



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

**CONTRIBUIÇÃO PARA A AVALIAÇÃO DE HIPERTENSÃO PULMONAR EM CÃES
COM DOENÇA MIXOMATOSA DA VÁLVULA MITRAL**

MARIANA DE CASTILHO DE PAULA GOMES

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada Niza
Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís
Doutor Luís Miguel Alves Carreira

ORIENTADOR

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

2016
LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

**CONTRIBUIÇÃO PARA A AVALIAÇÃO DE HIPERTENSÃO PULMONAR EM CÃES
COM DOENÇA MIXOMATOSA DA VÁLVULA MITRAL**

MARIANA DE CASTILHO DE PAULA GOMES

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada Niza
Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís
Doutor Luís Miguel Alves Carreira

ORIENTADOR

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

2016
LISBOA

À Magginha por não ter conseguido fazer melhor.

Agradecimentos

Ao meu orientador, o Professor Doutor José Paulo Sales Luís por tudo o que me ensinou, pela paciência, ajuda e disponibilidade.

À Dra. Ana Paula Carvalho pela amizade, boa disposição e por todos os conselhos sábios.

À Anabela e Olinda, pela ajuda e simpatia durante o estágio.

Ao professor Telmo Nunes, que apesar de bastante ocupado mostrou-se sempre disponível. Obrigada pela ajuda, simpatia e conselhos.

À Vanessa, a minha companheira de estágio, pelas conversas, risos, ajuda e sobretudo pela amizade que tive a sorte de “ganhar”.

Ao André Pereira pela ajuda, tempo dispendido e pelos muitos conselhos (imprescindíveis) para a realização deste trabalho.

Ao Rui, Sousa, Guilherme e Paulo, com quem passei o primeiro ano de faculdade, obrigada por todas as gargalhadas e amizade.

Obrigada à Gomes, Morais, Ana Sá, Fogaça, Domingues, Neves, Bia, André e Diogo por me terem recebido tão bem e me proporcionarem excelentes anos de faculdade.

À Susaninha, a melhor pessoa que conheci durante este percurso académico.

Um obrigada especial à Sónia, a melhor amiga que a faculdade me podia ter dado. Obrigada por tudo.

À minha prima Madalena, pela amizade de 24 anos, com quem partilho e iniciei o “nosso” sonho de sermos veterinárias.

Aos meus amigos de sempre para sempre - Tatiana, Sara, Dora, André e DVD – Muito obrigada.

Aos meus pais, por me apoiarem incondicionalmente e tornarem este sonho realidade.

À minha mana mais velha, Inês, e ao meu gémeo, Rogério – são os melhores do mundo!

Ao Nuno, o meu melhor amigo e o meu amor. Obrigada por toda a amizade, apoio, carinho, alegria, pela calma que só tu me transmites e por me incentivares e acreditares sempre em mim. Obrigada por tudo.

Aos meus companheiros e amigos de quatro patas: Xavier, Dinis, Gil, Simão e Tomé. E todos os outros que passaram pela minha vida.

Resumo

Contribuição para a avaliação de hipertensão pulmonar em cães com doença mixomatosa da válvula mitral

A doença mixomatosa da válvula mitral é a doença cardíaca adquirida mais comum em cães, estando associada a um aumento da pressão no átrio esquerdo com possível ocorrência de transmissão passiva retrógrada de pressão para as veias e capilares pulmonares. Na hipertensão pulmonar venosa crônica pode ocorrer vasoconstrição e remodelação vascular, originando hipertensão pulmonar arterial. Esta pode levar a hipertrofia e dilatação do ventrículo direito e eventualmente insuficiência cardíaca congestiva direita. Em Medicina Veterinária, o diagnóstico da hipertensão pulmonar é majoritariamente realizado através de ecocardiografia, com base no valor de velocidade da regurgitação da tricúspide.

Os objectivos do presente trabalho foram determinar a prevalência de hipertensão pulmonar em canídeos com doença mixomatosa da válvula mitral; avaliar se o rácio átrio esquerdo:aorta e se a classificação da insuficiência cardíaca estão associados à presença de hipertensão pulmonar e avaliar a função diastólica do ventrículo direito (através do rácio E:A transtricúspide) em canídeos com doença mixomatosa da válvula mitral.

