua conformação inicial e há nova inibição da acção da ATPase (Yonewaza et al., 2009).

A TnI geralmente encontra-se ligada ao filamento de actina através da TnT mas, em resposta a uma lesão do sarcómero, a ligação é quebrada e liberta-se para o citoplasma e espaço extracelular (Ettinger & Prosek, 2010).

Figura 13 – Complexo regulador de contracção muscular (adaptado de <http://idexx.na3.acrobat.com/p95614828/>)

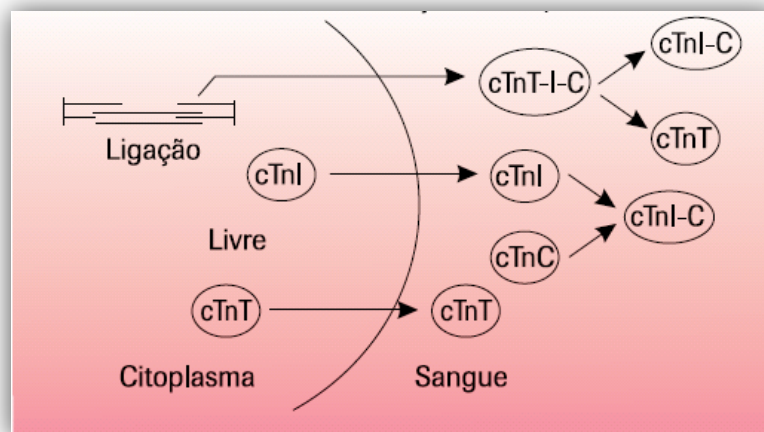


Como já foi referido, ambos os músculos esquelético e cardíaco utilizam o complexo de troponinas para regular a sua contracção, mas as isoformas cardíacas e esqueléticas são antigenicamente distintas entre si (Ettinger & Prosek, 2010). A TnC é idêntica nos dois tipos de músculo (Yonewaza et al., 2009). No entanto, a isoforma cardíaca da TnI não é expressada no músculo esquelético ou qualquer outro tecido (Ettinger & Prosek, 2010) e esta, em conjunto com a TnT demonstram um elevado grau de especificidade para o músculo cardíaco que é altamente preservada entre humanos, cães e gatos. Assim, os ensaios desenvolvidos para a Medicina Humana podem perfeitamente ser utilizados e válidos em cães e gatos (Solter, 2007; Terri, 2008). Os genes que codificam estas duas troponinas são diferentes (Solter, 2007), além de apresentarem sequências de aminoácidos distintas, o que permitiu que anticorpos monoclonais específicos pudessem ser desenvolvidos (Godoy et al., 1998, citado por Yonewaza et al., 2009). Ainda assim, a TnT não é totalmente cardio-específica, podendo a sua concentração sanguínea aumentar na ausência de lesão do miocárdio, em casos de polimiosite, rabdomiólise, doença muscular crónica e insuficiência renal (Yonewaza et al., 2009).

Estão descritos dois mecanismos de libertação da TnI. A grande maioria da TnI é libertada e a sua concentração na circulação é o resultado de diversos factores entre os quais a sua degradação por proteases séricas e a eliminação em órgãos de elevado metabolismo (fígado, rim e sistema retículo-endotelial) (Ettinger & Prosek, 2010). O rompimento das proteínas contrácteis intracelulares ocorre devido à isquémia e a TnI pode ser encontrada em três formas diferentes: livre, sob a forma de complexo TnI-TnC ou ainda complexo TnT-TnI-TnC, encontrando-se maioritariamente circulando na forma de complexo (Oyama & Solter, 2004,

citado por Yonezawa et al., 2009; Wu & Feng, 2007) (Figura 13). O outro mecanismo é explicado por um aumento na permeabilidade da membrana dos miócitos cardíacos, provavelmente ocasionado pela hipóxia (Yonewaza et al., 2009).

Figura 14 – Processo de liberação das troponinas no sangue, após lesão dos miócitos (Wu & Feng, 2007)



A principal vantagem das troponinas cardíacas em relação aos outros marcadores de lesão mais tradicionais, como o lactato desidrogenase e a CK, é o facto de serem mais específicos para a lesão do músculo cardíaco do que a do músculo esquelético. O aumento no valor deste marcador parece ser directamente proporcional à extensão da lesão do miocárdio e as concentrações de troponinas cardíacas circulantes permanecem detectáveis por um período de tempo mais longo (Häggström, 2006; Oyama, 2009; Terri, 2008; Yonewaza et al., 2009). Além disso, valores elevados destes marcadores também se encontram relacionados com um pior prognóstico (Oyama, 2007) e menor tempo de sobrevivência (Ettinger & Prosek, 2010).

Outra possível indicação para a análise das troponinas cardíacas, para além da previsão do risco de desenvolver patologia cardíaca, diagnóstico e estabelecimento de um prognóstico, é a monitorização do sucesso terapêutico (Ettinger & Prosek, 2010), no entanto pouco se sabe sobre o seu uso como guia para a terapêutica médica. Segundo Oyama (2007), mais estudos devem ser efectuados para determinar se os níveis de troponinas se alteram após tratamento para IC, e se afirmativo, como estes testes podem ajudar na monitorização da terapia individual de cada paciente.

Enquanto a TnI pode ser capaz de detectar doenças associadas a disfunções cardíacas primárias e necrose miocárdica de baixo nível, comparações singulares com outros biomarcadores cardíacos demonstram que as troponinas têm menor precisão diagnóstica do que os peptídeos natriuréticos (Boswood, 2009; Solter, 2007). Além disso, como as troponinas

se encontram elevadas tanto com causas cardíacas como com causas não-cardíacas (Tabela 12), tornam-se menos úteis em cães e gatos relativamente aos humanos (Ettinger & Prosek, 2010). No entanto, segundo Häggström (2006), a TnI parece conseguir distinguir gatos com CMH e IC daqueles com CMH mas sem ICC. Outro estudo elaborado por Connolly, Brodbelt, Copeland, Collins & Fuentes (2009) avaliou a precisão diagnóstica da concentração da TnI circulante em distinguir gatos dispneicos cardiogénicos dos dispneicos com causas não-cardíacas. Embora os resultados tenham demonstrado uma diferença significativa nas concentrações séricas médias da TnI circulante, a sobreposição considerável dos valores de concentração de TnI entre os dois grupos de gatos retirou bastante capacidade discriminatória deste teste. Como tal, o mesmo não deve ser efectuado isoladamente mas em conjunto com outros testes diagnósticos, tais como ecocardiografia e radiografia. Deste modo, a sua principal utilidade clínica em Medicina Veterinária será monitorizar a gravidade da lesão cardíaca resultante de traumas ou infecções, estratificação do risco e a resposta à terapia instituída (Boswood, 2009; Solter, 2007). Boswood (2007) acrescenta que a maior utilidade clínica deste marcador cardíaco é a sua medição em caso de suspeita de enfarte ou miocardite, ambas situações bastante raras em Medicina Veterinária. Nestes casos, elevações dramáticas da concentração de troponinas são observadas, comparando com aquelas verificadas na maioria dos animais com cardiomiopatias ou doenças cardíacas valvulares.

Tabela 12 – Várias causas para a elevação de Troponinas Cardíacas circulantes em cães e gatos (Ettinger & Prosek, 2010)

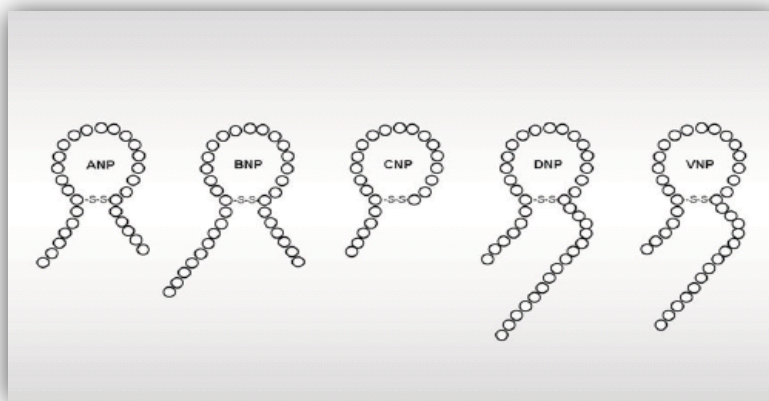
Causas Não-Cardíacas	Causas Cardíacas
Trauma torácico	CAVD (cães da raça Boxer)
Tromboembolismo	Enfarte do miocárdio
Dilatação e volvo gástrico	Cardiotoxicidade induzida por doxorubicina
Piómtra	Miocardite
Sépsis	ICC
Doença pulmonar	Estenose subaórtica
Hipóxia	CMH e CMD
Dispneia não-cardiogénica	Endocardiose
Babesiose	Efusão pericárdica
Insuficiência Renal	
Neoplasias (Linfossarcoma, massa esplénica)	
Hipertermia	
Epilepsia	

4.4 - Biomarcadores cardíacos funcionais ou indicadores de stress miocárdico

4.4.1 - Peptídeos Natriuréticos

Os peptídeos natriuréticos são um grupo de hormonas que pertencem a uma única família, de estrutura semelhante, mas geneticamente distintas entre si e que possuem porções carboxi e amino-terminais variáveis (Shober, 2005). Desta família fazem parte o peptídeo natriurético atrial (ANP) e o seu homólogo renal urodilatina, o peptídeo natriurético cerebral ou tipo-B (BNP), o peptídeo natriurético tipo-C (CNP) em 4 isoformas diferentes, o peptídeo natriurético dendoapsis (DNP) e, por fim, o peptídeo natriurético ventricular (VNP), que provavelmente só é expressado em peixes. Todos os peptídeos natriuréticos são sintetizados como pré-hormonas e possuem uma estrutura anelar com 17 aminoácidos encerrada por uma ponte dissulfito entre dois resíduos de cisteína; um fragmento amino-terminal e, à excepção das isoformas do CNP, um fragmento carboxi-terminal (Figura 15). (Ettinger & Prosek, 2010; Kimmenade & Januzzi Jr., 2009).

Figura 15 – Representação da estrutura dos diferentes peptídeos natriuréticos (Kimmenade & Januzzi Jr., 2009)



ANP, peptídeo natriurético atrial; BNP, peptídeo natriurético tipo-B; CNP, peptídeo natriurético tipo-C; DNP, peptídeo natriurético dendoapsis; VNP, peptídeo natriurético ventricular.

Os peptídeos natriuréticos ANP, BNP e VNP são sintetizados pelos cardiomiócitos e libertados para a circulação como resultado de um estiramento das paredes atriais e ventriculares (Boswood et al., 2008; Connolly et al., 2008; Kimmenade & Januzzi Jr., 2009). O CNP é maioritariamente expresso no tecido cerebral e no endotélio, possui funções parácrinas (Solter, 2007) com efeitos vasodilatadores e antiproliferativos locais (Shober, 2005) e, em animais saudáveis, os seus níveis circulantes plasmáticos são muito menores em relação aos outros peptídeos natriuréticos (Sisson, 2004, citado por Yonewaza et al., 2009), não sendo

considerado como marcador de função miocárdica. Em relação ao DNP, este peptídeo, até ao momento, só foi encontrado no veneno da cobra Green Mamba (Kimmenade & Januzzi Jr., 2009; Solter, 2007). De facto, as pesquisas com maior ênfase no que diz respeito ao recurso a biomarcadores cardíacos dirigem-se apenas à utilidade clínica do ANP e BNP (Solter, 2007).

Estas hormonas têm como função regular a homeostase de água e sódio além de controlar a pressão sanguínea (Connolly et al., 2008; MacLean et al., 2006; Shober, 2005; Solter, 2007). Também antagonizam o SRAA, induzem broncodilatação, inibem a proliferação celular do músculo liso (Ettinger & Prosek, 2010), são anti-mitogénicos e possuem efeitos lusitrópicos no coração (Oyama 2009; Pernas, 2009). Para além disso, o aumento da sua concentração circulante ocorre em associação a expansão do volume vascular e baixa eliminação renal e a sua produção também é estimulada em episódios de hipóxia ou taquicardia (Ware, 2009a). As suas acções são mediadas por um conjunto de receptores específicos, receptores tipo-A (NPR-A), e as variações dos efeitos dos diferentes peptídeos natriuréticos depende das diferenças no local de expressão e produção (Kimmenade & Januzzi Jr., 2009).

Como biomarcadores, os peptídeos natriuréticos são importantes indicadores de hipertrofia ventricular e ICC (Maack, 2006, citado por Yonewaza et al., 2009). Estudos indicam que possuem um potencial valor clínico no auxílio ao diagnóstico e estabelecimento de um prognóstico, além de serem uma útil ferramenta no manejo terapêutico em diversas condições clínicas associadas a expansão volumétrica de fluidos, como por exemplo a ICC (Shober, 2005; Ware, 2009a). Devem ser utilizados como marcadores funcionais de doença cardíaca, ao invés de uma patologia específica (Ware, 2009a).

Limitações para a utilização clínica destes biomarcadores incluem questões de standardização entre diferentes testes comerciais e metodologias e uma inconsistência no que diz respeito ao estabelecimento de valores de referência universais (Ware, 2009a).

4.4.1.1 - Peptídeo natriurético atrial (ANP) e peptídeo natriurético tipo-B (BNP)

4.4.1.1.2 - Estrutura

Nos cães e gatos, os peptídeos natriuréticos produzidos pelo coração são o ANP e o BNP.

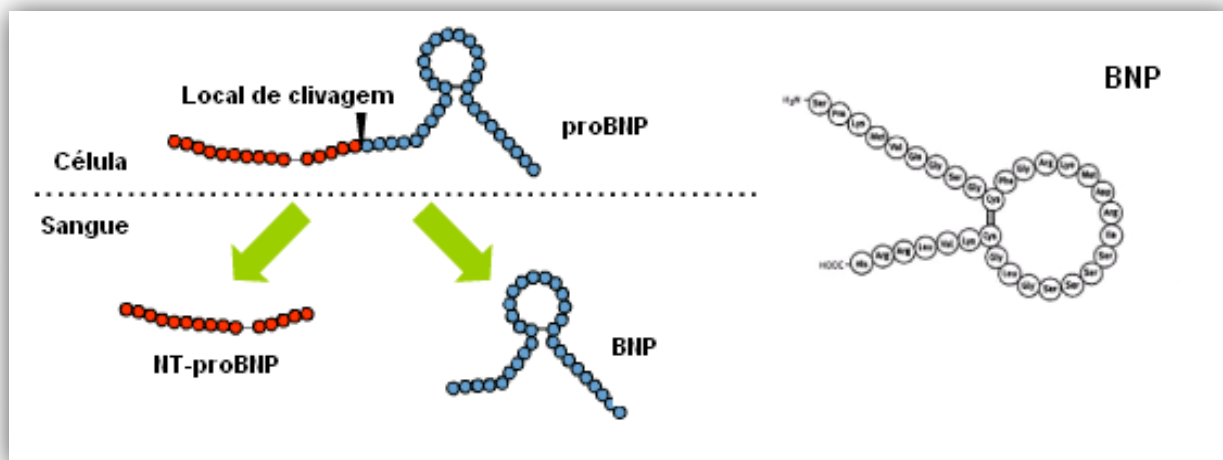
O ANP, um péptido com 28 aminoácidos, é principalmente produzido nos átrios após um aumento de tensão nas paredes atriais (Kimmenade & Januzzi Jr., 2009; Oyama, 2009; Pernas, 2009), precedido por um aumento do volume ou pressão intravasculares. O estiramento da parede atrial geralmente acontece com o deterioramento da função cardíaca, com aumento da pressão do AE e quando a IC se torna iminente (Oyama, 2009). No entanto, também pode ser

expresso no tecido ventricular fetal ou no miocárdio ventricular de um coração afectado por doença (Ettinger & Prosek, 2010), principalmente com hipertrofia ventricular ou isquémia miocárdica (Kimmenade & Januzzi Jr., 2009; Shober, 2005). Após a secreção a partir dos grânulos de armazenamento atriais devido a um estímulo adequado, a pré-hormona proANP, com 126 aminoácidos, é clivada por meio de uma protease em dois fragmentos: a forma biologicamente activa ANP carboxi-terminal, com 28 aminoácidos, e a forma inactiva amino-terminal (NT-proANP), com 98 aminoácidos, sendo ambos os peptídeos liberados para a circulação em quantidades equimolares (Connolly et al., 2008). A urodilatina, homólogo renal do ANP, é produzida no túbulo renais distais, secretada na urina (Shober, 2005) e apenas possui funções locais na regulação de água e sódio, nos rins (Ettinger & Prosek, 2010; Kimmenade & Januzzi Jr., 2009). A sequência de aminoácidos do ANP tem sido extremamente conservada entre as espécies de mamíferos (Shober, 2005; Yonewaza et al., 2009), aliás o ANP canino e humano possuem uma estrutura muito semelhante (Shober, 2005). Segundo Boswood et al. (2008), o proANP canino partilha cerca de 87% de homologia com o proANP humano. Por sua vez, os felinos partilham cerca de 92% (Solter, 2007). Deste modo, seria possível utilizar os testes disponíveis em Medicina Humana, dependendo das sequências do peptídeo utilizado na preparação dos anticorpos anti-peptídeos (Boswood et al., 2008).

Em condições normais, o BNP é produzido principalmente nos átrios cardíacos, e muito pouco sintetizado pelos ventrículos. Em caso de patologia cardíaca com pressões crónicas, sobrecarga ventricular ou hipertrofia ventricular, os miócitos dos ventrículos tornam-se os principais produtores deste peptídeo (Ettinger & Prosek, 2010; Gremmler et al., 2003; Oyama, 2006; Shober, 2005), em resposta ao aumento de stress da parede ventricular (Pernas, 2009). O BNP é um peptídeo com 32 aminoácidos e, à semelhança do que acontece com o ANP, a forma biologicamente activa é aquela que possui o fragmento carboxi-terminal da pré-hormona proBNP e a forma inactiva é a amino-terminal (NT-proBNP), após este ser clivado nestas duas partes por enzimas proteolíticas (Ettinger & Prosek, 2010) (Figura 16).

Em contraste com o ANP, existe uma maior variabilidade no que diz respeito ao comprimento e à estrutura do BNP entre as espécies, apresentando por isso uma considerável especificidade para a espécie (Shober, 2005; Yonewaza et al., 2009). A molécula precursora do proBNP canino apenas partilha cerca de 45% de homologia com a humana (Liu et al., citado por Boswood et al., 2008) e a felina cerca de 47% (Solter, 2007).

Figura 16 – Representação esquemática da clivagem do proBNP em NT-proBNP e BNP e estrutura básica do BNP (adaptado de <http://idexx.na3.acrobat.com/p95614828/>)

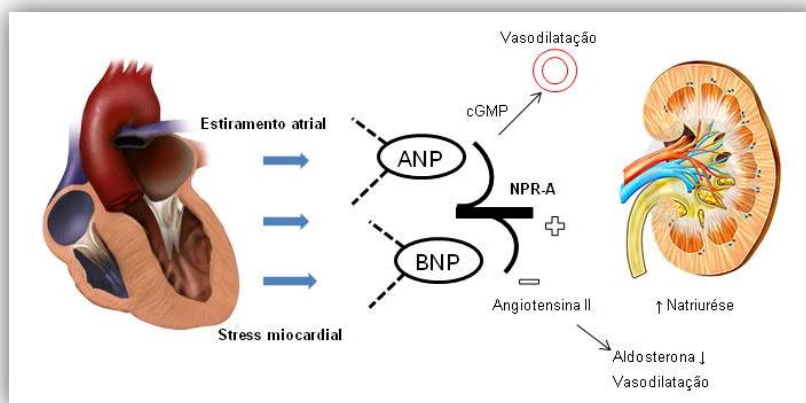


4.4.1.1.3 - Acções fisiológicas

Com o desenrolar da doença cardíaca, ocorre uma sobrestimulação crónica do SRAA, dando origem a cardiomegália, sobrecarga sanguínea e ICC. Os peptídeos natriuréticos vão contrariar esta actividade ao estimular a natriurese, a diurese e o fluxo sanguíneo renal, através do aumento da taxa de filtração glomerular e da inibição do transporte de sódio no ducto colector medular (Ettinger & Prosek, 2010; Kimmenade & Januzzi Jr., 2009; Yonewaza et al., 2009).

O NPR-A, vastamente distribuído e encontrado nos pulmões, coração, rins, adrenais, sistema vascular e sistema nervoso central (Ettinger & Prosek, 2010), ainda regula a vasodilatação de arteríolas, diminuindo a resistência vascular sistémica e pulmonar e inibindo a liberação directa de renina e aldosterona pelos rins e pelo córtex da glândula adrenal, respectivamente, ao mesmo tempo que a acção dos peptídeos melhora a função diastólica cardíaca (Reynolds & Oyama, 2008; Yonewaza et al., 2009).

Figura 17 – Representação gráfica dos efeitos hemodinâmicos dos peptídeos natriuréticos atrial (ANP) e tipo-B (BNP) através do receptor de peptídeos natriuréticos tipo-A (NPR-A) (adaptado de Ettinger & Prosek, 2010)



Através de um segundo mensageiro, o cGMP (3',5'-Monofosfato de Guanosina Cíclica), modulam o crescimento celular e possuem um efeito lusitrópico cardíaco (Pernas, 2009). O ANP ainda tem a capacidade de reduzir o débito cardíaco ao redistribuir o volume plasmático pelo espaço extravascular (Shober, 2005; Yonewaza et al, 2009), uma vez que melhora e promove a permeabilidade vascular. Existem ainda outros dois receptores de peptídeos natriuréticos, o tipo-B (NPR-B), que apesar de responder ao ANP e BNP, liga-se preferencialmente ao CNP, e o tipo-C (NPR-C), que actua mais como um receptor de eliminação (Ettinger & Prosek, 2010). Deste modo, as principais acções fisiológicas dos peptídeos natriuréticos têm como objectivo proteger o sistema cardiovascular de uma sobrecarga de fluidos (Shober, 2005). No entanto, e embora a produção de BNP seja regulada em situações de sobrecarga, as propriedades diuréticas e natriuréticas em concentrações (pato) fisiológicas ainda não são suficientes para restabelecer a euvolemia. De qualquer forma, por a concentração se encontrar elevada em casos de hipervolemia, o BNP e o NT-proBNP demonstraram ser potenciais biomarcadores para o diagnóstico e prognóstico de doença cardíaca (Kimmenade & Januzzi Jr., 2009).

4.4.1.1.4 - Liberação, metabolismo e eliminação

A secreção de ANP é controlada pela liberação imediata a partir de grânulos atriais de armazenamento previamente sintetizados, proporcionalmente directa ao estiramento atrial, sendo apenas uma pequena parte derivada de uma síntese de novo. Um segundo estímulo para a liberação da hormona é um aumento na frequência cardíaca. A concentração plasmática

de ANP pode sofrer mudanças rápidas em resposta a alterações agudas na postura, sobrecarga de volume ou ocorrência de taquicardia (Shober, 2005).

Por sua vez, a liberação de BNP é significativamente pronunciada após um aumento da produção do ácido ribonucléico mensageiro (mRNA), ou seja, a sua síntese é controlada ao nível da transcrição (Shober, 2005). Em humanos, cães e gatos saudáveis, os níveis de BNP circulantes são provavelmente oriundos de pequenos grânulos de armazenamento atriais. Aumentos constantes destes valores, em caso de patologia como ICC, provocam uma troca do local de produção da hormona, dos átrios para os ventrículos (Connolly et al., 2008). Em contraste com o ANP, para aumentarem os níveis plasmáticos desta hormona, é necessário um estímulo maior a longo prazo, o que torna os níveis sanguíneos menos sujeitos a flutuações derivadas de pequenos estímulos externos (Shober, 2005).

A eliminação dos peptídeos natriuréticos BNP e ANP ocorre principalmente por duas vias: 1) através NPR-C que se liga aos mesmos seguido de uma endocitose e subsequente degradação lisossomal; e 2) degradação através da enzima endopeptidase neutra 24.11, que cliva o peptídeo em vários fragmentos inactivos (Ettinger & Prosek, 2010; Shober, 2005). Uma pequena quantidade de peptídeos é eliminada pelos rins e outras enzimas degradativas não-específicas. O fígado, os pulmões e, especialmente, os rins são os maiores locais de eliminação destas hormonas (Shober, 2005).

Em humanos, o tempo de semi-vida plasmático do ANP e BNP é, aproximadamente, 1 a 3 minutos e 20 a 22 minutos, respectivamente (Boswood et al., 2008; Shober, 2005). Segundo Ettinger & Prosek (2010), o tempo de semi-vida do BNP activo, em humanos, é de cerca de 12.1 minutos e, em cães, apenas 90 segundos. Por outro lado, o tempo de semi-vida dos fragmentos N-terminais de ambos é de 60 a 120 minutos, em humanos (Shober, 2005), nunca tendo sido estudado em cães (Boswood et al., 2008). No entanto, suspeita-se que é mais longo visto que os fragmentos N-terminais do proANP e proBNP são removidos mais lentamente da circulação, em comparação com os fragmentos C-terminais (Ettinger e Prosek, 2010; Reynolds & Oyama, 2008; Ware, 2009a; Yonewaza et al., 2009), tornando-se por isso mais estáveis e mais fáceis de analisar, tecnicamente (Solter, 2007). Isto acontece porque a sua eliminação encontra-se mais dependente de órgãos com elevado nível de fluxo sanguíneo e não de degradação enzimática através de endopeptidases neutras (NEP) (Ettinger e Prosek, 2010).

4.4.1.1.5 - Análise, armazenamento e intervalos de referência

Actualmente, nenhum método é tido como preferido para a medição dos peptídeos natriuréticos em humanos e animais pois a determinação, através de diferentes imunoensaios, é afectada por diversos problemas analíticos tendo em conta falhas de sensibilidade, especificidade e

precisão. Os métodos mais frequentemente utilizados são os imunoensaios competitivos como o radioimunoensaio (RIA) ou electroimunoensaio (EIA), ou os não-competitivos como o ensaio imunoradiométrico (IRMA) (Ettinger & Prosek, 2010; Shober, 2005). Este último método é geralmente mais sensível e mais específico, não requerendo extração nem purificação do plasma. O NT-proANP e o NT-proBNP são moléculas de maiores dimensões, relativamente aos fragmentos activos C-terminais, o que facilita a utilização de um ensaio imunométrico. Este factor, em conjunto com o maior tempo de semi-vida, aumenta a precisão analítica do marcador (Shober, 2005).

Para uma utilização de rotina, a estabilidade do BNP, proANP e NT-proBNP no sangue total em ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), a temperatura ambiente, parece ser suficiente. O primeiro permanece estável durante 72 horas e os últimos aparentam permanecer estáveis até 48 horas, no sangue total. Por sua vez, o ANP em sangue total e a temperatura ambiente apenas permanece estável de 2 a 3 horas, podendo ser conservado até vários meses, se congelado a -80°C (Shober, 2005).

Devido à falta de padronização e aos diferentes métodos de análise, não foi estabelecido um intervalo de valores de referência generalizado para os peptídeos natriuréticos nem para os seus fragmentos N-terminais da prohormona (Pernas, 2009; Shober, 2005). Com base em vários estudos realizados e simplificando as diferentes hipóteses testadas, Oyama (2008) sugeriu os seguintes níveis de corte para a interpretação dos valores de níveis de NT-proBNP em cães e gatos, indicados na Tabela 13 (Pernas, 2009).

Tabela 13 – Níveis de corte séricos de NT-proBNP na detecção de doença cardíaca (adaptado de Pernas, 2009)

Cão	Gato	Doença cardíaca
< 500 pmol/L	< 50 pmol/L	Não
500-1100 pmol/L	50-100 pmol/L	Improvável
1100-1725 pmol/L	100-270 pmol/L	Provável
> 1725 pmol/L	> 270 pmol/L	Muito provável

Outra sugestão foi publicada pelos laboratórios IDEXX para o diagnóstico de ICC, utilizando este marcador. No entanto, é importante referir que estudos posteriores e uma elevação no número de pacientes podem vir a alterar estes valores indicados na Tabela 14 (Ettinger & Prosek, 2010).

Tabela 14 – Recomendações dos laboratórios IDEXX na utilização de NT-proBNP em cães e gatos (adaptado de Ettinger & Prosek, 2010)

Cão		Gato	
Normal (baixa probabilidade de doença cardíaca)	<800 pmol/L	Normal	<50 pmol/L
Elevado (probabilidade elevada de doença cardíaca)	800-1800 pmol/L	Probabilidade elevada de doença cardíaca assintomática	50-100 pmol/L
Doença cardíaca presente	>1800 pmol/L	Doença cardíaca provável	101-270 pmol/L
Insuficiência cardíaca congestiva	>2700 pmol/L	Insuficiência cardíaca congestiva provável	>270 pmol/L

4.4.2 - Peptídeos natriuréticos em doença cardíaca

O ANP e o BNP circulantes emergiram como marcadores importantes de diagnóstico e prognóstico de ICC em humanos (Ettinger e Prosek, 2010; Oyama, 2009). Estudos demonstraram que: o C-ANP fornece informação prognóstica relativamente ao tempo de sobrevivência, ectopia ventricular e anomalias hemodinâmicas; o ANP é um marcador sensível e específico em detectar ICC; e valores elevados de BNP são excelentes discriminatórios de causas cardíacas e não-cardíacas de dispneia (Oyama, 2009). Actualmente, em Medicina Humana, o BNP e o NT-proBNP são frequentemente utilizados no diagnóstico diferencial de disfunção ventricular esquerda, em enfarte agudo do miocárdio e ICC (Ettinger e Prosek, 2010; Gremmler et al., 2003), além de se encontrarem elevados em casos de hipertensão, amiloidose cardíaca, miocardite, disfunção ventricular direita e hipertrofia derivada de doença respiratória, entre outros (Shober, 2005).

No geral, as concentrações plasmáticas dos peptídeos natriuréticos encontram-se elevadas em estados patológicos caracterizados por expansão do volume de fluidos, estimulação da produção de peptídeos (devido a hipertrofia ventricular, taquicardia, hipóxia, produção ectópica a partir de um tumor ou excessivas hormonas tiróideias ou glucocorticóides circulantes) e disfunção renal significativa (Shober, 2005; Ettinger & Prosek, 2010), o que sugere que se podem encontrar valores falso positivos para doença cardíaca devido a outras patologias (Pernas, 2009), ou seja, é uma condição que pode confundir parcialmente a utilidade de diagnóstico das mensurações destes peptídeos (Yonewaza et al., 2009). Um estudo realizado por Lator, Connolly, Elliott & Syme (2009) teve por objectivo determinar se os valores dos peptídeos natriuréticos se encontram elevados em gatos com hipertensão sistémica e/ou

insuficiência renal crónica (IRC). Foram estudados: 1) 22 gatos normais, 2) 12 gatos normotensos com IRC ligeira a moderada, 3) 15 gatos hipertensos com IRC ligeira a moderada e 4) 8 gatos normotensos com IRC severa. Os resultados demonstraram que o NT-proANP se encontrava significativamente aumentado no último grupo relativamente ao grupo dos gatos normais mas sem diferenças relativamente aos outros; o NT-proBNP encontrava-se mais elevado no grupo 3 relativamente aos grupos 1 e 2, e também elevado no grupo 4. Finalmente, o NT-proANP estava positivamente e significativamente associado com a concentração plasmática de creatinina. Deste modo, concluiu-se que o NT-proBNP pode ser um potencial marcador de hipertensão sistémica no gato.

Nos animais de companhia, estas hormonas encontram-se elevadas em diversos estados patológicos tais como doença valvular mitral crónica, CMD, IC, estenose aórtica, doença cardíaca congénita, dirofilariose em cães e diferentes tipos de cardiomiopatias em gatos e, tendo em conta que o ANP se produz principalmente nos átrios e o BNP nos ventrículos, os valores aumentados circulantes podem reflectir diferentes anomalias (Shober, 2005). De facto, o ANP e o NT-proANP demonstraram ser mais eficazes na avaliação global da doença cardíaca com regurgitação mitral crónica, anomalias relacionadas com sobrecarga de volume e em pacientes com CMD, dirofilariose e fibrilhação atrial (Shober, 2005; Ettinger & Prosek, 2010; Pernas, 2009). Por sua vez, o BNP é mais sensível na detecção de disfunção sistólica e diastólica crónica do VE e hipertrofia derivada de qualquer causa, aumentando proporcionalmente à gravidade da patologia (Shober, 2005). Num estudo com cães da raça Cavalier King Charles Spaniels, Häggström reportou que os níveis de BNP em cães com doença da válvula mitral não aumentam tão dramaticamente como em humanos com isquémia ou outras patologias miocárdias e que o NT-proANP reflecte melhor a regurgitação mitral (Ettinger & Prosek, 2010).

Vários estudos testaram a performance clínica do BNP, ANP e NT-proANP em Medicina Veterinária. Os resultados foram encorajadores e sugerem que os peptídeos natriuréticos podem desempenhar várias funções em casos suspeitos de doença cardíaca (Pernas, 2009).

4.4.2.1 - Diagnóstico de doença cardíaca

O BNP e o NT-proBNP mostraram potencialidade em distinguir animais com doença cardíaca e/ou ICC daqueles que não a têm e ainda correlacionar com a gravidade da doença (Ettinger & Prosek, 2010; Gremmler et al., 2003; Ware 2009a; Yonewaza et al., 2009). Boswood et al., (2007) verificaram uma diferença significativa entre cães com doença cardíaca, com IC e com doença respiratória primária. Baseado num valor *cut-off* de 210 pmol/L, o NT-proBNP apresentou um valor preditivo positivo de 94% e um valor preditivo negativo de 77%, em

identificar cães com doença cardíaca ou IC, o que significa que os animais com teste positivo tinham 94% de probabilidade de apresentar doença cardíaca e aqueles com teste negativo, 77% probabilidade de não apresentar patologia. Em outro estudo de Oyama et al., (2008), foram medidas as concentrações de NT-proBNP em 119 cães com doença da válvula mitral, 18 com CMD e 40 cães normais, saudáveis. Os valores discriminaram os cães com doença cardíaca dos saudáveis, com um valor preditivo positivo de 97% e negativo de 61%, utilizando um valor *cut-off* de 445 pmol/L. Além disso, os valores foram correlacionados com a frequência cardíaca, frequência respiratória, tamanho cardíaco avaliado ecocardiograficamente e função renal. Os resultados destes estudos indicam que a medição deste marcador pode ser utilizada conjuntamente com outros métodos de diagnóstico, incluindo exame físico, radiografia e ecocardiografia para ajudar no diagnóstico de patologia cardíaca em cães (Reynolds & Oyama, 2008).

Pouco se sabe acerca da variação diária dos valores de NT-proBNP. Teoricamente, a dieta, ingestão de água e o exercício físico poderiam influenciar as concentrações de NT-proBNP quer em animais doentes quer em saudáveis. De facto, é também de referir um outro estudo de Kllihan, Oyama, Reynolds & Stepien (2009), em que se avaliou a variação dos valores séricos e plasmáticos do NT-proBNP em cães normais, com uma semana de intervalo, durante 3 semanas consecutivas. Verificou-se que existe um grau individual substancial de variabilidade nos valores séricos e plasmáticos semanais da hormona em cães normais. Deste modo, é necessário fazer uma interpretação cuidada destes valores individuais e, no caso de estarem moderadamente aumentados, a sua interpretação será facilitada se foram realizados testes seriados.

4.4.2.2 - Distinção de causas cardíacas e não-cardíacas de sinais respiratórios

Foi realizado, em Medicina Humana, um estudo (Morrison et al., 2002), com pacientes insuficientes cardíacos crónicos e outros com doença pulmonar. Os resultados e a conclusão atingida foram que o NT-proBNP permite diferenciar etiologias pulmonares de cardíacas para a dispneia.

Tal como em humanos, os peptídeos natriuréticos parecem ser eficazes a discriminar ICC como causa de dispneia aguda de outras causas, como doença respiratória primária (Beardow, 2008; Pernas, 2009; Terri, 2008), com uma elevada sensibilidade de 94% e especificidade de 86% a 88% (MacDonald, 2010). De facto, foi efectuado um estudo por Fox et al. (2009) com este mesmo objectivo. Foram analisados os valores circulantes do NT-proBNP em 167 gatos dispneicos (66 com doença respiratória primária e os restantes 101 com ICC). Os resultados deste estudo indicam que o NT-proBNP circulante é um óptimo meio de discriminar causas

cardíacas de respiratórias para dispneia aguda numa larga população de gatos, com etiologias difusas de cardiomiopatias. Neste estudo estabeleceu-se um valor *cut-off* de 265 pmol/L com sensibilidade e especificidade elevados. Outro estudo (Connolly et al., 2009) avaliou a precisão das concentrações circulantes de peptídeos natriuréticos na distinção entre gatos com causas cardíacas e não-cardíacas de stress respiratório, utilizando 41 gatos com stress respiratório não-cardiogénico e 33 com stress respiratório devido a ICC. Os resultados demonstraram que quer o NT-proANP como o NT-proBNP são úteis para esta distinção. O teste do NT-proBNP possui a vantagem de um maior aumento de percentagem em gatos com ICC relativamente aos normais, mas como é um indicador sensível de stress miocárdico, gatos com doença respiratória primária podem ter aumentos ligeiros de concentração, o que diminui a sensibilidade na identificação de gatos com causas cardíacas de stress respiratório. Já o NT-proANP não aumenta em gatos com doença respiratória primária. A medição da concentração de ambos os peptídeos parece ser mais válido do que utilizar apenas um único teste (Connolly et al., 2009; Ettinger & Prosek, 2010). No caso dos cães, Fine et al. (2008) avaliaram 46 animais com tosse ou stress respiratório e determinaram que os cães com ICC apresentavam valores significativamente mais elevados de NT-proBNP relativamente aos que apresentavam doença respiratória. De facto, num estudo recente (2008), com 116 cães que se apresentaram num hospital veterinário com sinais respiratórios (tosse, dispneia, sibilos, entre outros), a concentração de NT-proBNP >1200 pmol/L teve um valor preditivo positivo de 85.5% e negativo de 81.6%, na distinção dos animais com ICC daqueles com doença respiratória primária. Em casos em que a realização de uma radiografia torácica ou exame físico não é possível, devido a um extremo estado de stress respiratório, um teste rápido ao NT-proBNP com valores acima dos 1200 pmol/L, pode ser muito útil em pacientes veterinários (Reynolds & Oyama, 2008).

4.4.2.3 - Despiste e detecção de patologia cardíaca oculta

Valores aumentados destas hormonas têm sido identificados em pacientes humanos com CMH e o NT-proBNP foi demonstrado correlacionar-se positivamente com a severidade da hipertrofia ventricular. Neste estudo de Connolly et al (2008), foram estudados 28 gatos de controlo saudáveis e 50 gatos com doença cardíaca, 17 sem ICC e os restantes 33 com ICC, utilizando um imunoensaio enzimático tipo sanduíche. Foram medidas as concentrações de NT-proBNP, analisado o tamanho do átrio esquerdo e a relação entre a onda E e a onda A. Os resultados permitiram concluir que as concentrações da hormona são maiores no grupo de estudo em relação ao grupo controlo, sendo também diferentes nos animais com e sem ICC, existindo uma correlação positiva entre esses valores e o tamanho do AE e também com a pressão de enchimento ventricular esquerdo (relação onda E/onda A), sugerindo que este teste pode ser

utilizado como ferramenta inicial no despiste de doença cardíaca em gatos suspeitos, por exemplo em casos de CMH oculta felina. De acordo com Ettinger & Prosek (2010), estudos indicam que o NT-proBNP não se correlaciona com o sexo, idade nem peso corporal.

Contudo, em outro estudo efectuado por Hsu, Kittleson & Paling (2009), cujo objectivo foi investigar a utilidade da hormona nos despiste de CMH felina, após a medição da concentração plasmática da mesma em 40 gatos adultos da raça Maine Coon ou cruzados da raça e efectuadas ecocardiografias para avaliar o estado da doença em cada um, o NT-proBNP sérico encontrava-se elevado nos gatos com CMH severa mas não nos animais com CMH ligeira a moderada quando comparados com os gatos normais saudáveis. Neste estudo, concluiu-se então que este teste tem elevada especificidade e sensibilidade na detecção de CMH severa em gatos mas não é tão sensível na identificação de CMH moderada.

Actualmente, o diagnóstico de CMD oculta em cães necessita de uma ecocardiografia e um monitor Holter, equipamentos caros e este último, relativamente incómodo para o animal e não acessível para todos os donos dos animais. Num estudo (Oyama, Sisson & Solter, 2007), com 118 cães, foram medidos três marcadores cardíacos, o NT-proANP, C-BNP e troponina cardíaca, tendo sido os seus valores diferentes entre os 21 diagnosticados com doença oculta relativamente aos animais saudáveis. O BNP foi o marcador com maior sensibilidade (95.2%) e especificidade (61.9%) para a detecção de patologia oculta.

Mais estudos e o estabelecimento de diferentes valores de *cut-off* serão necessários para este propósito em ordem a otimizar a sensibilidade ou a especificidade (aquele que apresentar maior importância) (Boswood, 2007).

4.4.2.4 - Estabelecimento de um prognóstico

Uma vez que os marcadores de doença e insuficiência cardíaca circulantes tendem a aumentar a sua concentração progressivamente à medida que a doença se agrava faz, de certo modo, sentido esperar que os pacientes com as concentrações mais elevadas se encontrem num estado mais avançado da doença e, subsequentemente, com um pior prognóstico. Estudos em pacientes humanos sugeriram igualmente que o grau de decréscimo da concentração de BNP com o tratamento instituído poderá ser um indicador de prognóstico. Num estudo de Greco, Biller & Van Liew (2003), valores elevados de ANP demonstraram conferir um pior prognóstico em cães com doença cardíaca. (Boswood, 2007). Em Medicina Veterinária, a utilidade da monitorização sequencial das concentrações do NT-proBNP continuam sob investigação, sendo necessários mais estudos para averiguar se valores ascendentes de NT-proBNP se correlacionam com a progressão da doença (Beardow, 2008; MacDonald, 2010). No entanto, foi realizado um estudo por Serres et al. (2009), em 74 cães com doença da válvula mitral,

sintomáticos, divididos em 2 grupos conforme o estágio de IC que apresentavam. O objectivo deste estudo foi averiguar a capacidade da concentração do NT-proBNP circulante, em conjunto com várias variáveis ecocardiográficas, de prever e estabelecer um prognóstico nestes animais. Os valores apresentaram diferenças, sendo mais elevados no segundo grupo, com maior gravidade de doença. Além disso, a concentração de NT-proBNP foi a única variável testada significativamente diferente entre os cães que sobreviveram e os que morreram. Deste modo, a especificidade e sensibilidade em discriminar sobreviventes de não sobreviventes foi de 73% e 80%, respectivamente. Concluiu-se que este marcador correlacionou-se com a gravidade da doença e, mais importante, é um potencial prognosticador em caso de doença cardíaca.