A amostra total foi composta por quarenta e seis canídeos, trinta e um com doença mixomatosa da válvula mitral e os restantes quinze utilizados como grupo controlo, tendo sido realizada uma ecocardiografia transtorácica a todos os animais.

A prevalência de hipertensão pulmonar em canídeos com doença mixomatosa da válvula mitral foi de 9,7%, existindo uma associação estatisticamente significativa entre as classes de insuficiência cardíaca presentes e os grupos de canídeos com doença mixomatosa da válvula mitral com e sem hipertensão pulmonar. Esta significância não se verificou em relação ao rácio átrio esquerdo:aorta. Foi encontrada diferença estatisticamente significativa do rácio E:A transtricúspide entre o grupo de canídeos com doença mixomatosa da válvula mitral e o grupo controlo.

É sugerido que a evidência ecocardiográfica de hipertensão pulmonar não é um achado raro em cães com doença mixomatosa da válvula mitral e que deve ser suspeita, principalmente nos casos de insuficiência cardíaca congestiva direita. Os resultados foram também sugestivos de que canídeos com doença mixomatosa da válvula mitral podem apresentar alteração da função diastólica do ventrículo direito.

Palavras-chave: canídeos; doença mixomatosa da válvula mitral; ecocardiografia; hipertensão pulmonar; regurgitação da tricúspide.

Abstract

Contribution to the assessment of pulmonary hypertension in dogs with myxomatous mitral valve disease

Myxomatous mitral valve disease is an acquired heart disease common in dogs. This disease is associated with an increase of the left atrial pressure with the possibility of passive transmission of pressure to pulmonary veins and capillaries. In chronic pulmonary venous hypertension, vasoconstriction and vascular remodeling may occur, resulting in pulmonary arterial hypertension. This can lead to right ventricle hypertrophy/dilatation and eventually, right-side congestive heart failure may occur.

In veterinary medicine, pulmonary hypertension diagnosis are mainly done through echocardiography, based on tricuspid regurgitation velocity value.

The objectives of this study were to determine the prevalence of pulmonary hypertension in dogs with myxomatous mitral valve disease; to evaluate the relationship of the left atrial diameter to the aortic root ratio and heart failure classification with pulmonary hypertension; to assess the right ventricular diastolic function (transtricuspid E:A ratio) in dogs with myxomatous mitral valve disease.

The study included forty six dogs, all submitted to a transthoracic echocardiography. Thirty one had myxomatous mitral valve disease and the last fifteen dogs were in group control.

The prevalence of pulmonary hypertension in dogs with myxomatous mitral valve disease was 9,7%, with a significantly statistic association between the heart failure classifications and the dogs with and without pulmonary hypertension associated with myxomatous mitral valve disease. Regarding the left atrial diameter to the aortic ration, no significantly relation was observed. Respecting the transtricuspid E:A ratio, a significantly statistic difference was registered between dogs with myxomatous mitral valve disease and the control group.

It is suggested that echocardiographic evidence of pulmonary hypertension is not rare in dogs with myxomatous mitral valve disease and therefore it should be under suspicion, especially in dogs with right-side congestive heart failure. The results also revealed that dogs with myxomatous mitral valve disease may have impaired right ventricular diastolic function.

Key words: dogs; echocardiography; myxomatous mitral valve disease; pulmonary hypertension; tricuspid regurgitation.