4.4.2.5 - Seleccção e monitorização de terapêutica

Estudos limitados em Medicina Humana com pacientes que sofrem de IC indicaram que, se a terapêutica instituída for guiada com o objectivo de atingir uma concentração de NT-proBNP alvo, o resultado será equivalente, ou melhor, àquele que se obtém com uma terapêutica guiada e monitorizada convencionalmente (Boswood, 2007). Este aspecto ainda não foi muito explorado em Medicina Veterinária mas, se comprovado, apresentará grande utilidade e valor em pacientes veterinários (Solter, 2007).

4.5 - Novos marcadores de lesão e disfunção cardíacos

Um progresso no futuro dos biomarcadores cardíacos será possivelmente o desenvolvimento de ensaios mais sensíveis que poderão detectar isquémia miocárdica previamente ao enfarte total do miocárdio. Muitos destes avanços podem igualmente tornar-se benéficos em Medicina Veterinária (Solter, 2007).

Muitas outras moléculas parecem aumentar na circulação, em caso de alterações cardíacas em humanos, apresentando potencial para se apresentarem como novos possíveis marcadores cardíacos. Actualmente, o seu valor de diagnóstico ainda é desconhecido (Yonewaza et al., 2009). Como exemplos, temos a proteína ligadora de ácidos gordos tipo cardíaca (hFABP), uma proteína citosólica que demonstrou ser mais sensível que as troponinas a monitorizar o desenrolar de lesão do miocárdio em pacientes insuficientes cardíacos. A sua estrutura é relativamente bem conservada entre as espécies e é liberada rapidamente para a circulação após a lesão causada pela isquémia. Outro marcador capaz de reflectir a condição isquémica do miocárdio é a albumina modificada pela isquémia (IMA) que consiste basicamente num teste de ligação do cobalto à albumina tendo por base o facto de a isquémia diminuir a capacidade da albumina sérica em se ligar a metais pesados. Estudos demonstraram que a IMA consegue

detectar isquémia do miocárdio antes da ocorrência de enfarte, sendo por isso bastante sensível. No entanto, a especificidade é menor pois este marcador não reflecte apenas isquémia cardíaca mas também em outros órgãos assim como em outras doenças (Solter, 2007; Yonewaza et al., 2009).

Espera-se que, com o passar do tempo, mais marcadores inovadores e novos métodos de caracterização de doença surjam e se tornem disponíveis na prática da Medicina Veterinária. Várias pesquisas continuam a ser efectuadas em pacientes humanos utilizando novas técnicas biomédicas e, provavelmente, estes benefícios poderão ser extrapolados para o campo veterinário (Boswood, 2009).

IV – Estudo: Utilidade do NT-proBNP na detecção de Cardiomiopatia Hipertrófica Felina

1 - Objectivo

O presente estudo teve como propósito contribuir para a avaliação da utilidade do biomarcador cardíaco NT-proBNP na detecção de cardiomiopatia hipertrófica felina, através da medição do valor sérico do biomarcador e posterior investigação da sua relação com os principais parâmetros ecocardiográficos caracteristicamente alterados nesta cardiomiopatia.

2 - Animais, Materiais e Métodos

2.1 - Caracterização da amostra

Para o estudo foi utilizada uma amostra constituída na totalidade por 30 gatos, 15 dos quais considerados normais e saudáveis, sem histórico de doença cardíaca ou qualquer outra patologia passível de originar hipertrofia do miocárdio (Grupo 1 - Controlo). Os restantes 15 animais constituíram o “Grupo 2 - CMH”, sendo, na grande maioria (13), animais previamente diagnosticados com CMH, no Hospital Veterinário do Restelo. Os outros 2 gatos deste grupo foram diagnosticados durante uma consulta de rotina. A observação, realização das ecocardiografias e a colheita das amostras sanguíneas foram efectuadas no decorrer do estágio curricular e também no mês de Junho de 2010.

2.1.1 - Raça dos gatos da amostra

No “Grupo 1 - Controlo”, 10 gatos eram de raça indeterminada (66,66%) sendo 3 de raça Persa (20%), 1 gato Siamês (6,67%) e 1 gato Esfinge (6,67%).

No “Grupo 2 - CMH”, 14 dos 15 gatos eram de raça indeterminada (93,33%) e 1 pertencia à raça Persa (6,67%).

Gráfico 3 - Percentagem dos animais do Grupo 1 por raça

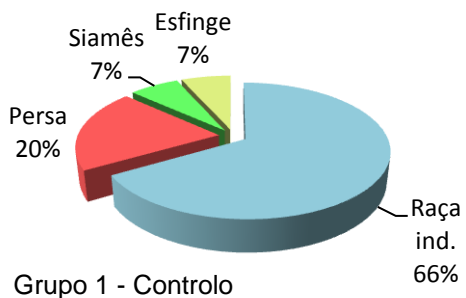
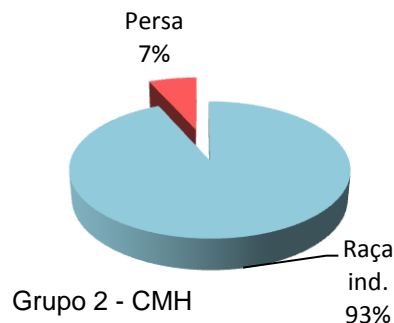


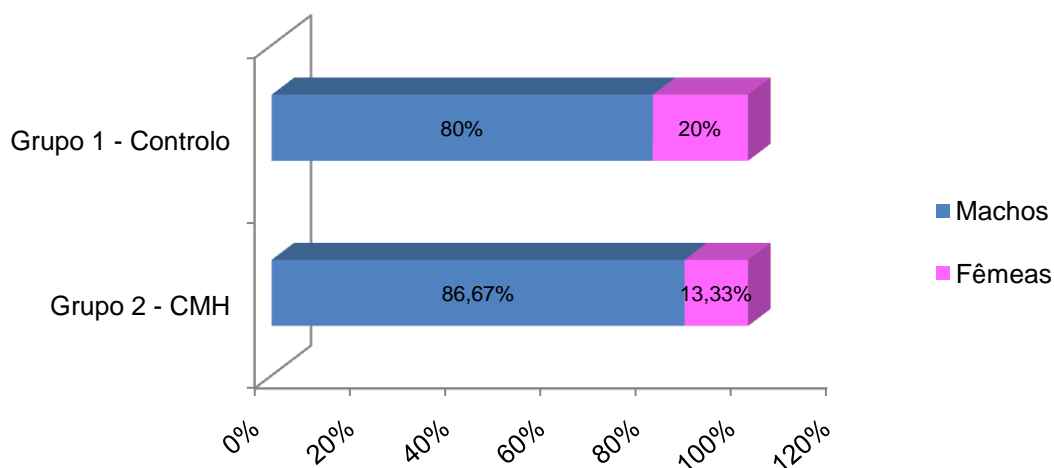
Gráfico 4 - Percentagem dos animais do Grupo 2 por raça



2.1.2 - Sexo dos gatos da amostra

A maior parte dos gatos pertencentes à amostra eram do sexo masculino, totalizando 25 (83,3%) animais, 12 inseridos no primeiro grupo (80% machos e 20% fêmeas no Grupo 1 - Controlo) e os restantes 13 no segundo grupo (86,67% machos e 13,33% fêmeas no Grupo 2 - CMH).

Gráfico 5 - Percentagem dos animais da amostra por sexo



2.1.3 - Idade dos gatos da amostra

Os animais do “Grupo 1 – Controlo” apresentavam idades compreendidas entre 1 e 13 anos, sendo a média de 7 anos e 2 meses e a moda 3 anos. Por sua vez, no “Grupo 2 – CMH”, a idade mínima foi 3 anos e a máxima 10 anos. A média neste grupo foi de 5 anos e 5 meses e a moda registada foi 6 anos.

2.2 - Protocolo ecocardiográfico

Após um breve exame físico que consistiu na observação das membranas mucosas, palpação dos principais gânglios linfáticos e auscultação cardíaca e, no caso dos animais do Grupo Controlo, uma anamnese em que se apurou a inexistência de um histórico de doença cardíaca e ausência das patologias mais comuns passíveis de provocar hipertrofia do miocárdio (hipertiroidismo e insuficiência renal), foi realizada uma ecocardiografia a cada gato, sem a administração de um sedativo. Deste modo, embora fosse um dado importante a avaliar, não se mediu a pressão arterial sistémica dos gatos de modo a evitar qualquer tipo de stress.

Os animais foram todos avaliados pelo mesmo operador. Foi utilizado um ecógrafo de marca Esaote MyLab 40 com uma sonda *phase-array*, de frequência 5,0 MHz.

Os gatos foram submetidos a tricotomia da zona cranial/esternal do tórax, tendo sido colocados em decúbito lateral direito e, posteriormente, decúbito lateral esquerdo. Foram obtidas de forma sequencial e através dos cortes paraesternal direito longitudinal, paraesternal esquerdo longitudinal e corte transversal apical, as seguintes projecções: longitudinal de 4 câmaras, longitudinal de 5 câmaras, eixo curto e apical de 4 e 5 câmaras. Foram, deste modo, utilizados o modo bidimensional (2-D), o modo M e o Doppler.

Os cortes efectuados permitiram as medições das dimensões do VE e da sua parede, medição da espessura do septo interventricular, a relação átrio esquerdo/aorta, medição da dimensão do átrio esquerdo, avaliação da função diastólica pelo fluxo transmitral (E/A) e registou-se ainda a fracção de encurtamento.

As medições, efectuadas em modo M, da espessura do septo interventricular em diástole, da espessura da parede livre do VE em diástole e do diâmetro do VE em diástole e sístole foram feitas ao nível das cordas tendíneas na projecção eixo curto. Nos casos de hipertrofias assimétricas, a espessura máxima foi medida no modo 2-D, utilizando as projecções longitudinal paraesternal direita e eixo curto. A medição da relação AE/Ao foi obtida através do modo 2-D, na projecção eixo curto com acesso paraesternal direito, logo após o fecho da válvula aórtica. Considerou-se um rácio $> 1,5$ como consistente com dilatação do AE. Para obter o rácio onda E/onda A, o modo Doppler foi aplicado num acesso paraesternal esquerdo com projecção longitudinal de 4 câmaras.

Figura 18 - Imagem ecocardiográfica do corte paraesternal direita longitudinal de 5 câmaras de um gato do “Grupo 1 - Controlo” (A) e um do “Grupo 2 - CMH” (B), evidenciando a diferença significativa da espessura da parede do ventrículo esquerdo

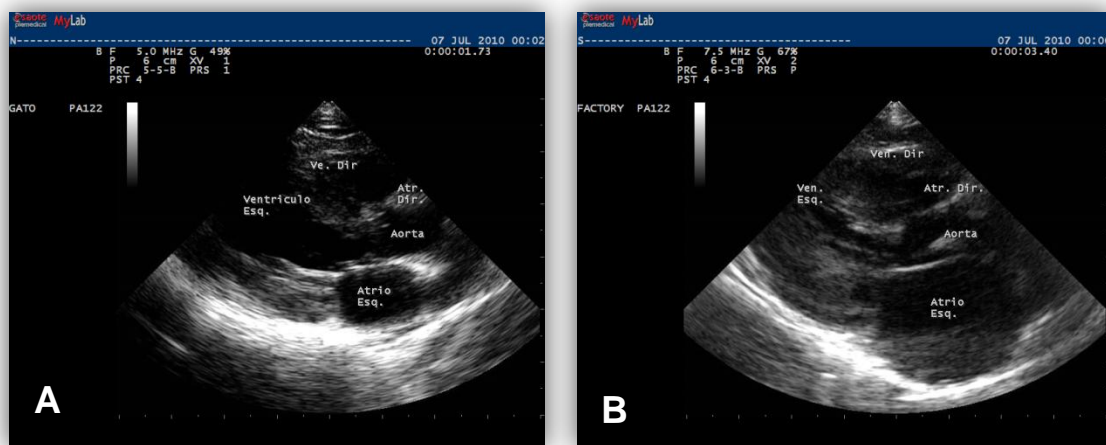


Figura 19 - Imagem ecocardiográfica do corte apical, gravada em Modo M, de um gato do “Grupo 1 - Controlo” (A) e um do “Grupo 2 - CMH” (B)

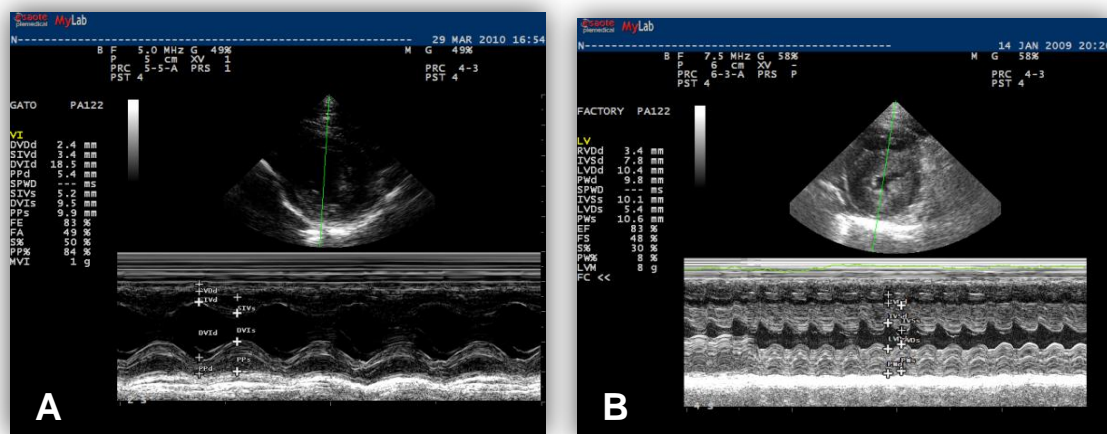
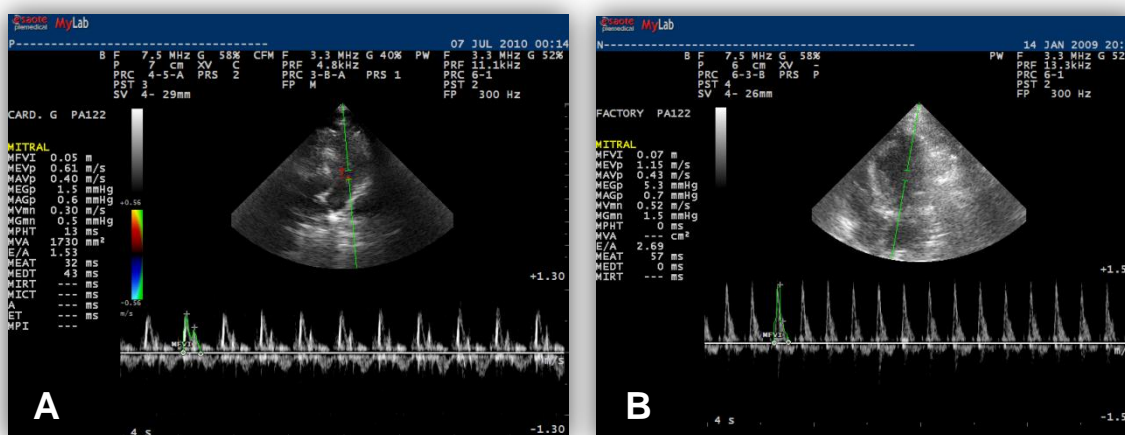


Figura 20 - Imagem ecocardiográfica da medição do fluxo transmitral (E/A) de um gato do “Grupo 1 - Controlo” (A) e um do “Grupo 2 - CMH” (B)



2.3 - Medição da concentração plasmática do biomarcador cardíaco NT-proBNP

As amostras de sangue dos gatos foram colhidas logo após a realização das ecocardiografias. A colheita foi realizada da seguinte forma: com o animal contido em decúbito lateral, desinfetou-se a pele com algodão embebido em álcool etílico a 70% e a venipunctura foi feita na veia safena medial, recolhendo-se cerca de 2 ml de sangue para a obtenção de uma quantidade razoável de plasma. O sangue foi colocado num tubo contendo anticoagulante (heparina) e logo de seguida sujeito a centrifugação. O sobrenadante foi transferido para um tubo de Eppendorf e este armazenado num congelador de modo a conservar a amostra até à data da sua recolha. Depois de reunidas todas as amostras, estas foram transportadas ainda congeladas até ao Laboratório de Análises Clínicas Doutor Edgar Botelho Moniz, localizado em

Santo Tirso. A medição da concentração do biomarcador cardíaco foi realizada através do teste de nova geração lançado pelos Laboratórios IDEXX, Cardiopet® proBNP, que consiste num imunoensaio semelhante ao utilizado em Medicina Humana, baseado numa técnica ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), mas específico para a espécie felina, utilizando a enzima HRP (horseradish peroxidase) e anticorpos purificados de ovelha com imunoafinidade para o NT-proBNP felino.

2.4 - Análise estatística

Após o registo dos valores dos parâmetros caracteristicamente alterados em caso de cardiomiopatia hipertrófica felina e dos valores das concentrações do NT-proBNP de cada animal, pretendeu-se o seguinte:

- a) Realizar uma análise de inferência estatística para efectuar o estudo da comparação dos parâmetros ecocardiográficos, entre os gatos normais e os gatos doentes;
- b) Realizar uma análise de inferência estatística para estudar a relação entre cada parâmetro ecocardiográfico e o valor da concentração do biomarcador, separadamente para os gatos normais e para os gatos doentes.
- c) Realizar a análise de poder discriminativo para determinar a sensibilidade, especificidade e a razão de verossimilhança positiva (positive likelihood ratio – LR+) do biomarcador cardíaco.

Para tal, foram utilizados os seguintes métodos estatísticos: estatística descritiva, Teste t de Student (paramétrico) e Teste de Mann-Whitney (equivalente não paramétrico), Teste ANOVA (paramétrico) e Kruskal-Wallis (equivalente não paramétrico) para realizar o cruzamento entre as variáveis, dependendo do seu tipo e assim comparar os valores dos gatos dos dois grupos; Teste do Qui-quadrado para verificar a relação entre as variáveis nominais e/ou ordinais, Coeficiente de Correlação de Pearson e Spearman para verificar a relação entre as variáveis quantitativas e assim estudar a correlação entre os parâmetros ecocardiográficos e o valor do biomarcador cardíaco em cada grupo e análise ROC (Receiver Operating Characteristic) para estudar o poder discriminativo deste teste.

Apesar de se terem efectuado ecocardiografias completas aos gatos, apenas se apresentam para análise os seguintes parâmetros:

- a) SIVd (septo interventricular em diástole – mm)
- b) DVEd (dimensão do ventrículo esquerdo em diástole – mm)
- c) FE (fracção de encurtamento - %)

- d) PVEd (parede ventricular esquerda em diástole – mm)
- e) AE/Ao (tamanho do átrio esquerdo em relação à aorta)
- f) Relação E/A (fluxo transmitral)

3 - Resultados

A tabela com o registo dos valores dos parâmetros ecocardiográficos estudados e do biomarcador cardíaco NT-proBNP de todos os gatos encontra-se no Anexo 4.

Em seguida, apresenta-se a análise estatística dividida em quatro partes: breve estatística descritiva dos parâmetros ecocardiográficos e do NT-proBNP; comparação entre os gatos normais e saudáveis do grupo 1 e os gatos com CMH do grupo 2; relação entre cada parâmetro ecocardiográfico e o valor do NT-proBNP em todos os animais e, por fim, análise do poder discriminativo do biomarcador cardíaco.

3.1 - Estatística descritiva dos parâmetros ecocardiográficos e do NT-proBNP

3.1.1 – Parâmetros ecocardiográficos

- a) O SIVd apresenta um valor médio de 5,183 mm, com uma dispersão de valores de 19%, variando entre um mínimo de 3,6 mm e um máximo de 7,2 mm, com a mediana situada nos 5,2 mm. Apresenta assimetria à direita e desvios negativos à distribuição normal. Os valores mais frequentes estão situados entre 4 mm e 6 mm.
- b) Os valores de DVEd apresentam uma média de 13,523 mm, com uma dispersão de valores de 15%. O valor mínimo foi 7,9 mm, o máximo 16,4 mm, e a mediana 13,7 mm. A assimetria apresenta-se à esquerda e os desvios são positivos à distribuição normal. Os valores mais frequentes estão situados entre 13 mm e 16 mm, sendo o valor inferior a 10 mm considerado um *outlier* (caso extremo).
- c) O valor médio da FE é cerca de 48,331 %, com uma dispersão de valores de 18%, variando entre um mínimo de 23,5 % e um máximo de 65,2 %. A mediana encontra-se situada nos 48,3 %. Apresenta assimetria à esquerda e desvios positivos à distribuição normal. Os valores mais frequentes estão situados entre 40% e 60%, sendo os valores inferiores a 39% *outliers*.
- d) A PVEd apresenta um valor médio de 5,547 mm, com uma dispersão de valores de 35%. O mínimo corresponde a 3,3 mm e o máximo a 10,4 mm. A mediana é de 4,9 mm. Apresenta assimetria à direita e desvios positivos à distribuição normal. Os valores mais

frequentes estão situados entre 4 mm e 6 mm, sendo o valor superior a 10 mm um *outlier*.

- e) A relação AE/Ao apresenta um valor médio de 1,634, com uma dispersão de valores de 26%, variando entre um mínimo de 1,2 e um máximo de 2,6, com a mediana situada nos 1,5. Apresenta assimetria à direita e desvios positivos à distribuição normal. Os valores mais frequentes encontram-se entre 1,2 e 1,6, sendo o valor superior a 2,5 considerado um *outlier*.
- f) A relação E/A apresenta um valor médio de 1,775, com uma dispersão de valores de 40%, variando entre um mínimo de 0,9 e um máximo de 3,2, com a mediana situada nos 1,5. A assimetria observa-se à direita e os desvios são negativos à distribuição normal. Os valores mais frequentes estão situados entre 1,0 e 2,25.

Tabela 15 – Estatísticas de localização e dispersão dos parâmetros ecocardiográficos

	N	Média	Desvio- Padrão	Coef. Variação
SIVd (Septo interventricular diástole - mm)	30	5,183	0,989	19%
DVEd (Dimensão ventrículo esquerdo diástole - mm)	30	13,523	1,986	15%
FE (Fracção de encurtamento - %)	30	48,331	8,545	18%
PVEd (Parede ventricular esquerda diástole - mm)	30	5,547	1,960	35%
AE/AO	30	1,634	0,427	26%
Relação E/A (Fluxo Transmitral)	30	1,775	0,701	40%

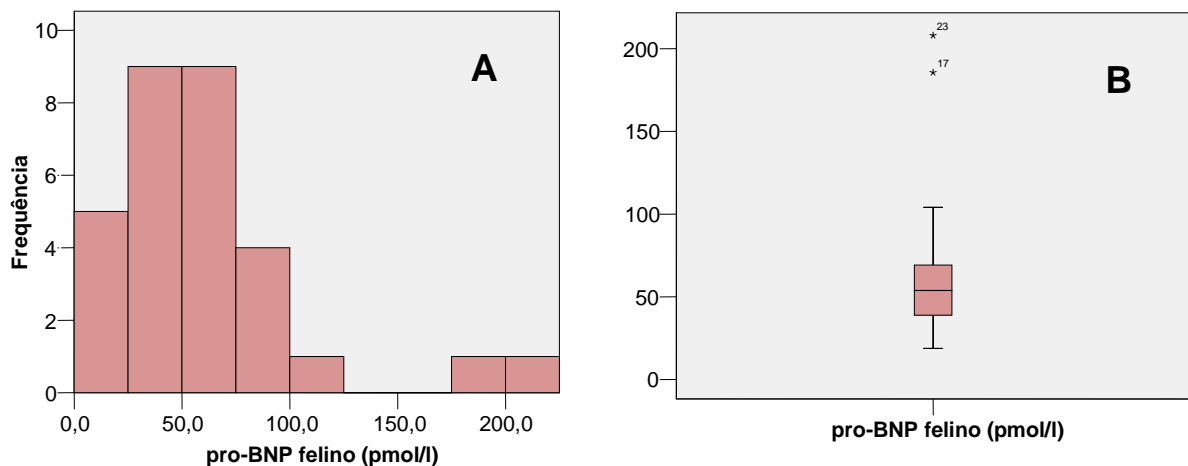
3.1.2 - Biomarcador cardíaco NT-proBNP

Tabela 16 – Estatísticas de localização e dispersão do proBNP felino

	N	Média	Desvio Padrão	Coef. Variação
pro-BNP felino (pmol/l)	30	62,540	43,507	70%

Como apresenta a Tabela 16, o valor médio do biomarcador é 62,540 pmol/l, com uma dispersão de valores de 70%.

Gráficos 6 e 7 – Histograma (A) e Caixa de bigodes (B) respeitantes à concentração de pro-BNP (pmol/l)



Como indica o gráfico 7, o valor mínimo é 18,8 pmol/l e um máximo de 208,0 pmol/l, com a mediana situada nos 53,9 pmol/l. Apresenta assimetria à direita e desvios positivos à distribuição normal. Os valores mais frequentes estão situados entre 0 pmol/l e 100 pmol/l e aqueles superiores a 105 pmol/l são *outliers*.

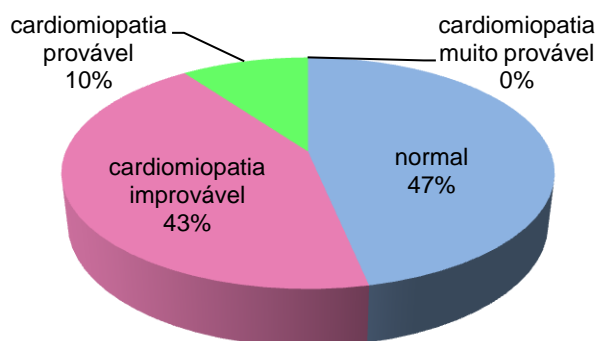
Se os valores de referência estabelecidos pelos Laboratórios IDEXX forem tidos em conta, ou seja, recodificando o biomarcador de acordo com os valores da tabela seguinte:

Tabela 17- Valores de referência dos Laboratórios IDEXX para o proBNP felino

pro-BNP (pmol/l)	cardiomiopatia
< 50	normal
50 – 100	cardiomiopatia clínica improvável
100 – 270	cardiomiopatia provável
> 270	cardiomiopatia muito provável

Obtém-se o seguinte gráfico:

Gráfico 8 – Percentagem de animais com probabilidade de CMH, de acordo com o valor do proBNP felino



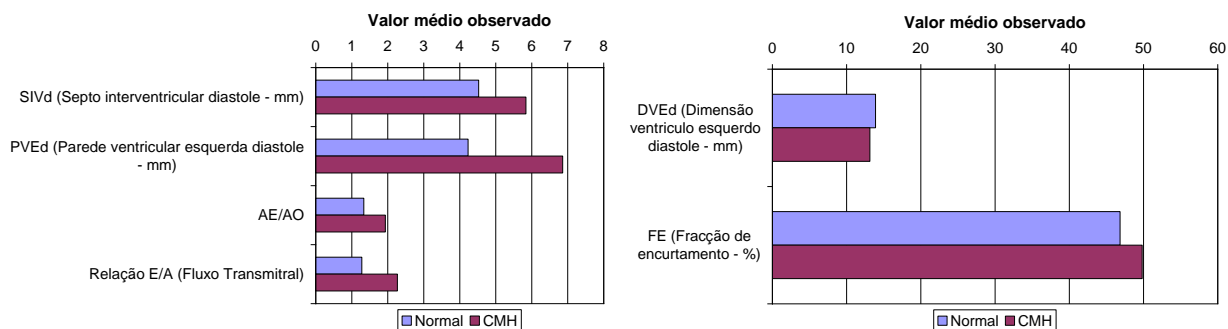
De acordo com os valores da concentração de proBNP felino obtidos, 47% dos gatos da amostra seriam considerados normais e saudáveis, a presença de cardiomiopatia seria improvável em cerca de 43% dos animais e os restantes 10% apresentariam uma certa probabilidade de apresentarem cardiomiopatia.

3.2 - Comparação dos parâmetros ecocardiográficos e da [NT-proBNP] entre os gatos saudáveis (Grupo 1 – Controlo) e os gatos com cardiomiopatia hipertrófica (Grupo 2 – CMH)

3.2.1 - **Comparação dos parâmetros ecocardiográficos**

As diferenças, significativas e não significativas, entre os parâmetros ecocardiográficos nos dois grupos de estudo foram analisadas através do teste *t de Student* e encontram-se representadas nos gráficos 9 e 10, através dos seus valores médios e da distribuição de valores.

Gráficos 9 e 10 – Valores médios e distribuição de valores dos parâmetros ecocardiográficos nos dois grupos de estudo



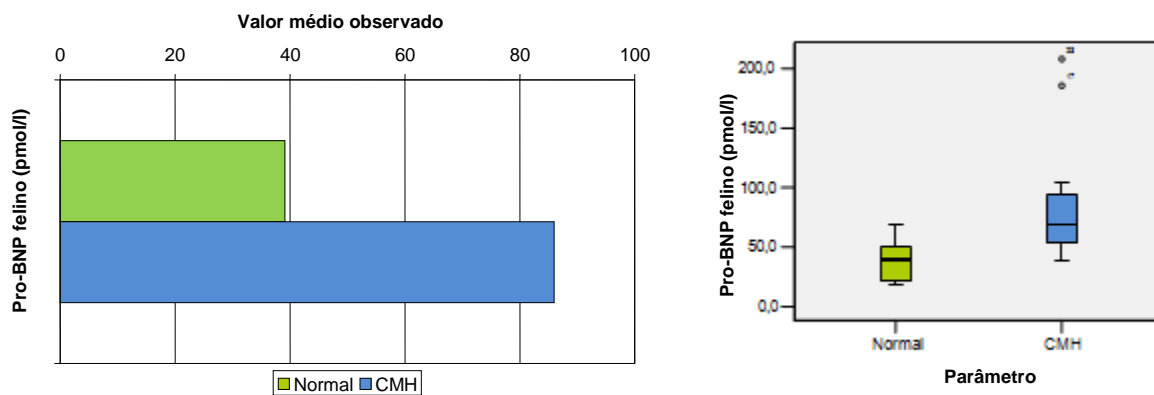
Os valores médios do SIVd, da PVEd, da relação AE/Ao e da relação E/A são superiores para os gatos com CMH, sendo as diferenças observadas estatisticamente significativas, para um nível de significância $\alpha=0,05$. Na amostra, o valor médio da DVEd é superior para os gatos do grupo controlo e o valor médio da FE é superior para os gatos com CMH. No entanto, as diferenças observadas não são estatisticamente significativas para o mesmo nível de significância (Anexo 9).

3.2.2 - Comparação do biomarcador cardíaco NT-proBNP

A) Como variável quantitativa

Os valores médios e a distribuição de valores relativos à [NT-proBNP] permitiram determinar as diferenças, neste caso significativas, entre o Grupo 1 – Controlo e o Grupo 2 – CMH (Gráfico 11 e 12).

Gráfico 11 e 12 - Valores médios e distribuição de valores da [NT-proBNP] nos dois grupos de estudo



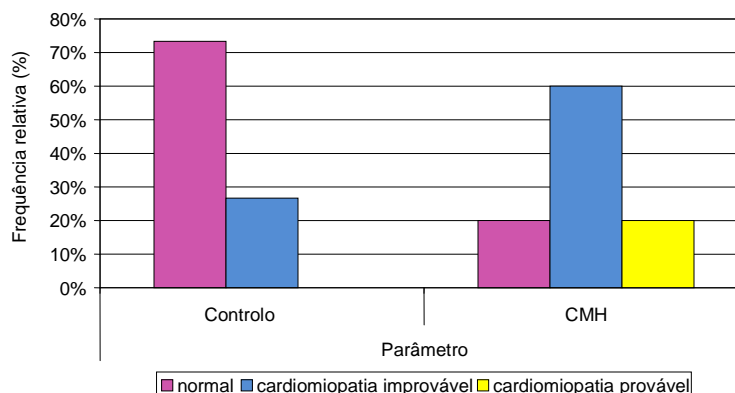
O valor médio do pro-BNP felino (pmol/l) e a sua distribuição de valores são superiores para os gatos com CMH, sendo as diferenças observadas estatisticamente significativas para um nível de significância $\alpha=0,05$.

B) Como variável qualitativa, dividido em categorias

Nos gatos saudáveis, a percentagem de felinos com valores do biomarcador situados na categoria “normal” é superior, sendo 73% e verificam-se 27% na categoria “cardiomiopatia improvável”. Por sua vez, nos gatos com a patologia, a percentagem de felinos correspondentes à categoria “normal” é inferior, correspondendo a 20%. Verificam-se 60% de animais deste

grupo na categoria “cardiomiopatia improvável” e ainda 20% na categoria “cardiomiopatia provável”, sendo as diferenças observadas estatisticamente significativas. Observa-se então uma relação entre a concentração do biomarcador e a categoria do tipo de gato (normal, com cardiomiopatia improvável, com cardiomiopatia provável e cardiomiopatia muito provável) (Gráfico 13).

Gráfico 13 – Percentagem dos animais do Grupo 1 e do Grupo 2, separados por categorias



3.3 - Relação entre cada parâmetro ecocardiográfico e o valor do biomarcador cardíaco

3.3.1 - Considerando o valor do biomarcador como variável quantitativa

3.3.1.1 - **No Grupo 1 – Gatos normais e saudáveis (Controlo)**

Para a correlação entre duas variáveis ser significativa, o valor da prova deve ser inferior a 5%.

Tabela 18 – Correlação entre os parâmetros ecocardiográficos e o pro-BNP no Grupo 1

		pro-BNP felino (pmol/l)
SIVd (Septo interventricular diastole - mm)	Coef. Correlação	,129
	Valor de prova	,648
	N	15
DVEd (Dimensão ventriculo esquerdo diastole - mm)	Coef. Correlação	-,215
	Valor de prova	,441
	N	15
FE (Fracção de encurtamento - %)	Coef. Correlação	-,294
	Valor de prova	,287
	N	15
PVEd (Parede ventricular esquerda diastole - mm)	Coef. Correlação	,448
	Valor de prova	,094
	N	15
AE/Ao	Coef. Correlação	-,240
	Valor de prova	,388
	N	15
Relação E/A (Fluxo Transmitral)	Coef. Correlação	-,437
	Valor de prova	,104
	N	15

Neste caso, não se verificam correlações estatisticamente significantes entre as variáveis.

3.3.1.2 - No Grupo 2 - Gatos com CMH

Tabela 19 – Correlação entre os parâmetros ecocardiográficos e o pro-BNP no Grupo 2

		pro-BNP felino (pmol/l)
SIVd (Septo interventricular diastole - mm)	Coef. Correlação	,364
	Valor de prova	,182
	N	15
DVEd (Dimensão ventriculo esquerdo diastole - mm)	Coef. Correlação	-,038
	Valor de prova	,893
	N	15
FE (Fracção de encurtamento - %)	Coef. Correlação	-,131
	Valor de prova	,643
	N	15
PVEd (Parede ventricular esquerda diastole - mm)	Coef. Correlação	,743(**)
	Valor de prova	,002
	N	15
AE/Ao	Coef. Correlação	,629(*)
	Valor de prova	,012
	N	15
Relação E/A (Fluxo Transmitral)	Coef. Correlação	,487
	Valor de prova	,066
	N	15

** Correlação forte, para um nível de significância de 0.01.

* Correlação normal, para um nível de significância de 0.05.

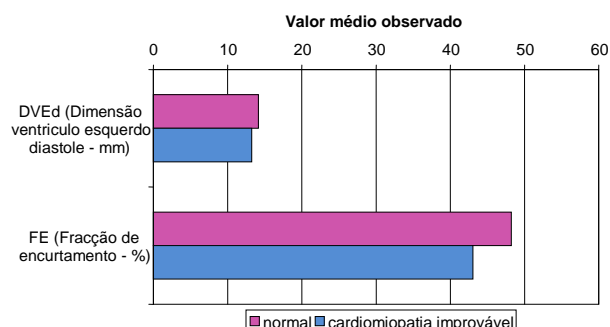
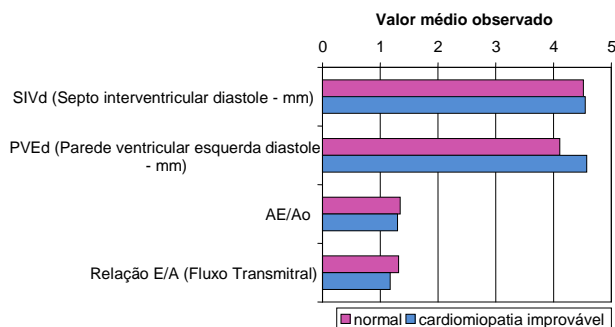
Verifica-se a existência de correlações estatisticamente significantes (e consecutivamente positivas) entre o pro-BNP e a PVEd, sendo uma correlação positiva e forte; e entre o pro-BNP e AE/Ao, sendo esta positiva e normal. O facto de as correlações serem positivas significa que os gatos que apresentam maior concentração do biomarcador apresentam também valores superiores nos dois parâmetros ecocardiográficos referidos, isto é, o aumento de um corresponde ao aumento do valor do biomarcador.

3.3.2 - Considerando o valor do biomarcador agrupado por categorias

3.3.2.1 - No Grupo 1 – Gatos normais e saudáveis (Controlo)

As diferenças significativas e não significativas entre os parâmetros ecocardiográficos e o biomarcador cardíaco são calculadas a partir dos seus valores médios e distribuição de valores (Gráficos 14 e 15).

Gráficos 14 e 15 - Valores médios e distribuição de valores dos parâmetros ecocardiográficos conforme as categorias correspondentes aos *cut-offs* para a [NT-proBNP], para o Grupo 1

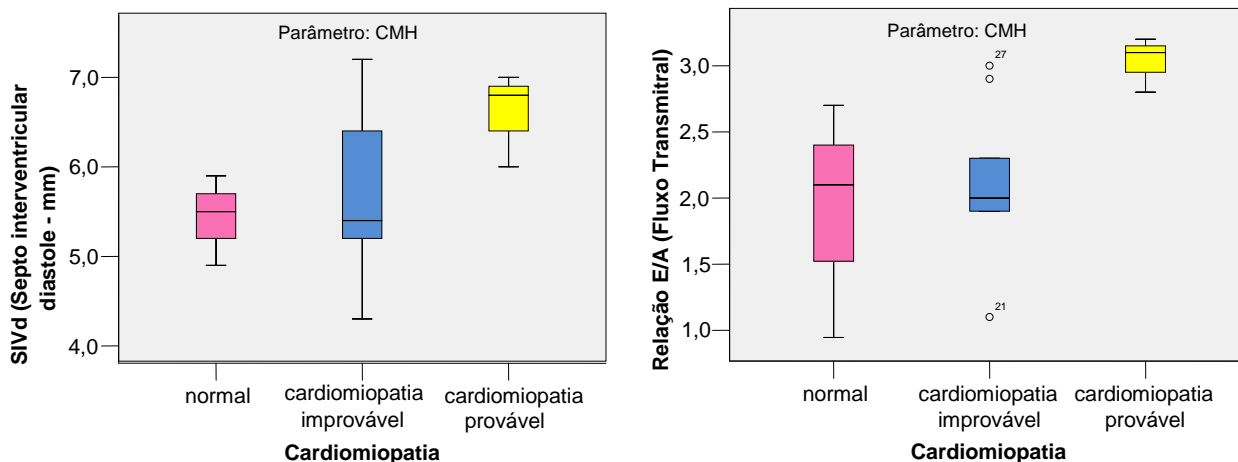


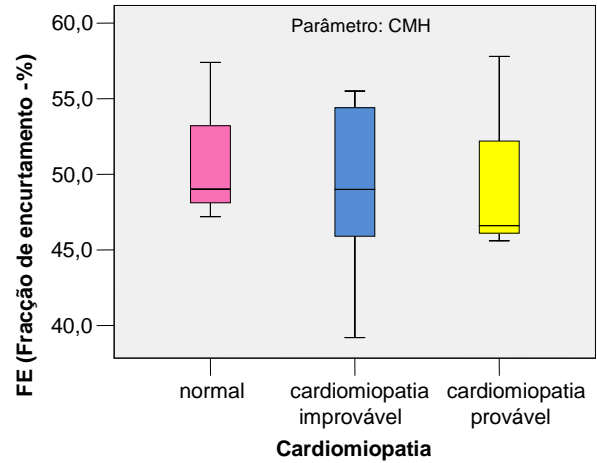
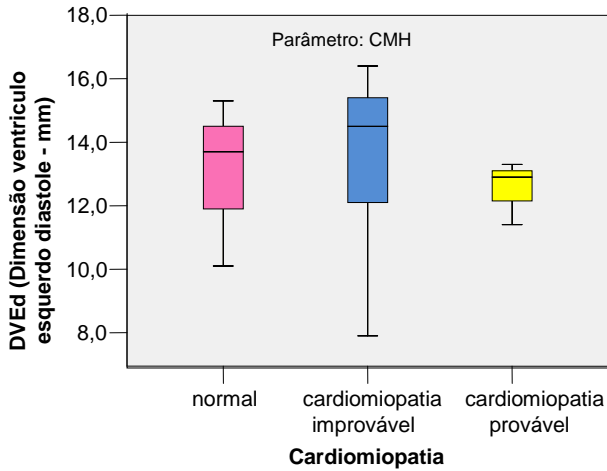
O valor médio da relação E/A é superior para os gatos que seriam considerados normais, sendo as diferenças observadas estatisticamente significativas.

Por sua vez, os valores médios do SIVd, da relação AE/AO e do DVEd são idênticos para os gatos situados na categoria “normal” e na “cardiomiopatia improvável”; o valor médio do PVEd é superior para os gatos na categoria “cardiomiopatia improvável”, o valor médio de FE é superior para os gatos que seriam considerados normais. No entanto, as diferenças observadas não são estatisticamente significativas. Deste modo, para os gatos normais e saudáveis (Grupo 1), não se verifica nenhuma relação significativa entre os parâmetros ecocardiográficos e o valor do biomarcador, com exceção da relação E/A (Fluxo transmitral).