Índice

Agradecimentos.....	i
Resumo	iii
<i>Abstract</i>	v
Índice de figuras	xi
Índice de gráficos.....	xii
Índice de tabelas.....	xiii
Lista de abreviaturas e siglas.....	xiv
Listas de símbolos	xv
I - Relatório de estágio.....	1
1. Instituto Veterinário do Parque	1
1.1. Casuística e atividades desenvolvidas durante o período de estágio.....	1
1.1.1. Medicina interna	1
1.1.2. Exames complementares de diagnóstico	2
1.1.3. Cirurgia.....	3
II - Revisão bibliográfica.....	4
1. Hipertensão pulmonar secundária a doença mixomatosa da válvula mitral	4
1.1. Incidência	4
1.1.1. Incidência da doença mixomatosa da válvula mitral em cães com hipertensão pulmonar.....	4
1.1.2. Incidência de hipertensão pulmonar em cães com doença mixomatosa da válvula mitral.....	6
2. Classificação da hipertensão pulmonar.....	7
2.1. Classificação da hipertensão pulmonar em pré-capilar e pós-capilar	7
2.2. Classificação da hipertensão pulmonar segundo a etiologia.....	7
2.3. Classificação da hipertensão pulmonar segundo a gravidade	8
3. Classificação da insuficiência cardíaca	9
3.1. Influência da classe da insuficiência cardíaca na hipertensão pulmonar	10
4. Fisiologia	11
4.1. Cardiovascular	11
4.2. Pulmonar.....	13
5. Fisiopatologia.....	15
5.1. Alterações hemodinâmicas da doença mixomatosa da válvula mitral.....	16
5.2. Mecanismos compensatórios da insuficiência cardíaca crônica devido a doença mixomatosa da válvula mitral	16
5.2.1. Alterações neuro-endócrinas	16
5.2.2. Remodelação cardíaca	18

5.3. Efeito dos mecanismos compensatórios a longo prazo	18
5.4. Da doença mixomatosa da válvula mitral para hipertensão pulmonar	19
5.4.1. Resposta do ventrículo direito à hipertensão pulmonar arterial	22
6. Diagnóstico	23
6.1. História clínica, sinais clínicos e exame de estado geral.....	23
6.2. Meios complementares de diagnóstico.....	25
6.2.1. Cateterismo cardíaco	25
6.2.2. Radiografia	25
6.2.3. Ecocardiografia transtorácica.....	26
6.2.3.1. Modo B e modo M	27
6.2.3.2. <i>Doppler</i> espectral	29
6.2.3.2.1. Regurgitação da válvula tricúspide e da válvula pulmonar	30
6.2.3.2.2. Perfil sistólico da artéria pulmonar e tempo de intervalo sistólico do ventrículo direito	32
6.2.3.2.3. Função diastólica ventricular através do padrão de fluxo diastólico das válvulas atrioventriculares.....	34
6.2.3.2.4. Tei índice do ventrículo direito	36
6.2.3.3. <i>Doppler</i> tecidual	37
6.2.4. Biomarcadores cardíacos.....	38
6.2.4.1. Troponina cardíaca 1.....	38
6.2.4.2. N-terminal do péptido natriurético pró-B	38
6.2.5. Outros exames complementares.....	38
6.2.5.1. Eletrocardiograma	38
6.2.5.2. Análises gerais	39
7. Tratamento	39
7.1. Reduzir a pressão atrial esquerda	39
7.1.1. Compostos que diminuem a pré-carga.....	39
7.1.1.1. Diuréticos	39
7.1.1.1.1. Diuréticos de ansa	40
7.1.1.1.2. Diuréticos tiazídicos	40
7.1.1.1.3. Diuréticos poupadores de potássio	40
7.1.1.2. Vasodilatadores venosos.....	40
7.1.2. Compostos que melhoram a performance cardíaca	40
7.1.2.1. Vasodilatadores arteriais	40
7.1.2.2. Inotrópicos positivos e inodilatadores	41
7.1.2.3. Vasodilatadores mistos.....	41
7.1.3. Compostos que modulam os mecanismos compensatórios	42
7.1.3.1. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina	42