3.3.2.2 - No Grupo 2 – Gatos com CMH

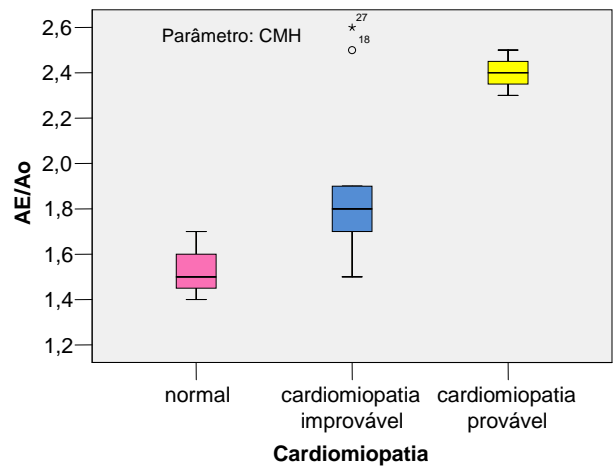
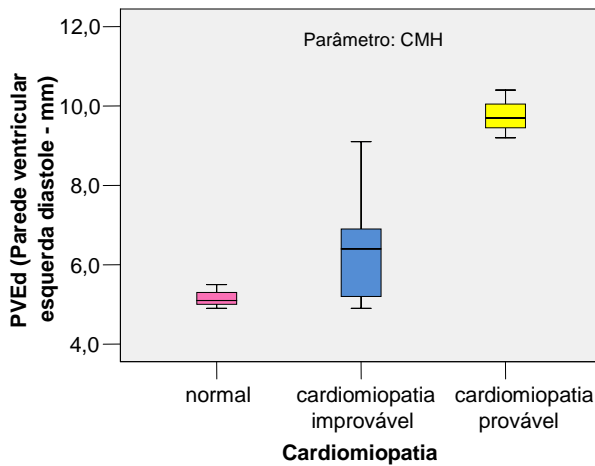
Gráficos 16, 17, 18 e 19 - Valores médios e distribuição de valores dos parâmetros ecocardiográficos conforme as categorias correspondentes aos *cut-offs* para a [NT-proBNP], para o Grupo 2





No grupo 2, os valores médios do SIVd e Relação E/A são inferiores para os gatos categoricamente sem cardiomiopatia e superiores para os gatos com cardiomiopatia provável. Por outro lado, os valores médios do DVEd e FE são idênticos para as três categorias de biomarcador, embora no caso de FE sejam ligeiramente superiores para os gatos que não apresentariam cardiomiopatia. No entanto, as diferenças observadas não são estatisticamente significativas.

Gráficos 20 e 21 - Valores médios e distribuição de valores dos parâmetros ecocardiográficos conforme as categorias correspondentes aos *cut-offs* para a [NT-proBNP], para o Grupo 2



Por fim, os valores médios e distribuição de valores de PVEd e AE/Ao são inferiores para os gatos categorizados como não tendo cardiomiopatia e superiores para os gatos com cardiomiopatia provável, sendo nestes casos, as diferenças observadas estatisticamente significativas.

3.4 - Determinação do poder discriminativo do biomarcador NT-proBNP

Gráfico 22 – Curva ROC para o biomarcador cardíaco na amostra de gatos (n=30)

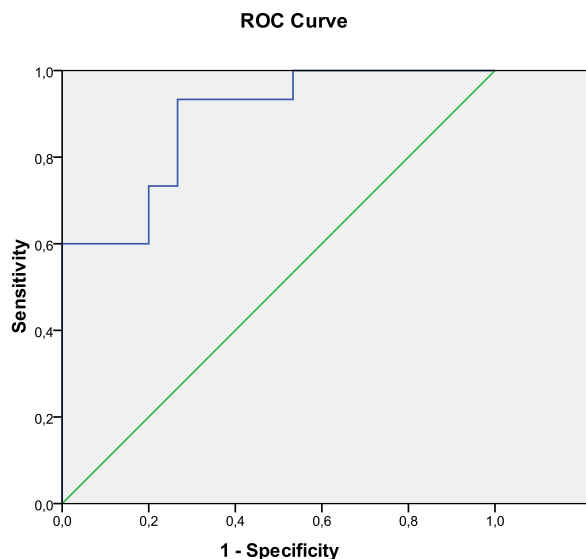


Tabela 20 – Estimativa da área abaixo da curva ROC (representada no gráfico 22)

<i>Test Result Variable(s):pro-BNP felino (pmol/l)</i>				
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,884	0,060	0,000	0,766	1,000

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Neste caso, a área abaixo da curva ROC foi de 0,884 ($p < 0,001$), indicando que é preferível utilizar o biomarcador para determinar se o gato tem a doença do que fazê-lo aleatoriamente. Para determinar a sensibilidade e a especificidade do biomarcador construiu-se a tabela 21 para cada valor de *cut-off* possível para a classificação da CMH.

Tabela 21 - Valores de Sensibilidade e 1-Especificidade para cada valor de *cut-off* possível para classificação da doença

Considerado Positivo (doente) se Maior ou Igual a ^a	Sensibilidade	1 - Especificidade	Especificidade	LR+
17,800	1,000	1,000	0,000	1,000
18,900	1,000	0,933	0,067	1,072
19,050	1,000	0,867	0,133	1,153
19,650	1,000	0,800	0,200	1,250
21,550	1,000	0,733	0,267	1,364
27,650	1,000	0,667	0,333	1,499
33,350	1,000	0,600	0,400	1,667
36,600	1,000	0,533	0,467	1,876
39,050	0,933	0,533	0,467	1,750
39,500	0,933	0,467	0,533	1,998
41,750	0,933	0,400	0,600	2,333
44,600	0,933	0,333	0,667	2,802
46,000	0,933	0,267	0,733	3,494
47,000	0,867	0,267	0,733	3,247
50,400	0,800	0,267	0,733	2,996
53,850	0,733	0,267	0,733	2,745
54,600	0,733	0,200	0,800	3,665
56,200	0,667	0,200	0,800	3,335
58,950	0,600	0,200	0,800	3,000
64,350	0,600	0,133	0,867	4,511
68,500	0,600	0,067	0,933	8,955
68,900	0,600	0,000	1,000	-
73,950	0,467	0,000	1,000	-
83,300	0,400	0,000	1,000	-
88,650	0,333	0,000	1,000	-
94,150	0,267	0,000	1,000	-
101,500	0,200	0,000	1,000	-
144,850	0,133	0,000	1,000	-
196,800	0,067	0,000	1,000	-
209,000	0,000	0,000	1,000	-

a. O menor valor de *cut-off* é o valor de teste mínimo menos 1. O maior valor é o valor de teste máximo observado somado de uma unidade. Todos os outros valores de *cut-off* correspondem às médias de dois valores de teste consecutivos observados.

Se considerarmos um *cut-off* de 54,6 obtém-se uma Sensibilidade=0,733 e 1-Especificidade igual a 0,200, ou seja, a Especificidade=0,800.

No caso do *cut-off* igual a 54,6 obtém-se um Likelihood Ratio Positivo igual a 3,665.

4 - Discussão

Os objectivos deste estudo foram, como já referido, efectuar a comparação dos parâmetros ecocardiográficos em dois grupos, sendo um grupo o de controlo e o outro o grupo de estudo, constituído por gatos diagnosticados com CMH felina; relacionar cada parâmetro

ecocardiográfico com o valor da concentração do biomarcador cardíaco NT-proBNP e, por fim, avaliar o poder discriminativo deste teste. Com a análise dos resultados, pretende-se determinar então a utilidade deste biomarcador como auxiliar na detecção de CMH felina.

Como tal, a análise estatística encontra-se dividida por partes: a primeira consiste na comparação dos valores obtidos na medição dos parâmetros ecocardiográficos e dos valores do biomarcador cardíaco entre os gatos saudáveis e os doentes; a segunda parte diz respeito ao estudo da existência de correlações estatisticamente significativas entre cada parâmetro ecocardiográfico e o valor do biomarcador, tendo em conta o valor deste como variável quantitativa, primeiramente para os gatos saudáveis e, em seguida, para os gatos doentes; a terceira consiste no mesmo, mas tendo em conta o valor do biomarcador como variável qualitativa, ou seja, dividida por categorias; e, por fim, a quarta parte consiste na análise do poder discriminativo do biomarcador, utilizando curvas ROC e determinando a sensibilidade e a especificidade deste teste.

Na primeira fase da análise estatística verifica-se que os valores médios do SIVd, PVEd, AE/Ao e relação E/A são efectivamente superiores para os gatos com CMH. No caso do SIVd, a média calculada do Grupo 1 encontra-se dentro do valor de referência apresentado no Anexo 1 ($\leq 5,5\text{mm}$) e a média do Grupo 2 encontra-se acima desse valor e o mesmo acontece com o parâmetro PVEd. Relativamente à relação AE/Ao, no grupo 1 a média dos valores não é consistente com dilatação atrial. No grupo 2, como a média é superior a 1,5 considera-se consistente com dilatação atrial, característica comum na CMH felina. A avaliação do fluxo transmitral (relação E/A) no grupo 2 revela uma certa disfunção diastólica, na medida em que a média obtida (> 2) revela um aumento na pressão atrial enquanto que no Grupo 1, a média encontra-se abaixo do valor limite de referência para este parâmetro. Nestes quatro parâmetros, visto que o valor da prova foi inferior a 5% ($p < 0,05$), as diferenças observadas são estatisticamente significativas. Por sua vez, verifica-se que o valor médio para a DVEd é ligeiramente superior para o grupo dos gatos saudáveis, encontrando-se os valores médios dos dois grupos dentro dos valores normais de referência, o que é perfeitamente normal e provável de acontecer. Finalmente, verifica-se que a média dos valores da FE é mais elevada no segundo grupo, embora ambos se encontrem igualmente dentro dos valores de referência. No entanto, visto que para estes dois parâmetros o valor da prova foi superior a 5% ($p > 0,05$), as diferenças observadas não são estatisticamente significativas.

Em relação ao biomarcador cardíaco NT-proBNP, avaliando-o quantitativamente, verifica-se uma média de valores superior para o grupo de gatos com CMH relativamente ao grupo de gatos saudáveis. As diferenças observadas são estatisticamente significativas, e são de esperar visto que está teoricamente demonstrado através de vários outros estudos efectuados

anteriormente e referidos na revisão bibliográfica presente nesta dissertação, que a concentração de NT-proBNP encontra-se aumentada em patologias que provoquem hipertrofia do miocárdio ventricular, neste caso CMH. Apesar da média no grupo 2 não ser particularmente elevada, esta encontra-se acima do limiar considerado para os gatos normais (< 50 pmol/L). Por outro lado, ao analisar o biomarcador como variável qualitativa, ou seja, dividido nas categorias propostas pelos Laboratórios IDEXX (normal, cardiomiopatia clínica improvável, cardiomiopatia provável e cardiomiopatia muito provável), verifica-se que no primeiro grupo a maioria pertence à primeira categoria existindo, no entanto, 4 gatos situados na categoria “cardiomiopatia improvável”. Isto poderia significar que estes animais podem estar a desenvolver uma cardiomiopatia oculta encontrando-se ainda assintomáticos. De facto, um dos gatos pertencentes ao grupo 1 apresenta uma espessura do SIVd de 5,5mm, encontrando-se no limite do valor de referência. Não se pode descartar igualmente a possibilidade de existirem, neste grupo, gatos com valores compatíveis com hipertensão sistémica, uma vez que a tensão arterial não foi medida em nenhum dos animais deste estudo e sabe-se que a [NT-proBNP] também se encontra elevada em animais hipertensos. No grupo 2, encontramos novamente constatações contraditórias. Existem 3 animais categorizados como normais, 9 situados na categoria “cardiomiopatia improvável” e apenas 3 na categoria “cardiomiopatia provável”. Apesar de todos os animais do grupo 2 terem sido diagnosticados com a doença, estes valores podem ter surgido devido a alguns factores: a) o facto de alguns animais receberem medicação para o controlo da doença e outros já se encontrarem numa fase mais estabilizada; b) estudos anteriores referem que a concentração do biomarcador se mantém estável quando congelado a -20°C durante 2 semanas e a -80°C por mais de 6 meses (Connolly et al, 2008). As amostras deste estudo foram armazenadas a aproximadamente -18°C , durante 1 mês até à data da análise. Além disso, o tempo decorrido desde a recepção das amostras no laboratório e a realização das análises é desconhecido por parte do autor. Ambos estes factores podem ter provocado alterações nas concentrações iniciais, influenciando os valores obtidos pela análise estatística; c) o facto de a amostra ser reduzida também interfere na realização do teste Qui-quadrado o que obrigou à utilização da simulação por Monte Carlo. Se a amostra fosse constituída por um maior número de animais, os valores obtidos teriam sido certamente diferentes e mais óbvios.

Passando à segunda parte da análise estatística, após a averiguação da relação entre cada parâmetro ecocardiográfico e o valor do biomarcador (tendo este em conta como variável quantitativa), no grupo 1 não se verificou nenhum valor de prova inferior a 5% ($p < 0.05$), logo não existe nenhuma relação significativa entre os parâmetros ecocardiográficos e o valor do biomarcador. Visto este ser um grupo de controlo, sem patologia clínica, este resultado já era

de esperar. No grupo 2, dois resultados apresentaram valor de prova inferior a 5% ($p < 0,05$), ou seja, verificaram-se correlações estatisticamente significantes entre o biomarcador e dois parâmetros ecocardiográficos: 1) NT-proBNP felino e PVEd, sendo positiva e forte (para um nível de significância de 0,01); 2) NT-proBNP e AE/Ao, sendo positiva e normal (para um nível de significância de 0,05). O facto de as relações serem positivas significa que os gatos com CMH que apresentam maiores valores na [NT-proBNP], apresentam também valores superiores na espessura da parede ventricular esquerda e também valores superiores na rácio entre o AE e a raiz da aorta (ao aumento do valor de um, corresponde um aumento no valor do outro). O facto da relação entre o NT-proBNP e a PVEd ser forte é uma constatação relativamente importante, pois na maior parte das vezes o diagnóstico de CMH felina é um diagnóstico feito por exclusão e confirmado com o recurso à ecocardiografia, sendo o maior indicativo a presença de hipertrofia da parede ventricular. Deste modo, valores aumentados do biomarcador cardíaco indicam automaticamente hipertrofia da parede ventricular, auxiliando no diagnóstico da doença (após exclusão de outras causas de hipertrofia ventricular). Por sua vez, a relação entre o biomarcador e a relação AE/Ao ser apenas normal não é relevante pois a dilatação do AE em caso de CMH pode ou não estar presente, dependendo da gravidade da doença, e se efectivamente existir dilatação atrial, a concentração do biomarcador vai estar aumentada.

Relativamente à terceira parte da análise estatística, tratando o valor do biomarcador em categorias, no grupo 1 não se verifica nenhuma relação significativa entre os parâmetros ecocardiográficos e o valor do biomarcador, com excepção da relação E/A, que se observou ser superior para a categoria “normal”. Este resultado é contraditório e desvalorizado já pelas razões anteriormente descritas, pelo facto de as diferenças observadas serem pequenas e também porque os valores médios continuam dentro dos valores de referência, não sendo então significativos. Finalmente, para os gatos do grupo 2, verificam-se mais uma vez, relações significativas entre os parâmetros PVEd e relação AE/Ao e o biomarcador, sendo que no geral os valores dos parâmetros são inferiores para os gatos categorizados como “normais”, intermédios para os gatos categorizados como tendo cardiomiopatia clínica improvável e superiores para os gatos categorizados como tendo cardiomiopatia provável. Apenas nos parâmetros DVEd e FE se verificaram valores médios idênticos para as três categorias, embora no último sejam ligeiramente superiores para os gatos da categoria “normal”, no entanto as diferenças não são estatisticamente significativas. A avaliação da correlação entre os parâmetros e o valor do biomarcador dividido por categorias veio comprovar os resultados já obtidos ao analisá-lo como variável quantitativa.

Relativamente à quarta e última parte da análise estatística, determinou-se na análise ROC que a área abaixo da curva é de 0,884. Por ser um valor que se encontra mais próximo de 1 do que

de 0,5 verifica-se maior probabilidade do resultado do ensaio de um caso positivo escolhido aleatoriamente exceder o resultado negativo, ou seja, o biomarcador tem bom poder discriminatório sendo, como referido, melhor utilizar o biomarcador para determinar a existência de CMH do que fazê-lo de forma aleatória. No que diz respeito à Tabela 21, considerou-se um valor de *cut-off* de 54,6 de modo a obter-se uma sensibilidade e especificidade satisfatórios. Com este valor, obteve-se uma sensibilidade de 0,733, ou seja, 73% dos casos com doença são correctamente classificados e especificidade de 0,800, ou seja, 80% dos casos negativos serão correctamente classificados. Para este mesmo valor de *cut-off*, obteve-se uma LR+ igual a 3,665. Isto significa que para um resultado positivo (gato com CMH), esse resultado é 3,655 vezes mais provável de ocorrer num gato efectivamente doente do que num sem a doença.

5 - Conclusão

Em Medicina Veterinária, o diagnóstico de CMH felina, até aos dias de hoje, tem sido única e exclusivamente feita através do recurso à ecocardiografia. Por este ser um exame que nem sempre se encontra disponível em todas as clínicas, por ser relativamente caro e por exigir um elevado grau de especialização para uma correcta interpretação do exame por parte do operador, surgiu o interesse e a curiosidade em estudar a eficácia dos biomarcadores cardíacos em circulação em caso de doença cardíaca.

No presente estudo, com base na análise e interpretação dos resultados obtidos, conclui-se que recorrendo à ecocardiografia, os parâmetros que melhor nos indicam a presença de cardiomiopatia hipertrófica são a espessura da parede ventricular esquerda em diástole e do septo interventricular, a existência de dilatação atrial, e a avaliação do fluxo transmitral, sendo que quanto maiores os valores, mais grave a doença. A segunda conclusão importante foi atingida com a verificação de que os valores da concentração de NT-proBNP encontram-se efectivamente elevados nos casos de CMH, evidenciado já anteriormente em outros estudos, devido à sua liberação para a circulação após o estiramento da parede ventricular hipertrofiada. Relativamente ao estabelecimento de uma correlação entre cada parâmetro ecocardiográfico e o valor sérico do biomarcador cardíaco NT-proBNP, conclui-se que o aumento na espessura da parede ventricular e a presença de dilatação atrial vão directamente dar origem a um aumento na concentração do biomarcador. Deste modo, observando valores elevados do biomarcador pode-se associar a elevada probabilidade da parede ventricular esquerda se encontrar hipertrofiada e, consecutivamente, incluir a possibilidade de CMH como diagnóstico final.

Por fim, tendo em conta que neste estudo este teste possuiu uma sensibilidade e especificidade relativamente elevadas, pode-se afirmar que a capacidade diagnóstica do teste é boa e pode, eventualmente, vir a ser no futuro uma importante ferramenta auxiliar no diagnóstico de

cardiomiopatia hipertrófica felina. De qualquer modo, e devido às várias limitações existentes nos vários estudos já efectuados até à actualidade, mais investigações serão necessárias até se estabelecer a precisão e eficácia deste tipo de teste, continuando a ecocardiografia a ser o exame de eleição para o diagnóstico definitivo desta patologia.

Bibliografia

- Atkins, C.E. (2005). An approach to asymptomatic acquired heart disease in dogs and cats [versão electrónica]. In Proceedings of the Small Animal Veterinary Association, Mexico City, Mexico – 2005. Acedido em Março 24, 2010, disponível em: www.ivis.org/proceedings/wsava/2005/73.pdf.
- Atkins, C.E. (2005a). Feline hypertrophic cardiomyopathy [versão electrónica]. In *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association, Mexico City, Mexico – 2005*. Acedido em Março 24, 2010, disponível em: www.ivis.org/proceedings/wsava/2005/67.pdf.
- Atkins, C.E. (2006). Management of feline hypertrophic cardiomyopathy: Innovations and controversies [versão electrónica]. In *NAVC Proceedings 2006, North American Veterinary Conference, 11-Jan-2006*. Acedido em Março 3, 2010, disponível em: www.ivis.org/proceedings/NAVC/2006/SAE/060.asp?LA=1.
- Atkins, C.E. (2009). Feline hypertrophic cardiomyopathy [versão electrónica]. In *Proceedings of the European Veterinary Conference – Voorjaarsdagen, Amsterdam, The Netherlands, Apr. 23-25, 2009*. pp. 6-8. Acedido em Março 3, 2010, disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/voorjaarsdagen/2009/cardiology.pdf>.
- Baty, C.J. (2004). Feline hypertrophic cardiomyopathy: an update. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 34, 1227-1234.
- Beardow, A.W. (2008). Cardiac biomarkers: The value of NTproBNP [versão electrónica]. In IDEXX Laboratories (Eds.), *DX Consult*, No 2, Vol 1, 2008. Acedido em Jan 20, 2010, disponível em: http://www.idexx.com/pubwebresources/pdf/en_us/smallanimal/reference-laboratories/case-study-cardiac-biomarkers-ntprobnp.pdf.
- Bishop, S.P. (2004). Canine and feline cardiomyopathy [versão electrónica]. In *55th Annual Meeting of the American College of Veterinary Pathologists (ACVP) & 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Pathology (ASVCP)*, ACVP & ASVCP (Eds.), 13-Nov-2004. Acedido em Março 3, 2010, disponível em: www.ivis.org/proceedings/ACVP/2004/Bishop/chapter_frm.asp?LA=1.

- Boon, J.A. (1998). Chapter 4: Acquired heart disease. In *Manual of Veterinary Echocardiography*. (pp. 304-320). Baltimore, Maryland (USA): Williams & Wilkins.
- Boswood, A. (2007). Laboratory tests for the diagnosis of heart disease and failure in dogs and cats [versão electrónica]. In *Proceeding of the World Small Animal Veterinary Association, Sydney, Australia – 2007*. Acedido em Março 3, 2010, disponível em: www.ivis.org/proceedings/wsava/2007/pdf/81_20070504082230_abs.pdf.
- 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 [abstract] [versão electrónica]. In *Journal of Small Animal Practice* (2008), 49, 26-32. Acedido em Fev 5, 2010, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18005104>.
- Boswood, A. (2009). Biomarkers in cardiovascular disease: Beyond natriuretic peptides. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, S23-S32.
- Caro, A. (2008). Feline Medicine: Feline hypertrophic cardiomyopathy [versão electrónica]. In *Proceedings of the SEVC – Southern European Veterinary Conference, Oct. 17-19, 2008, Barcelona, Spain*. Acedido em Março 3, 2010, disponível em: www.ivis.org/proceedings/sevc/2008/caro2.pdf.
- Chetboul, V. & Biourge, V. (2009). Acquired cardiovascular diseases in cats: The influence of nutrition [versão electrónica]. In P. Pibot, V. Biourge & D.A. Elliot (Eds.), *Encyclopedia of Feline Clinical Nutrition*. Acedido em Março 4, 2010, disponível em: www.ivis.org/advances/rcfeline/chap9part4/chapter.asp?LA=1.
- Connolly, D.J., Magalhaes, R.J.S., Syme, H.M., Boswood, A., Fuentes, V.L., Chu, L. & Metcalf, M. (2008). Circulating natriuretic peptides in cats with heart disease [versão electrónica]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2008 Jan-Feb, 22(1), 96-105. Acedido em Fev. 5, 2010, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18289295>.

- Connolly, D.J., Brodbelt, D.C., Copeland, H., Collins, S. & Fuentes, V.L. (2009). Assessment of the diagnostic accuracy of circulating cardiac troponin I concentration to distinguish between cats with cardiac and non-cardiac causes of respiratory distress. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, 71-78.
- Connolly, D.J., Magalhaes, R.J.S., Fuentes, V.L., Boswood, A., Cole, G., Boag, A. & Syme, H.M. (2009). Assessment of the diagnostic accuracy of circulating natriuretic peptide concentrations to distinguish between cats with cardiac and non-cardiac causes of respiratory distress. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, S41-S50.
- Drobatz, K.J. (2009). Measures of accuracy and performance of diagnostic tests. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, S33-S40.
- French, A. (2008). Feline cardiomyopathies – an update [versão electrónica]. In *Proceedings of the 33rd World Small Animal Veterinary Congress, Dublin, Ireland – 2008*. pp. 104-106. Acedido em Março 15, 2010, disponível em: www.ivis.org/proceedings/wsava/2008/lecture4/14.pdf?LA=1.
- Fox, P.R. (2003). Hypertrophic cardiomyopathy: Clinical and pathological correlates. *Journal of Veterinary Cardiology*, 5, 2, 39-44.
- Fox, P.R. (2004). Endomyocardial fibrosis and restrictive cardiomyopathy: pathologic and clinical features. *Journal of Veterinary Cardiology*, 6, 1, 25-31.
- Fox, P.R. (2006). Feline heart disease – New perspectives [versão electrónica]. In *NAVC Proceedings 2006, North American Veterinary Conference, 11-Jan-2006*. Acedido em Março 15, 2010, disponível em: www.ivis.org/proceedings/NAVC/2006/SAE/069.asp?LA=1.
- Fox, P.R. (2007). Managing feline heart disease – an evidence based approach [versão electrónica]. In *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association, Sydney, Australia – 2007*. Acedido em Março 4, 2010, disponível em: www.ivis.org/proceedings/Wsava/2007/pdf/52_20070401192749_abs.pdf.

- Fox, P.R., Oyama, M.A., Reynolds, C., Rush, J.E., DeFrancesco, T.C., Keene, B.W., Atkins, C.E., MacDonald, K.A., Shober, K.E., Bonagura, J.D., Stepien, R.L., Kellihan, H.B., Nguyenba, T.P., Lehmkuhl, L.B., Lefbom, B.K., Moise, N.S. & Hogan, D.F. (2009). Utility of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) to distinguish between congestive heart failure and non-cardiac causes of acute dyspnea in cats. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, S51-S61.
- Fuentes, V.L. (2007). Management of feline heart failure [versão electrónica]. In *Proceedings of the SCIVAC Congress, Rimini, Italy, 2007*. pp. 241-241. Acedido em Março 25, 2010, disponível em: www.ivis.org/proceedings/scivac/2007/fuentes3_en.pdf?LA=1.
- Fuentes, V.L. (2009). Chapter 178: Management of feline myocardial disease. In J.D. Bonagura & D.C. Twedt, eds. *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. (pp. 808-815). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Fuentes, V.L. (2009a). Management of feline heart disease [versão electrónica]. In *Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress – WSAVA 2009*, São Paulo, Brazil, 2009. Acedido em Dez 17, 2010, disponível em: <http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2009&Category=&PID=53608&O=Generic>.
- Gavaghan, B. (2007). The value and limitations of echocardiography in small animal practice [versão electrónica]. In *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association, Sydney, Australia – 2007*. Acedido em Março 15, 2010, disponível em: www.ivis.org/proceedings/Wsava/2007/pdf/gavaghan05.pdf.
- Gremmler, B., Kunert, M., Schleiting, H., Kisters, K. & Ulbricht, L.J. (2003). Relation between N-terminal pro-brain natriuretic peptide values and invasively measured left ventricular hemodynamic indices [versão electrónica]. In *Experimental & Clinical Cardiology*, 8, 2, 91-94. Acedido em Dez 4, 2010, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2716205/>.
- Hägström, J. (2003). Hypertrophic cardiomyopathy in cats - it used to be so simple [versão electrónica]. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 5, 139–141.

- Hägström, J. (2006). Screening for hypertrophic cardiomyopathy in cats – The European experience [versão electrónica]. In *NAVC Proceedings, 2006, North American Veterinary Conference, 11-Jan-2006*. Acedido em Março 4, 2010, disponível em: www.ivis.org/proceedings/NAVC/2006/SAE/076.asp?LA=1.
- Hägström, J. (2006a). Value of measuring cardiac troponins in your practice [versão electrónica]. In *NAVC Proceedings, 2006, North American Veterinary Conference, 11-Jan-2006*. Acedido em Março 4, 2010, disponível em: www.ivis.org/proceedings/NAVC/2006/SAE/075.asp?LA=1.
- Hsu, A., Kittleson, M.D. & Paling, A. (2009). Investigation into the use of plasma NT-proBNP concentration to screen for feline hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, S63-S70.
- Kellihan, H.B., Oyama, M.A., Reynolds, C.A. & Stepien, R.L. (2009). Weekly variability of plasma and serum NT-proBNP measurements in normal dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, S93-S97.
- Kimmenade, R.R.J. van & Januzzi Jr., J.L. (2009). The evolution of the natriuretic peptides – Current applications in human and animal medicine. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, S9-S21.
- Kittleson, M.D. (2005). Feline myocardial disease. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (pp. 1087-1095). 6th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Lalor, S.M., Connolly, D.J., Elliott, J. & Syme, H.M. (2009). Plasma concentrations of natriuretic peptides in normal cats and normotensive and hypertensive cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, S71-S79.
- MacDonald, K. (2008). Current strategies for treatment of feline cardiomyopathies and congestive heart failure [versão electrónica]. In *International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians, May 30 – June 1, 2008, Rimini, Italy*. Acedido em Abril 5, 2010, disponível em: www.ivis.org/proceedings/scivac/2008/macdonald2_en.pdf?LA=1.

- MacDonald, K. (2008a). Essential tools for diagnosis of feline heart disease and heart failure. [versão electrónica]. In *International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians, May 30 – June 1, 2008, Rimini, Italy*. Acedido em Março 15, 2010, disponível em: www.ivis.org/proceedings/scivac/2008/macdonald1_en.pdf?LA=1.
- MacDonald, K. (2008b). In-depth assessment of the diagnosis and treatment of feline hypertrophic cardiomyopathy, with an emphasis on Maine Coon cats [versão electrónica]. In *International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians, May 30 – June 1, 2008, Rimini, Italy*. Acedido em Março 15, 2010, disponível em: www.ivis.org/proceedings/scivac/2008/macdonald3_en.pdf?LA=1.
- MacDonald, K. (2008c). Understanding the dreaded clot: pathophysiology and treatment of feline cardiogenic arterial thromboembolism [versão electrónica]. In *International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians, May 30 – June 1, 2008, Rimini, Italy*. Acedido em Março 15, 2010, disponível em: www.ivis.org/proceedings/scivac/2008/macdonald4_en.pdf?LA=1.
- MacDonald, K. (2010). Chapter 252: Myocardial disease: Feline. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Volume 2. (pp. 1328-1335). 7th ed. Missouri: Elsevier.
- MacLean, H.N., Abbott, J.A., Ward, D.L., Huckle, W.R., Sisson, D.D. & Pyle, R.L. (2006). N-terminal atrial natriuretic peptide immunoreactivity in plasma of cats with hypertrophic cardiomyopathy [abstract] [versão electrónica]. In *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2006 Mar-Apr; 20, 2, 248-9. Acedido em Abril 6, 2010, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16594584>.
- Morrison, L.K., Harrison, A., Krishnaswamy, P., Kazanegra, R., Clopton, P. & Maisel, A. (2002). Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea [versão electrónica]. *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 39, Issue 2, 16 January 2002, 202-209. Acedido em Nov. 2, 2009, disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11788208.

- Oyama, M.A. (2006). Evaluation of heart function using blood-based tests: current use and future applications [versão electrónica]. In *International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians, May 19-21, 2006*. Acedido em Nov 25, 2009, disponível em: www.ivis.org/proceedings/scivac/2006/oyama1_en.pdf?LA=1.
- Oyama, M.A. (2007). Cardiac blood tests: When, how and why to use them [versão electrónica]. In *NAVC Proceedings 2007, North American Veterinary Conference, 13-Jan-2007*. Acedido em Março 3, 2010, disponível em: www.ivis.org/proceedings/navc/2007/SAE/058.asp?LA=1.
- Oyama, M.A. (2008). Using BNP tests in dogs & cats with heart disease. In *ACVIM Proceedings 2008*, American College of Veterinary Internal Medicine. 105 – 106.
- Oyama, M.A. (2009). Biochemical markers of heart disease [versão electrónica]. In *Proceeding of the SEVC - Southern European Veterinary Conference, Oct. 2-4, 2009, Barcelona, Spain*. Acedido em Março 4, 2010, disponível em: www.ivis.org/proceedings/sevc/2009/eng/Oyama1.pdf.
- Pernas, G.S. (2009). Resúmenes de ponencias de los congresos ECVIM-CA Y ACVIM: Biomarcadores cardiacos [versão electrónica]. In *Octavo Congreso de Especialidades Veterinarias, 28 y 29 de Marzo, 2009*. Acedido em Jan. 20, 2010, disponível em: http://www.avepa.org/grupos/gecar/cursos/2009_gta/CARDIO09.pdf.
- Prosek, R. & Ettinger, S.J. (2010). Chapter 236: Biomarkers of cardiovascular disease. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine, Volume 2*. (pp. 1187-1193). 7th ed. Missouri: Elsevier.
- Reynolds, C. & Oyama, M. (2008). Biomarkers in the diagnosis of canine heart disease [versão electrónica]. In *Veterinary Focus*, (2008), 18, 3, 2-6. Acedido em Jan 4, 2010, disponível em: http://www.ivis.org/journals/vetfocus/18_3/en/1.pdf.

- Serres, F., Pouchelon, J., Poujol, L., Lefebvre, H.P., Trumel, C., Daste, T., Sampedrano, C.C., Gouni, V., Tissier, R., Hawa, G. & Cetboul, V. (2009). Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration helps to predict survival in dogs with symptomatic degenerative mitral valve disease regardless of and in combination with the initial clinical status at admission. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, 103-121.
- Schober, K.E. (2005). Biochemical markers of cardiovascular disease. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (pp. 940-947). 6th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Schober, K. & Todd, A. (2010). Echocardiographic assessment of left ventricular geometry and the mitral valve apparatus in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology*, doi:10.1016.
- Sisson, D. (2004). Cardiac biomarkers: Proof of concept and clinical application [versão electrónica]. Acedido em Fev 5, 2010, disponível em: www.avepa.org/grupos/gecar/cursos/Sisson1.pdf.
- Solter, P.F. (2007). Clinical biomarkers of cardiac injury and disease [versão electrónica]. In *Proceeding of the ACVP/ASVCP: Concurrent Annual Meetings. November 10-14, 2007. Savannah, Georgia*. Acedido em Fev. 6, 2010, disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/acvp/2007/solter.pdf?LA=1>.
- Strickland, K. N. (2007). Feline cardiomyopathy [versão electrónica]. In *NAVC Proceedings 2007, North American Veterinary Conference, 13-Jan-2007*. Acedido em Março 15, 2010, disponível em: www.ivis.org/proceedings/navc/2007/SAE/065.asp?LA=1.
- Taillefer, M. & Fruscia, R.D. (2006). Benazepril and subclinical feline hypertrophic cardiomyopathy: A prospective, blinded, controlled study [versão electrónica]. In *The Canadian Veterinary Journal*, 2006 May; 47(5): 437–445. Acedido em Abril 10, 2010, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1444904/>.

- Terri, D.F. (2008). Cardiac biomarkers: A blood test for heart disease? [versão electrónica]. In *Proceeding of the LAVC – Latin American Veterinary Conference, Oct. 3-6, 2008, Lima, Peru*. pp. 30-33. Acedido em Março 3, 2010, disponível em: www.ivis.org/proceedings/lavc/2008/francesco_terri.pdf.
- Terri, D.F. (2008a). Small animal echocardiography 101 [versão electrónica]. In *Proceeding of the LAVC – Latin American Veterinary Conference, Oct. 3-6, 2008, Lima, Peru*. pp. 33-38. Acedido em Março 3, 2010, disponível em: www.ivis.org/proceedings/lavc/2008/francesco_terri.pdf.
- Terri, D.F. (2008b). Small animal echocardiography – Clinical cases: Hypertrophic cardiomyopathy [versão electrónica]. In *Proceeding of the LAVC – Latin American Veterinary Conference, Oct. 3-6, 2008, Lima, Peru*. pp. 41-42. Acedido em Março 3, 2010, disponível em: www.ivis.org/proceedings/lavc/2008/francesco_terri.pdf.
- Ware, W. (2009). Chapter 2: Diagnostic tests for the cardiovascular system. In R.W. Nelson & C.G. Couto, eds. *Small Animal Internal Medicine*. (p. 49). 4th ed. Philadelphia, USA: Mosby Elsevier.
- Ware, W.A. (2009a). Feline hypertrophic cardiomyopathy. In C.G. Couto & R.W. Nelson, eds. *Small Animal Internal Medicine*. (pp. 142-149). 4th ed. Philadelphia, USA: Mosby Elsevier.
- Wu, A.H.B. & Feng, Y.J. (2007). Diferenças bioquímicas entre troponina T e troponina I e o significado para o diagnóstico das síndromes coronárias agudas [versão electrónica]. In *RocheNews*, Ano 9, N 4, Agosto/Setembro 2007. pp. 8-9. Acedido em Nov 18, 2010, disponível em: http://www.newslab.com.br/newslab/pdf/artigos83/rochinnews/roche_83.pdf.
- Yonewaza, L.A., Silveira, V.F., Machado, L.P. & Kohayagawa, A. (2009). Marcadores cardíacos na medicina veterinária [versão electrónica]. In *Ciência Rural*, Vol 40, 1, Santa Maria, Jan./Fev. 2010. Acedido em Nov 18, 2010, disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-84782009005000227&script=sci_arttext.

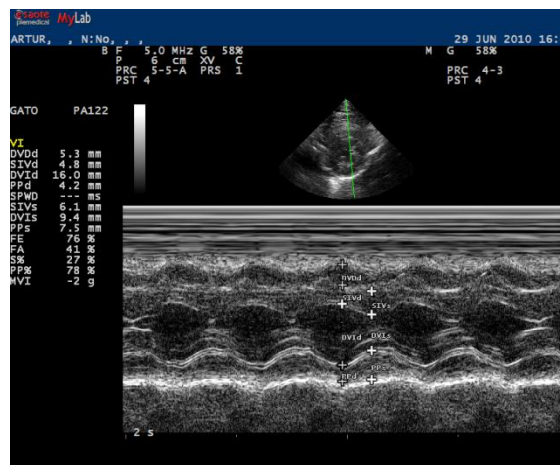
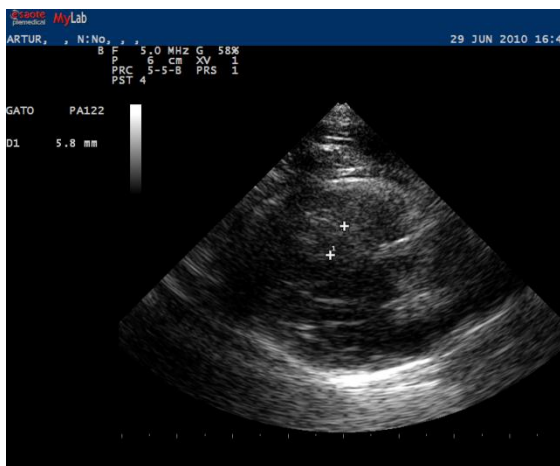
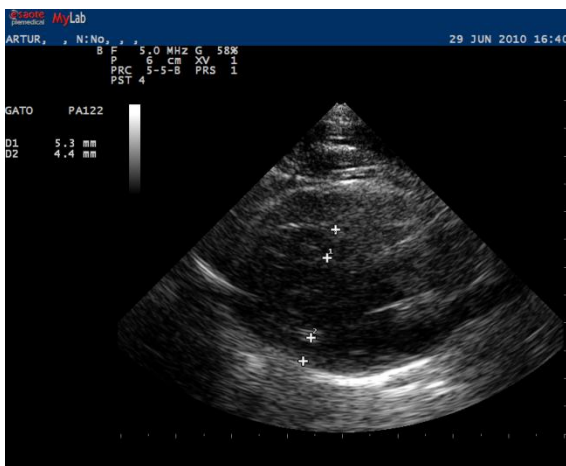
ANEXOS

Anexo 1 – Valores ecocardiográficos de referência em felinos (Ware, 2009)