7.1.3.2. Antagonistas da aldosterona	42
7.1.3.3. β -bloqueadores	42
7.1.4. Outros	43
7.1.4.1. Alteração da dieta.....	43
7.1.4.2. Antiarrítmicos	43
7.2. Reduzir a hipertensão pulmonar arterial reativa	43
7.2.1. Inibidores selectivos da fosfodiesterase 5	44
7.2.1.1. Sildenafil.....	44
7.2.1.2. Taladafil.....	45
7.2.2. Inodilatadores com ação sensibilizadora dos canais de cálcio e inibição da fosfodiesterase 3	45
7.2.2.1. Pimobendan	45
7.2.3. Antagonistas dos recetores da endotelina.....	46
7.2.4. Inibidores não seletivos de fosfodiesterases	46
7.2.5. Inibidores da tirosina quinase.....	46
7.2.6. Bloqueador dos canais de cálcio.....	46
7.2.7. Outros	46
7.2.7.1. Tratamento para a doença respiratória crónica	46
8. Prognóstico.....	46
III - Estudo - contribuição para a avaliação de hipertensão pulmonar em cães com doença mixomatosa da válvula mitral.....	48
1. Objetivos.....	48
2. Materiais e métodos.....	48
2.1. População em estudo.....	48
2.2. Ecocardiografia transtorácica	49
2.3. Radiografia torácica	50
2.4. Análise estatística	50
3. Resultados.....	51
3.1. Caracterização da população	51
3.2. Classificação de <i>American College of Veterinary Internal Medicine</i>	52
3.3. Exame estado geral e sinais clínicos	53
3.4. Parâmetros ecocardiográficos	53
3.4.1. Regurgitação da válvula tricúspide e da válvula pulmonar	53
3.4.2. Perfil sistólico da artéria pulmonar	54
3.4.3. Rácio AE:Ao	54
3.4.4. Rácio E:A transtricúspide.....	55
3.4.5. Dimensão das câmaras cardíacas direitas.....	56
3.5. Radiografia torácica	56

4. Discussão	57
4.1. Prevalência.....	57
4.2. Classificação de hipertensão pulmonar segundo a gravidade	58
4.3. Regurgitação da tricúspide e insuficiência da artéria pulmonar fisiológicas	58
4.4. Perfil sistólico da artéria pulmonar	59
4.5. Influência da classificação de <i>American College of Veterinary Internal Medicine</i> na hipertensão pulmonar.....	60
4.6. Sinais clínicos.....	60
4.7. Rácio AE:Ao	61
4.8. Rácio E:A transtricúspide	61
4.9. Dimensão das câmaras cardíacas direitas	63
4.10. Limitações	63
5. Conclusão.....	64
Bibliografia	65
Anexos.....	75
Anexo 1 – Demonstração da técnica para obtenção do índice cardíaco vertebral em radiografias laterais	75
Anexo 2 – Recomendações terapêuticas do painel de especialistas ACVIM de acordo com a sua classificação da doença mixomatosa da válvula mitral	76
Anexo 3 – Resultados do grupo controlo	77
Anexo 4 – Resultados do grupo de canídeos com doença mixomatosa da válvula mitral.	78

Índice de figuras

Figura 1 – Representação esquemática do controlo do débito cardíaco.	13
Figura 2 – Representação esquemática das vias que levam ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar arterial devido a insuficiência cardíaca esquerda.....	21
Figura 3 – Radiografia torácica em projeção lateral direita (A) e dorsoventral (B) de um <i>Cavalier King Charles Spaniel</i> com hipertensão pulmonar associada a doença mixomatosa da válvula mitral.....	26
Figura 4 – Ecografia transtorácica em modo B que demonstra a medição do rácio átrio esquerdo:aorta numa vista paraesternal direita de eixo curto	27
Figura 5 – Representação esquemática do cálculo do índice de excentricidade numa vista paraesternal direita de eixo curto.....	28
Figura 6 – Ecografia transtorácica em modo B com representação das medições e cálculo do índice da distensibilidade da artéria pulmonar direita num cão sem hipertensão pulmonar.	29
Figura 7 – Demonstração da utilização de <i>doppler</i> espectral contínuo para a medição de regurgitação da válvula tricúspide num cão com 14 anos de idade com doença mixomatosa da válvula mitral.....	31
Figura 8 – Representação dos perfis de fluxo sistólico da artéria pulmonar (ecocardiografia com <i>doppler</i> pulsátil).....	32
Figura 9 – Perfil de velocidade de fluxo sistólico da artéria pulmonar normal com a demonstração das medições do tempo de aceleração e do tempo de ejeção	33
Figura 10 – <i>Doppler</i> espectral do fluxo transmitral e os padrões de enchimento.....	35
Figura 11 – Esquema de <i>doppler</i> pulsátil do fluxo através da válvula tricúspide e do fluxo sistólico de velocidade da artéria pulmonar. Representação do cálculo do Tei índice	37
Figura 12 – Representação das medições de velocidades no <i>doppler</i> tecidual obtidas no ventrículo direito num cão de 7 anos de idade com hipertensão pulmonar grave e crónica .	37
Figura 13 – Representação esquemática da distribuição dos canídeos nos diferentes grupos.	50
Figura 14 – Demonstração do perfil sistólico da artéria pulmonar tipo II num canídeo com hipertensão pulmonar	59
Figura 15 – Demonstração de um padrão transtricúspide restritivo num canídeo com hipertensão pulmonar com um rácio E:A de 2,89.....	62