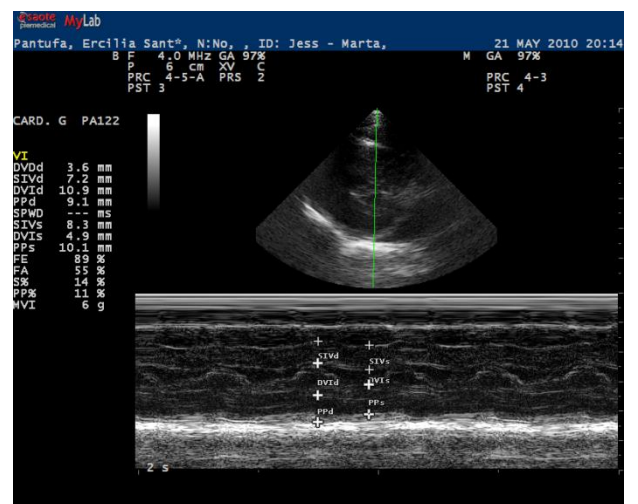
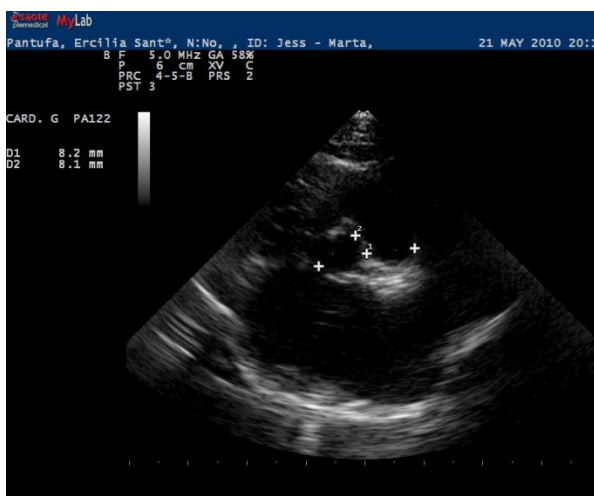
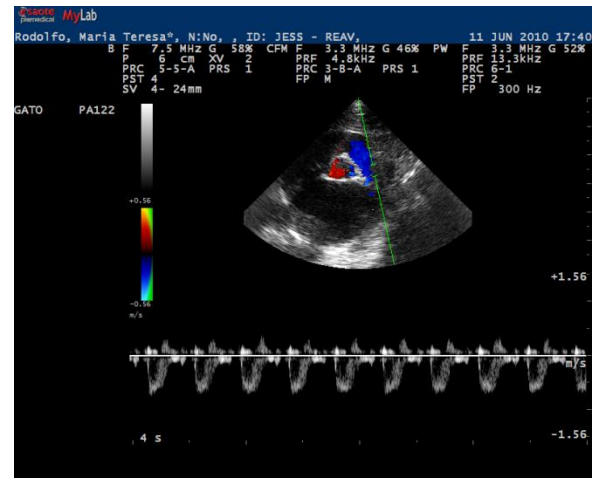
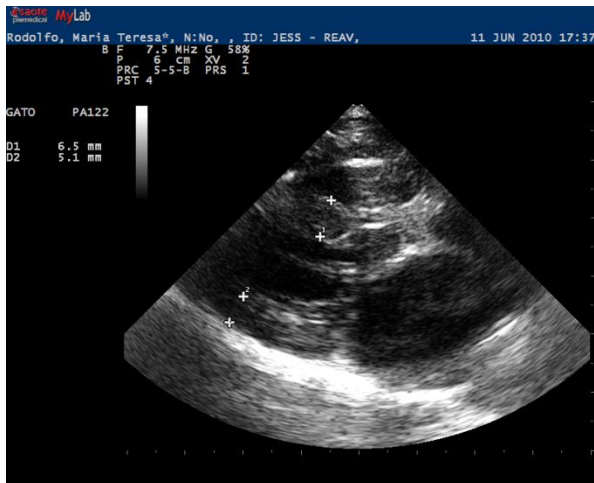
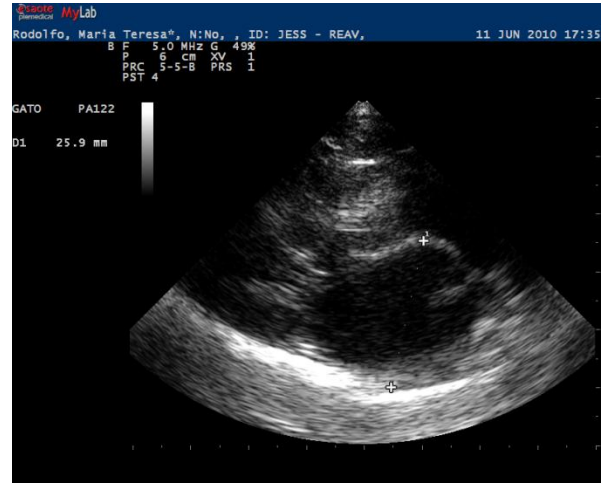
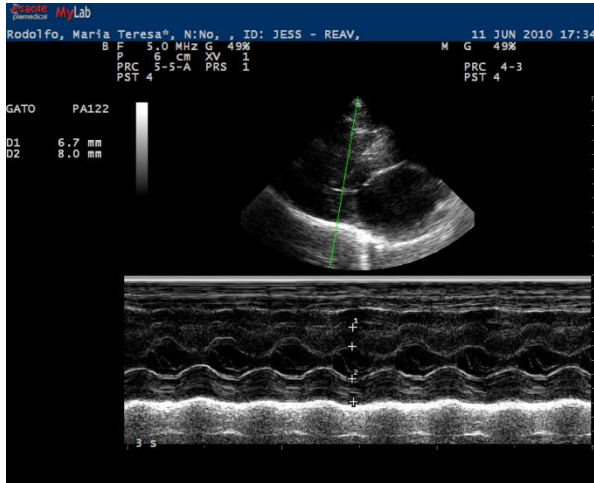
Parâmetro	Valor de referência
DVE _d (mm)	12 - 18
DVE _s (mm)	5 - 10
PVE _d (mm)	≤ 5.5
PVE _s (mm)	≤ 9
SIV _d (mm)	≤ 5.5
SIV _s (mm)	≤ 9
AE (mm)	7 - 14
Ao (mm)	8 - 11
FE (%)	35 - 65
EPSS (mm)	≤ 4

Legenda: Ao, aorta; AE, átrio esquerdo; EPSS, distância entre o folheto anterior da válvula mitral e o septo interventricular, aquando da abertura máxima da válvula (E point septal separation); DVE_d e DVE_s, diâmetro interno do ventrículo esquerdo no final da diástole e sístole, respectivamente; FE, fracção de encurtamento; PVE_d e PVE_s, espessura da parede ventricular esquerda do final da diástole e sístole, respectivamente; SIV_d e SIV_s, espessura do septo interventricular no final da diástole e sístole, respectivamente.

Anexo 2 - Imagens ecocardiográficas de um gato do Grupo 1



Anexo 3 - Imagens ecocardiográficas de gatos do Grupo 2



Anexo 4 – Registo dos valores dos parâmetros ecocardiográficos e do biomarcador cardíacos nos 30 gatos do estudo

Parâmetro	SIVd (Septo interventricular diastole - mm)	DVEd (Dimensão ventriculo esquerdo diastole - mm)	FE (Fracção de encurtamento - %)	PVEd (Parede ventricular esquerda diastole - mm)	AE/AO	Relação E/A (Fluxo Transmitral)	pro-BNP felino (pmol/l)
Normal 1	4,8	16,0	41,3	4,2	1,5	1,5	18,8
Normal 2	5,2	15,3	47,7	4,1	1,4	1,3	45,5
Normal 3	4,4	13,5	55,6	4,3	1,5	0,9	39,2
Normal 4	4,1	11,5	23,5	4,9	1,2	1,2	68,6
Normal 5	4,1	16,4	47,6	3,4	1,3	1,5	34,3
Normal 6	4,7	13,5	65,2	4,7	1,4	1,5	20,2
Normal 7	3,6	10,4	26,9	3,3	1,4	1,3	32,4
Normal 8	5,5	13,9	45,1	5,0	1,3	1,2	68,4
Normal 9	5,3	13,6	42,2	4,2	1,3	1,3	22,9
Normal 10	4,1	14,0	53,4	4,1	1,2	1,1	54,4
Normal 11	4,2	14,3	48,9	3,9	1,4	1,3	19,1
Normal 12	4,2	13,5	57,7	4,4	1,2	1,3	39,8
Normal 13	5,1	15,4	43,0	4,5	1,2	1,4	43,7
Normal 14	4,1	13,7	54,4	4,2	1,2	1,2	19,0
Normal 15	4,5	13,6	50,2	4,3	1,5	1,2	60,3
CMH 1	5,5	15,3	49,0	5,5	1,4	0,9	47,5
CMH 2	6,0	11,4	45,6	10,4	2,5	3,2	185,6
CMH 3	7,2	10,9	55,0	9,1	2,5	2	89,4
CMH 4	5,4	15,5	45,8	6,9	1,9	1,9	87,9
CMH 5	5,4	7,9	39,2	6,4	1,6	2,9	53,3
CMH 6	6,4	14,5	47,6	4,9	1,5	1,1	69,2
CMH 7	5,9	10,1	57,4	4,9	1,7	2,7	46,5
CMH 8	6,8	12,9	46,6	9,7	2,4	3,1	208
CMH 9	5,6	16,4	54,4	4,9	1,7	2,0	78,7
CMH 10	4,9	13,7	47,2	5,1	1,5	2,1	38,9
CMH 11	4,3	12,1	55,5	5,4	1,8	2,3	69,2
CMH 12	7,1	13,1	45,9	8,8	2,6	3,0	54,8
CMH 13	7,0	13,3	57,8	9,2	2,3	2,8	104,1
CMH 14	5,2	15,4	49,0	6,5	1,9	2,1	98,9
CMH 15	4,9	14,6	51,2	5,2	1,7	1,9	57,6
Min - Máx 95% I.C.	4,3 - 5,7	13,0 - 17,2	45,0 - 65,0	4,1 - 5,1	1,1 - 1,5	1,0 - 2,0	

Anexo 5 - Resultado da análise ao proBNP de um gato do “Grupo 1 – Controlo”



PROPIETARIO: 14621600 .
NOMBRE ANIMAL: .
NUMERO DE MUESTRA: 458009
FECHA RECEPCION: 18/08/2010
FECHA EMISION: 20/08/2010

BM ANALISES CLINICAS (1496)
RUA DE SOUSA TREPÁ, 14-20
4780-554
SANTO TIRSO

BIOQUIMICA ESPECIAL

	Resultado	Val. Ref.
pro - BNP FELINO ELISA	32.4 pmol/l	-

GATO

<100 : Una cardiopatía clínica es muy improbable.
100-270 : Es improbable que el paciente sufra una cardiopatía clínica. Sin embargo, no se puede descartar que el paciente se encuentre en las fases tempranas de la enfermedad. Se recomienda hacer una ecocardiografía o repetir el examen en 3-6 meses. Si el paciente presenta signos clínicos, es relativamente improbable que estos sean causados por una cardiopatía.
>270 : Una cardiopatía clínica es muy probable. Se recomiendan otros exámenes clínicos, incluso una ecocardiografía.

La terapia a seguir debe decidirse de acuerdo al resultado de los exámenes cardíacos adicionales.

La administración de medicamentos para pacientes cardíacos puede llevar a una disminución de la concentración de Nt-proBNP. Las arritmias e hipertensión pulmonar y sistémica pueden causar un incremento en la concentración de Nt-proBNP. Los gatos claramente azotémicos pueden mostrar altas concentraciones de Nt-proBNP.

Tradução:

GATO

<100: Uma cardiopatia clínica é muito improvável.

100 – 270 : é improvável que o paciente sofra de uma cardiopatia clínica. Contudo, não se pode descartar que o paciente se encontre em fases iniciais da doença. Recomenda-se realizar uma ecocardiografia ou repetir o exame em 3-6 meses. Se o paciente apresenta sinais clínicos, é relativamente improvável que estes sejam provocados por uma cardiopatia.

> 270: Uma cardiopatia clínica é muito provável. Recomendam-se outros exames clínicos, inclusivé uma ecocardiografia.

A terapêutica a seguir deve ser decidida de acordo com os resultados dos exames cardíacos adicionais.

A administração de medicamentos para pacientes cardíacos pode conduzir a uma diminuição da concentração de NT-proBNP. As arritmias e hipertensão pulmonar e sistémica podem causar um aumento na concentração de NT-proBNP. Os gatos claramente azotémicos podem mostrar altas concentrações de NT-proBNP.

Anexo 6 - Resultado da análise ao proBNP de um gato do “Grupo 2 – CMH”



PROPIETARIO: 14621595.
NOMBRE ANIMAL: .
NUMERO DE MUESTRA: 457996
FECHA RECEPCION: 18/08/2010
FECHA EMISION: 20/08/2010

BM ANALISES CLINICAS (1496)
RUA DE SOUSA TREPA, 14-20
4780-554
SANTO TIRSO

BIOQUIMICA ESPECIAL

	Resultado	Val. Ref.
pro - BNP FELINO ELISA	185.6 pmol/l	-

GATO

<100 : Una cardiomiopatía clínica es muy improbable.
100-270 : Es improbable que el paciente sufra una cardiomiopatía clínica. Sin embargo, no se puede descartar que el paciente se encuentre en las fases tempranas de la enfermedad. Se recomienda hacer una ecocardiografía o repetir el examen en 3-6 meses. Si el paciente presenta signos clínicos, es relativamente improbable que estos sean causados por una cardiomiopatía.
>270 : Una cardiomiopatía clínica es muy probable. Se recomiendan otros exámenes clínicos, incluso una ecocardiografía.

La terapia a seguir debe decidirse de acuerdo al resultado de los exámenes cardíacos adicionales.

La administración de medicamentos para pacientes cardíacos puede llevar a una disminución de la concentración de Nt-proBNP. Las arritmias e hipertensión pulmonar y sistémica pueden causar un incremento en la concentración de Nt-proBNP. Los gatos claramente azotémicos pueden mostrar altas concentraciones de Nt-proBNP.

Tradução:

GATO

<100: Uma cardiomiopatia clínica é muito improvável.

100 – 27: é improvável que o paciente sofra de uma cardiomiopatia clínica. Contudo, não se pode descartar que o paciente se encontre em fases iniciais da doença. Recomenda-se realizar uma ecocardiografia ou repetir o exame em 3-6 meses. Se o paciente apresenta sinais clínicos, é relativamente improvável que estes sejam provocados por uma cardiomiopatia.

> 270: Uma cardiomiopatia clínica é muito provável. Recomendam-se outros exames clínicos, inclusive uma ecocardiografia.

A terapêutica a seguir deve ser decidida de acordo com os resultados dos exames cardíacos adicionais.

A administração de medicamentos para pacientes cardíacos pode conduzir a uma diminuição da concentração de NT-proBNP. As arritmias e hipertensão pulmonar e sistémica podem causar um aumento na concentração de NT-proBNP. Os gatos claramente azotémicos podem mostrar altas concentrações de NT-proBNP.

Anexo 7 - Análise estatística descritiva dos parâmetros ecocardiográficos

- Estatísticas de dispersão:

	Mínimo	Máximo	1.º Quartil	2.º Quartil (mediana)	3.º Quartil
SIVd (Septo interventricular diastole - mm)	3,6	7,2	4,3	5,2	5,7
DVEd (Dimensão ventriculo esquerdo diastole - mm)	7,9	16,4	12,7	13,7	15,3
FE (Fracção de encurtamento - %)	23,5	65,2	45,5	48,3	54,6
PVEd (Parede ventricular esquerda diastole - mm)	3,3	10,4	4,2	4,9	6,4
AE/AO	1,2	2,6	1,3	1,5	1,8
Relação E/A (Fluxo Transmitral)	0,9	3,2	1,2	1,5	2,2

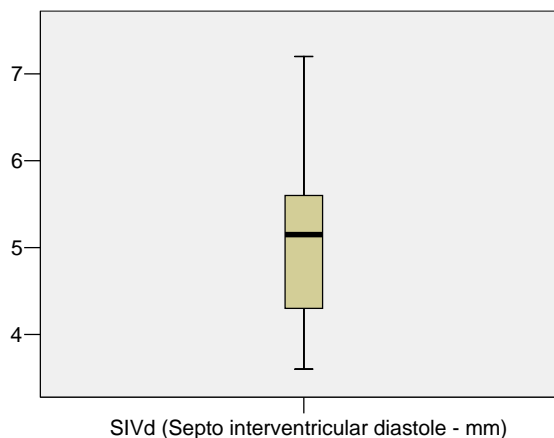
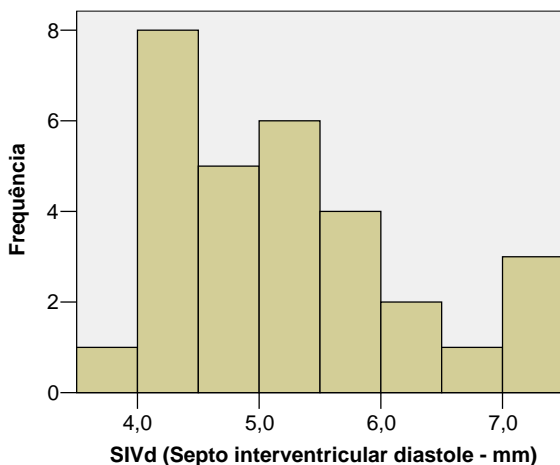
- Estatísticas de assimetria e curtose:

	Coef. Assimetria	Coef. Curtose
SIVd (Septo interventricular diastole - mm)	0,599	-0,421
DVEd (Dimensão ventriculo esquerdo diastole - mm)	-0,896	0,916
FE (Fracção de encurtamento - %)	-1,058	2,372
PVEd (Parede ventricular esquerda diastole - mm)	1,327	0,656
AE/AO	1,137	0,216
Relação E/A (Fluxo Transmitral)	0,785	-0,670

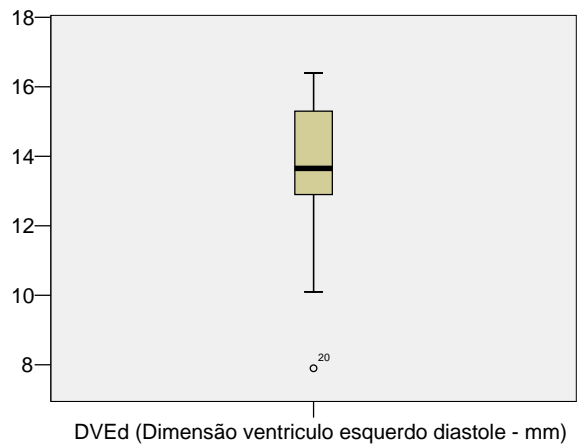
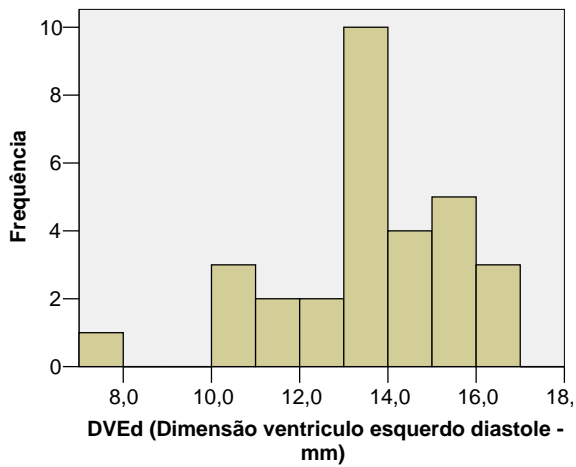
- Intervalos de confiança a 95%:

	Limite Inferior	Limite Superior
SIVd (Septo interventricular diastole - mm)	4,814	5,552
DVEd (Dimensão ventriculo esquerdo diastole - mm)	12,782	14,265
FE (Fracção de encurtamento - %)	45,140	51,521
PVEd (Parede ventricular esquerda diastole - mm)	4,815	6,278
AE/AO	1,475	1,793
Relação E/A (Fluxo Transmitral)	1,513	2,037

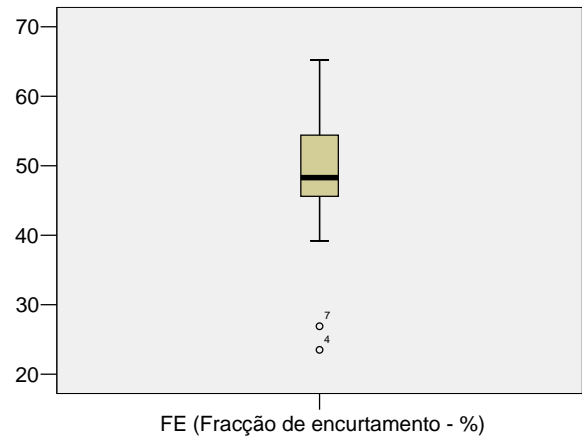
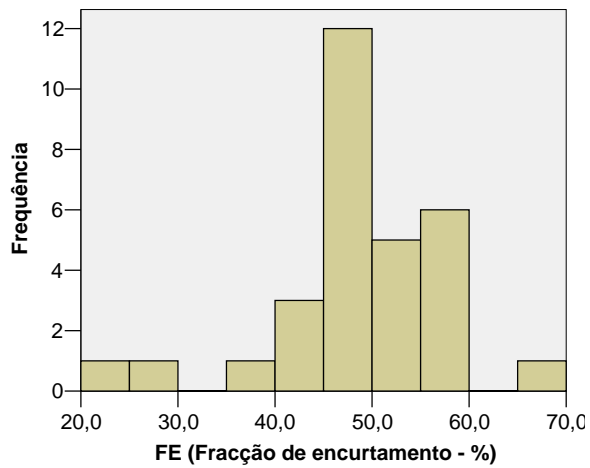
SIVd (Septo interventricular diastole - mm)



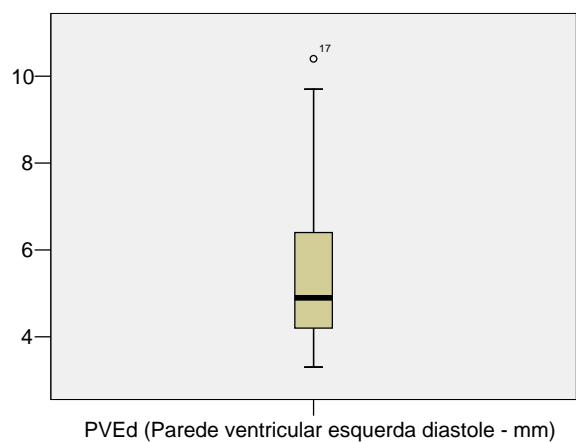
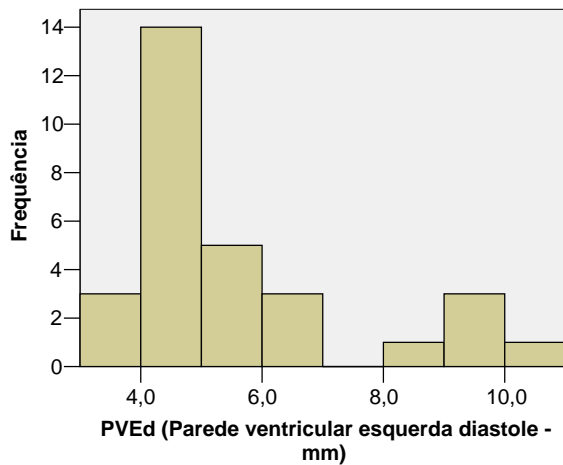
DVEd (Dimensão ventriculo esquerdo diastole - mm)



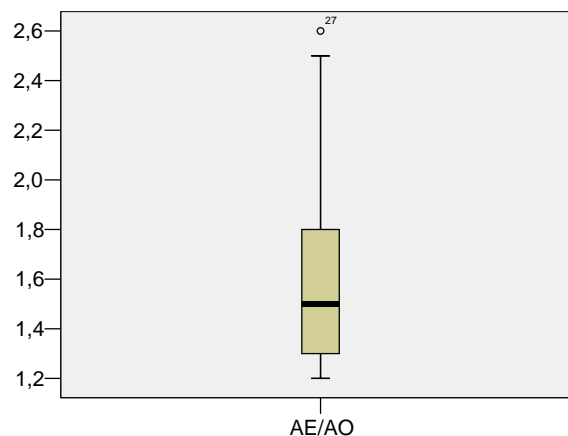
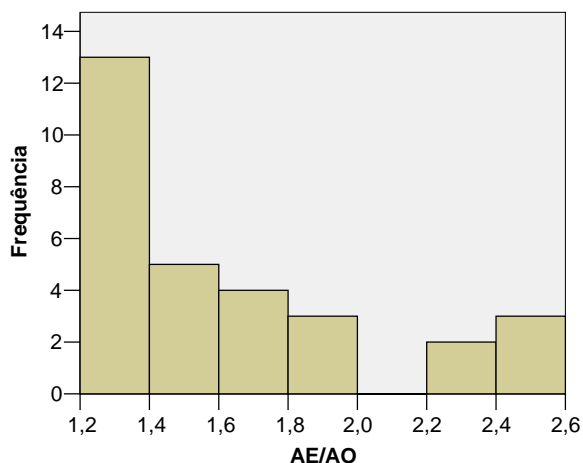
FE (Fracção de encurtamento - %)



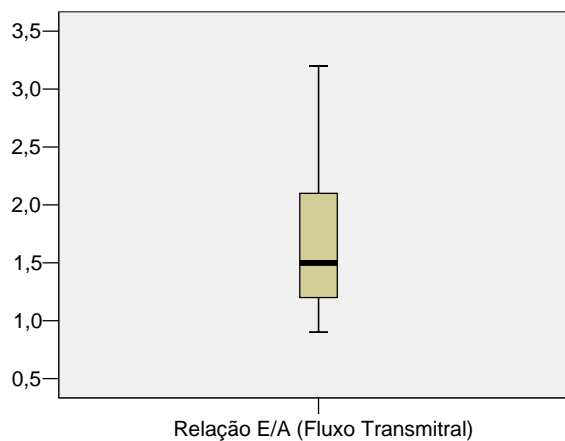
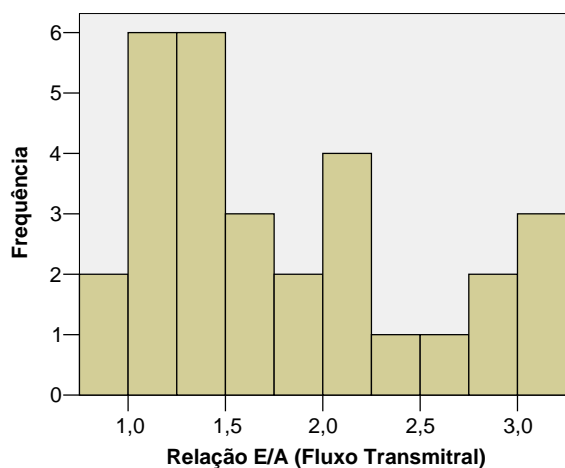
PVEd (Parede ventricular esquerda diastole - mm)



AE/Ao (Relação átrio esquerdo/aorta)



Relação E/A (Fluxo Transmitral)



Anexo 8 - Análise estatística descritiva do biomarcador cardíaco NT-proBNP

- Estatísticas de dispersão, assimetria e curtose e Intervalos de confiança a 95%

	Mínimo	Máximo	1.º Quartil	2.º Quartil (mediana)	3.º Quartil
pro-BNP felino (pmol/l)	18,8	208,0	37,8	53,9	71,6

	Coef. Assimetria	Coef. Curtose	Limite Inferior	Limite Superior
pro-BNP felino (pmol/l)	2,067	4,973	46,294	78,786

Anexo 9 - Análise de inferência estatística para comparação dos parâmetros ecocardiográficos entre o Grupo 1 e o Grupo 2

- Teste paramétrico *t de Student* para o cruzamento entre as variáveis

		Teste de Levene		t	Teste t	
		F	p		gl	Valor de prova
SIVd	Variâncias iguais	3,916	,058	-4,849	28	,000
(Septo interventricular diastole - mm)	Variâncias diferentes			-4,849	23,314	,000
DVEd (Dimensão ventriculo esquerdo diastole - mm)	Variâncias iguais	2,689	,112	1,060	28	,298
	Variâncias diferentes			1,060	24,370	,300
FE (Fracção de encurtamento - %)	Variâncias iguais	3,167	,086	-,952	28	,349
	Variâncias diferentes			-,952	20,217	,352
PVEd (Parede ventricular esquerda diastole - mm)	Variâncias iguais	30,663	,000	-4,929	28	,000
	Variâncias diferentes			-4,929	15,517	,000
AE/AO	Variâncias iguais	22,063	,000	-5,388	28	,000
	Variâncias diferentes			-5,388	16,324	,000
Relação E/A (Fluxo Transmitral)	Variâncias iguais	17,733	,000	-5,454	28	,000
	Variâncias diferentes			-5,454	15,551	,000

- Teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade das distribuições

		Estatística	K-S (a)	
			gl	Valor de prova
SIVd	Normal	,190	15	,150
(Septo interventricular diastole - mm)	CMH	,139	15	,200(*)
DVEd (Dimensão ventriculo esquerdo diastole - mm)	Normal	,263	15	,006
	CMH	,126	15	,200(*)
FE (Fracção de encurtamento - %)	Normal	,171	15	,200(*)
	CMH	,160	15	,200(*)
PVEd (Parede ventricular esquerda diastole - mm)	Normal	,188	15	,161
	CMH	,217	15	,055
AE/AO	Normal	,203	15	,096
	CMH	,199	15	,114
Relação E/A (Fluxo Transmitral)	Normal	,184	15	,183
	CMH	,161	15	,200(*)

a Correção de significância de Lilliefors

* Limite inferior da verdadeira significância

- Teste de Mann-Whitney (não paramétrico equivalente) para a variável que não verifica o pressuposto da normalidade das distribuições

	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Valor de prova
DVEd (Dimensão ventriculo esquerdo diastole - mm)	91	211	-0,893	0,372

- Valores médios e da distribuição de valores

		N	Média	Desvio padrão
SIVd	Normal	15	4,527	,5509
(Septo interventricular diastole - mm)	CMH	15	5,840	,8927
DVEd (Dimensão ventriculo esquerdo diastole - mm)	Normal	15	13,907	1,5526
	CMH	15	13,140	2,3326
FE (Fracção de encurtamento - %)	Normal	15	46,843	10,8947
	CMH	15	49,818	5,2725
PVEd (Parede ventricular esquerda diastole - mm)	Normal	15	4,233	,4685
	CMH	15	6,860	2,0099
AE/AO	Normal	15	1,335	,1195
	CMH	15	1,933	,4135
Relação E/A (Fluxo Transmitral)	Normal	15	1,280	,1612
	CMH	15	2,270	,6841

Anexo 10 - Análise de inferência estatística para comparação dos valores do biomarcador cardíaco entre o Grupo 1 e o Grupo 2

- Teste paramétrico *t de Student* para o cruzamento entre as variáveis

		Teste de Levene		Teste t		Valor de prova
		F	p	t	gl	
pro-BNP felino (pmol/l)	Variâncias iguais	4,836	,036	-3,465	28	,002
	Variâncias diferentes			-3,465	17,543	,003

- Teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade das distribuições

		Estatística	K-S (a)		Valor de prova
			gl		
pro-BNP felino (pmol/l)	Normal	,154	15		,200(*)
	CMH	,223	15		,043

- Teste de Mann-Whitney (não paramétrico equivalente)

	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Valor de prova
pro-BNP felino (pmol/l)	26	146	-3,588	0,000

- Valores médios e da distribuição de valores

		N	Média	Desvio padrão
pro-BNP felino (pmol/l)	Normal	15	39,107	17,6849
	CMH	15	85,973	49,3105

- Teste Qui-quadrado (biomarcador como variável qualitativa)

Estatística	G.L.	Valor de prova	Monte Carlo
			Valor de prova
9,495(a)	2	,009	,007

Anexo 11 - Análise de inferência estatística para o estudo da relação entre os parâmetros ecocardiográficos e o biomarcador no Grupo 1

- Teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade das distribuições

	Estatística	K-S (a)	
		gl	Valor de prova
SIVd (Septo interventricular diastole - mm)	,190	15	,150
DVEd (Dimensão ventriculo esquerdo diastole - mm)	,263	15	,006
FE (Fracção de encurtamento - %)	,171	15	,200(*)
PVEd (Parede ventricular esquerda diastole - mm)	,188	15	,161
AE/AO	,203	15	,096
Relação E/A (Fluxo Transmitral)	,184	15	,183
pro-BNP felino (pmol/l)	,154	15	,200(*)

a Correção de significância de Lilliefors

* Limite inferior da verdadeira significância

- Teste paramétrico *t de Student* para o cruzamento entre as variáveis (biomarcador em categorias)

		Teste de Levene		Teste t		
		F	p	t	gl	Valor de prova
SIVd (Septo interventricular diastole - mm)	Variâncias iguais	,013	,912	-,095	13	,925
	Variâncias diferentes			-,086	4,565	,935
DVEd (Dimensão ventriculo esquerdo diastole - mm)	Variâncias iguais	,359	,559	,987	13	,342
	Variâncias diferentes			1,161	7,634	,281
FE (Fracção de encurtamento - %)	Variâncias iguais	,360	,559	,803	13	,437
	Variâncias diferentes			,699	4,322	,521
PVEd (Parede ventricular esquerda diastole - mm)	Variâncias iguais	,172	,685	-1,843	13	,088
	Variâncias diferentes			-1,817	5,229	,126
AE/AO	Variâncias iguais	,005	,944	,662	13	,519
	Variâncias diferentes			,599	4,552	,578
Relação E/A (Fluxo Transmitral)	Variâncias iguais	1,440	,252	1,604	13	,133
	Variâncias diferentes			2,485	12,869	,028

- Teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade das distribuições

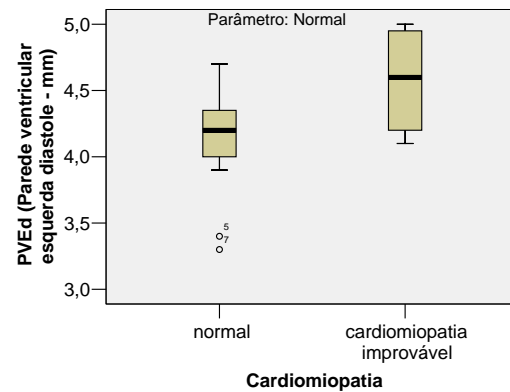
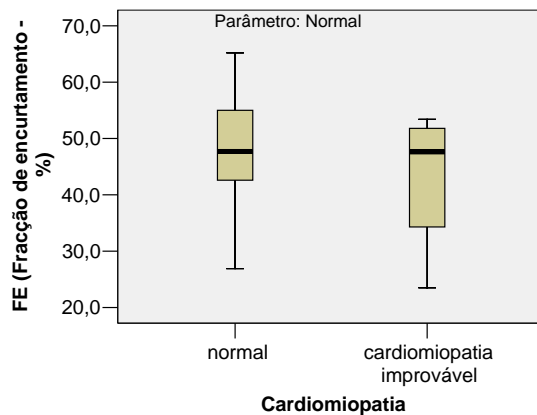
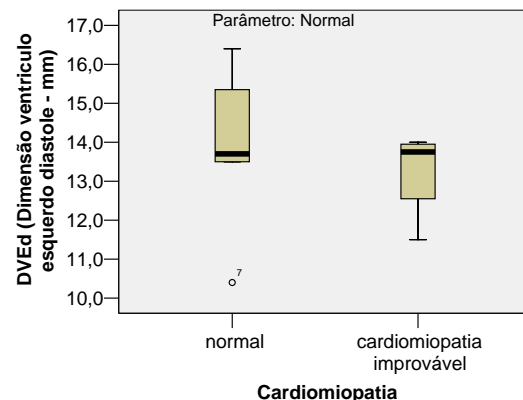
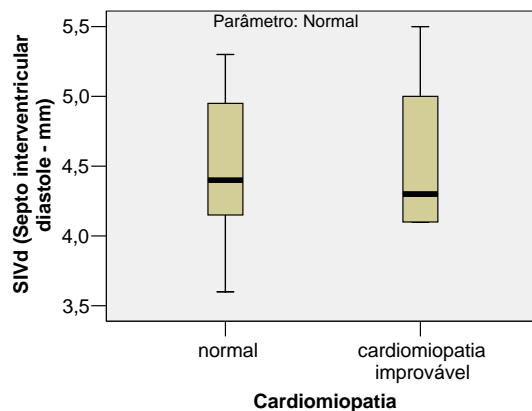
		Shapiro-Wilk (a)		
		Estatística	gl	Valor de prova
SIVd (Septo interventricular diastole - mm)	normal	,942	11	,550
	cardiomiopatia improvável	,808	4	,117
DVEd (Dimensão ventriculo esquerdo diastole - mm)	normal	,891	11	,143
	cardiomiopatia improvável	,750	4	,038
FE (Fracção de encurtamento - %)	normal	,965	11	,830
	cardiomiopatia improvável	,841	4	,197
PVEd (Parede ventricular esquerda diastole - mm)	normal	,900	11	,187
	cardiomiopatia improvável	,878	4	,332
AE/AO	normal	,890	11	,138
	cardiomiopatia improvável	,827	4	,161
Relação E/A (Fluxo Transmitral)	normal	,827	11	,021
	cardiomiopatia improvável	,630	4	,001

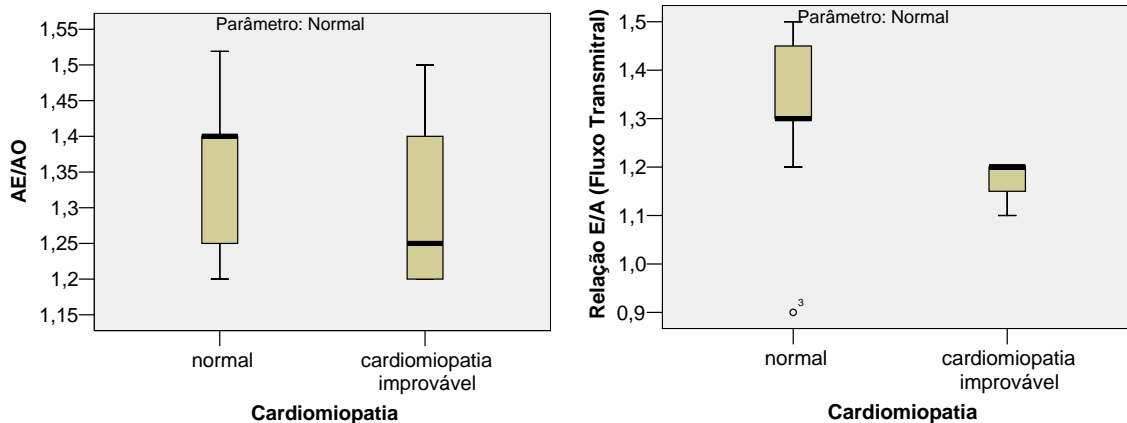
- Teste de Mann-Whitney (não paramétrico equivalente) para as variáveis que não verificam o pressuposto da normalidade das distribuições

	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Valor de prova
DVEd (Dimensão ventrículo esquerdo diastole - mm)	17,5	27,5	-0,590	0,555
Relação E/A (Fluxo Transmitral)	5,5	15,5	-2,223	0,026

- Valores médios e valores de distribuição

		N	Média	Desvio padrão
SIVd (Septo interventricular diastole - mm)	normal	11	4,518	,5419
	cardiomiopatia improvável	4	4,550	,6608
DVEd (Dimensão ventrículo esquerdo diastole - mm)	normal	11	14,145	1,6501
	cardiomiopatia improvável	4	13,250	1,1790
FE (Fracção de encurtamento - %)	normal	11	48,223	10,1911
	cardiomiopatia improvável	4	43,050	13,4740
PVEd (Parede ventricular esquerda diastole - mm)	normal	11	4,109	,4300
	cardiomiopatia improvável	4	4,575	,4425
AE/AO	normal	11	1,347	,1155
	cardiomiopatia improvável	4	1,300	,1414
Relação E/A (Fluxo Transmitral)	normal	11	1,318	,1722
	cardiomiopatia improvável	4	1,175	,0500





Anexo 12 - Análise de inferência estatística para o estudo da relação entre os parâmetros ecocardiográficos e o biomarcador no Grupo 2

- Teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade das distribuições

	Estatística	K-S (a) gl	Valor de prova
SIVd (Septo interventricular diastole - mm)	,139	15	,200(*)
DVEd (Dimensão ventriculo esquerdo diastole - mm)	,126	15	,200(*)
FE (Fracção de encurtamento - %)	,160	15	,200(*)
PVEd (Parede ventricular esquerda diastole - mm)	,217	15	,055
AE/AO	,199	15	,114
Relação E/A (Fluxo Transmitral)	,161	15	,200(*)
pro-BNP felino (pmol/l)	,218	15	,053

- Teste à homogeneidade de variâncias (biomarcador como varável qualitativa ordinal)

	Estatística de Levene	gl1	gl2	Valor de prova
SIVd (Septo interventricular diastole - mm)	1,505	2	12	,261
DVEd (Dimensão ventriculo esquerdo diastole - mm)	1,200	2	12	,335
FE (Fracção de encurtamento - %)	,166	2	12	,849
PVEd (Parede ventricular esquerda diastole - mm)	2,482	2	12	,125
AE/AO	1,751	2	12	,215
Relação E/A (Fluxo Transmitral)	1,455	2	12	,272

- Teste ANOVA para o cruzamento entre as variáveis

		Soma dos quadrados	gl	Média dos quadrados	F	Valor de prova
SIVd (Septo interventricular diastole - mm)	Entre grupos	2,354	2	1,177	1,604	,241
	Dentro dos grupos	8,802	12	,734		
	Total	11,156	14			
DVEd (Dimensão ventriculo esquerdo diastole - mm)	Entre grupos	1,647	2	,824	,133	,877
	Dentro dos grupos	74,529	12	6,211		
	Total	76,176	14			
FE (Fracção de encurtamento - %)	Entre grupos	8,355	2	4,177	,132	,878
	Dentro dos grupos	380,829	12	31,736		
	Total	389,183	14			
PVEd (Parede ventricular esquerda diastole - mm)	Entre grupos	35,420	2	17,710	10,055	,003
	Dentro dos grupos	21,136	12	1,761		
	Total	56,556	14			
AE/AO	Entre grupos	1,138	2	,569	5,437	,021
	Dentro dos grupos	1,256	12	,105		
	Total	2,393	14			
Relação E/A (Fluxo Transmitral)	Entre grupos	2,294	2	1,147	3,233	,075
	Dentro dos grupos	4,257	12	,355		
	Total	6,551	14			

- Teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade das distribuições

		Shapiro-Wilk (a)		
		Estatística	gl	Valor de prova
SIVd (Septo interventricular diastole - mm)	normal	,987	3	,780
	cardiomiopatia improvável	,927	9	,450
	cardiomiopatia provável	,893	3	,363
DVEd (Dimensão ventriculo esquerdo diastole - mm)	normal	,953	3	,583
	cardiomiopatia improvável	,911	9	,326
	cardiomiopatia provável	,900	3	,384
FE (Fracção de encurtamento - %)	normal	,879	3	,321
	cardiomiopatia improvável	,930	9	,480
	cardiomiopatia provável	,811	3	,141
PVEd (Parede ventricular esquerda diastole - mm)	normal	,964	3	,637
	cardiomiopatia improvável	,863	9	,104
	cardiomiopatia provável	,991	3	,817
AE/AO	normal	,964	3	,637
	cardiomiopatia improvável	,838	9	,055
	cardiomiopatia provável	1,000	3	1,000
Relação E/A (Fluxo Transmitral)	normal	,968	3	,655
	cardiomiopatia improvável	,909	9	,310
	cardiomiopatia provável	,923	3	,463

a Quanto existem categorias com muito poucas observações

- Valores médios e valores de distribuição

		N	Média	Desvio padrão
SIVd (Septo interventricular diastole - mm)	normal	3	5,433	,5033
	cardiomiopatia improvável	9	5,722	,9833
	cardiomiopatia provável	3	6,600	,5292
	Total	15	5,840	,8927
DVEd (Dimensão ventriculo esquerdo diastole - mm)	normal	3	13,033	2,6633
	cardiomiopatia improvável	9	13,378	2,7004
	cardiomiopatia provável	3	12,533	1,0017
	Total	15	13,140	2,3326
FE (Fracção de encurtamento - %)	normal	3	51,207	5,4403
	cardiomiopatia improvável	9	49,294	5,3604
	cardiomiopatia provável	3	50,000	6,7735
	Total	15	49,818	5,2725
PVEd (Parede ventricular esquerda diastole - mm)	normal	3	5,167	,3055
	cardiomiopatia improvável	9	6,456	1,5899
	cardiomiopatia provável	3	9,767	,6028
	Total	15	6,860	2,0099
AE/AO	normal	3	1,533	,1528
	cardiomiopatia improvável	9	1,911	,3855
	cardiomiopatia provável	3	2,400	,1000
	Total	15	1,933	,4135
Relação E/A (Fluxo Transmitral)	normal	3	1,915	,8918
	cardiomiopatia improvável	9	2,133	,5679
	cardiomiopatia provável	3	3,033	,2082
	Total	15	2,270	,6841