Índice de gráficos

Gráfico 1 – Distribuição percentual das diferentes espécies de animais acompanhadas durante o estágio.	2
Gráfico 2 – Distribuição percentual do tipo de consultas observadas durante o período de estágio.	2
Gráfico 3 – Número de consultas de especialidade observadas durante o período de estágio em cada espécie animal.	2
Gráfico 4 – Distribuição percentual das diferentes ecografias assistidas no IVP.	3
Gráfico 5 – Distribuição percentual das diferentes ecografias assistidas no HEV.	3
Gráfico 6 – Distribuição percentual das cirurgias realizadas durante o período de estágio curricular.	3
Gráfico 7 – Curva de Frank-Starling que demonstra a relação entre a pré-carga e o volume sistólico.	19
Gráfico 8 – Parábola que representa a relação do rácio E:A durante a progressão de disfunção diastólica. Efeitos da pré-carga e do relaxamento ventricular.	35

Índice de tabelas

Tabela 1 – Estudos que reportam a incidência da doença mixomatosa da válvula mitral em cães com hipertensão pulmonar	5
Tabela 2 – Estudos que reportam a incidência de hipertensão pulmonar em cães com doença mixomatosa da válvula mitral.	7
Tabela 3 – Classificação da hipertensão pulmonar secundária segundo a etiologia.	8
Tabela 4 – Classificação de insuficiência cardíaca de acordo com a <i>New York Heart Association</i> (NYHA)	9
Tabela 5 – Classificação de insuficiência cardíaca de acordo com a <i>International Small Animal Cardiac health Council</i> (ISACHC)	10
Tabela 6 – Classificação de insuficiência cardíaca de acordo com a <i>American College of Veterinary Internal Medicine</i> (ACVIM)	10
Tabela 7 – Resposta da vasculatura pulmonar a compostos químicos.	14
Tabela 8 – Gravidade da hipertensão pulmonar baseada no pico de velocidade da regurgitação da válvula tricúspide e o valor de pressão arterial pulmonar sistólica associado	31
Tabela 9 – Recomendações terapêuticas da hipertensão pulmonar secundária a doença mixomatosa da válvula mitral.....	45
Tabela 10 – Caracterização da população em estudo em relação ao número, idade, peso, sexo, medicação e classificação de acordo com a classificação <i>American College of Veterinary Internal Medicine</i>	52
Tabela 11 – Distribuição dos canídeos nas classes B e C da classificação <i>American College of Veterinary Internal Medicine</i> relativamente aos grupos 1.1 e 1.2.	53
Tabela 12 – Classificação da hipertensão pulmonar segundo a gravidade dos canídeos do grupo 1.2.	54
Tabela 13 – Distribuição do tipo de perfil sistólico da artéria pulmonar relativamente aos grupos 1.1 e 1.2.....	54
Tabela 14 – Caracterização do rácio AE:Ao.	55
Tabela 15 – Distribuição do rácio AE:Ao igual ou superior a 1,6 entre os grupos 1.1. e 1.2.	55
Tabela 16 – Caracterização do rácio E:A.....	56
Tabela 17 – Distribuição do rácio E:A normal ou superior a 1,5 entre os grupos 0 e 1 e grupos 1.1 e 1.2.....	56
Tabela 18 – Diferenças entre os estudos que reportam a incidência de hipertensão pulmonar em cães com doença mixomatosa da válvula mitral	57

Lista de abreviaturas e siglas

ACVIM	<i>American College of Veterinary Internal Medicine</i>
ADH	Arginina vasopressina
AE	Átrio esquerdo
AE:Ao	Rácio átrio esquerdo:artéria aorta
AT	Tempo de aceleração do fluxo da artéria pulmonar
cTn1	Troponina cardíaca 1
DC	Débito cardíaco
ET	Tempo de ejeção do fluxo da artéria pulmonar
FC	Frequência cardíaca
FDE5	Fosfodiesterase tipo 5
GMPc	Guanosina monofosfato cíclico
GP	Gradiente de pressão
HEV	Hospital Escolar Veterinário
HP	Hipertensão pulmonar
HPA	Hipertensão pulmonar arterial
HPV	Hipertensão pulmonar venosa
IC	Insuficiência cardíaca
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IECAs	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IP	Insuficiência da artéria pulmonar
ISACHC	<i>International Small Animal Cardiac Health Council</i>
IVP	Instituto Veterinário do Parque
NT-proBNP	N-terminal do péptido natriurético pró-B
ON	Óxido nítrico
PA	Pressão arterial
PAP	Pressão arterial pulmonar
PAPd	Pressão arterial pulmonar diastólica
PAPs	Pressão arterial pulmonar sistólica
PN	Péptidos natriuréticos
PVP	Pressão venosa pulmonar
RPT	Resistência periférica total
RT	Regurgitação da válvula tricúspide
SNS	Sistema nervoso simpático
TAPSE	Excursão sistólica do plano do anel tricúspide
TEI	Tei index
VD	Ventrículo direito
VDF	Volume diastólico final
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
VS	Volume sistólico
VSF	Volume sistólico final

Listas de símbolos

bpm	Batimentos por minuto
cm/s	Centímetro por segundo
mmHg	Milímetro de mercúrio
ms	Milissegundos
m/s	Metro por segundo
%	Porcentagem
Kg	Quilograma
<	Inferior
≤	Igual ou inferior
>	Superior
≥	Igual ou superior

I – Relatório de estágio

1. Instituto Veterinário do Parque

O estágio curricular realizou-se no Instituto Veterinário do Parque (IVP) e teve a duração de 6 meses. O seu início foi a 8 de setembro de 2015 e o seu término foi a 20 de fevereiro de 2016, sob orientação do Professor Doutor José Paulo Sales Luís.

O IVP é uma clínica veterinária de animais de companhia localizada na rua Castilho, em Lisboa. É uma clínica de referência em cardiologia, cirurgia e ecografia.

O corpo clínico do IVP é constituído pelo professor Doutor José Paulo Sales Luís, pela Dra. Ana Paula Carvalho e por duas auxiliares, a D. Anabela e a D. Olinda.

O IVP é constituído por duas salas de consultas, uma sala de cirurgia, uma sala de internamento, uma zona de esterilização de material, receção e sala de espera.

O horário de atendimento ao público é das 11 horas às 20 horas, com encerramento das 13 horas às 15 horas, período no qual se realizam as intervenções cirúrgicas. Ao sábado, o horário de funcionamento é das 10 horas às 13 horas.

Desde o dia 1 de outubro 2015 até ao final do estágio, as manhãs de quintas-feiras foram passadas no Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária (HEV) da Universidade de Lisboa a assistir às consultas de realização de ecografia pelo professor Doutor José Paulo Sales Luís. Foi na faculdade que se obteve a amostra de estudo para o presente trabalho.

1.1. Casuística e atividades desenvolvidas durante o período de estágio

1.1.1. Medicina interna

Em consulta, o estagiário auxilia na contenção do animal, na realização de exames físicos, administração de compostos e recolha de amostras sempre que lhe é requerido.

Foram consultados 880 animais, dos quais 594 canídeos, 280 felídeos, 4 coelhos, 1 canário e 1 hamster (gráfico 1).

No total, foram assistidas cerca de 907 consultas. As consultas foram agrupadas do seguinte modo: de prevenção - incluindo procedimentos como vacinação, desparasitação e exames complementares de rotina (análises e ecografia); de tratamento - que engloba animais com tratamentos continuados como por exemplo, fluidoterapia e banhos terapêuticos, acompanhamento pós-cirúrgico (observação, realização de penso e retirar pontos de sutura) e transfusões sanguíneas; e consultas de especialidade. Realizaram-se 132 consultas de prevenção, 170 de tratamento e 605 de especialidade. No gráfico 2 é possível observar a distribuição percentual do tipo de consultas observadas.

Nas fases mais avançadas do estágio, o estagiário realiza as consultas de acompanhamento pós-cirúrgico e as de tratamento.

Gráfico 1 – Distribuição percentual das diferentes espécies de animais acompanhadas durante o estágio.

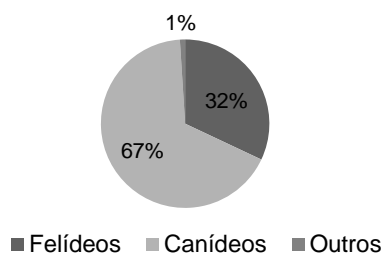
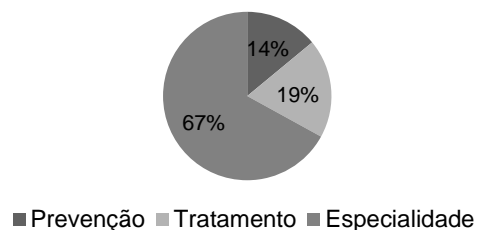
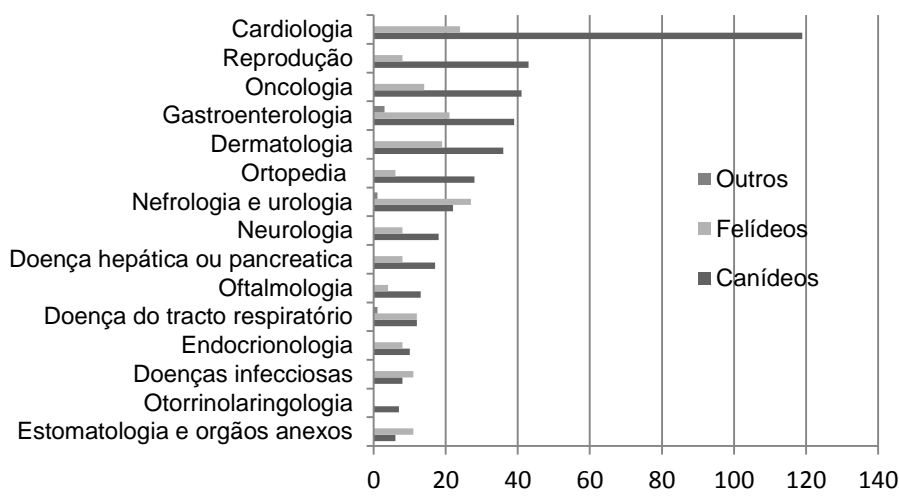


Gráfico 2 – Distribuição percentual do tipo de consultas observadas durante o período de estágio.



Em relação às consultas de especialidade, como citado em epígrafe, foram realizadas 605 no total. No gráfico 3 está representando o tipo e o número de consultas de especialidade para cada espécie de animal. Nos canídeos, as doenças mais comumente observadas foram as relacionadas com doença cardíaca (119 consultas), seguido de doenças do foro reprodutivo (43 consultas), oncologia (41 consultas) e gastrointestinal (39 consultas). Nos felídeos o mais assistido foram doenças do trato urinário (27 consultas), seguido de cardiologia (24 consultas) e dermatologia (19 consultas).

Gráfico 3 – Número de consultas de especialidade observadas durante o período de estágio em cada espécie animal.



Legenda: Outros: Coelhos, canário e hamster.

1.1.2. Exames complementares de diagnóstico

O exame complementar de diagnóstico mais realizado no IVP é a ecografia. Durante o período de estágio foram assistidas a 387 ecografias - 155 cardíacas, 214 abdominais, 10 ao globo ocular e 8 a outras regiões, tais como ecografias torácicas não cardíacas, glândula tireóide, massas e da região perineal (gráfico 4).

No HEV as consultas de ecografia foram realizadas a 64 canídeos, 22 felídeos e 2 leporídeos. No total, foram assistidas 104 ecografias, entre as quais 67 ecocardiografias, 31 ecografias abdominais e 6 ecografias ao globo ocular (gráfico 5).

Ocasionalmente houve oportunidade de realizar ecografias abdominais e cardíacas.

Gráfico 4 – Distribuição percentual das diferentes ecografias assistidas no IVP.

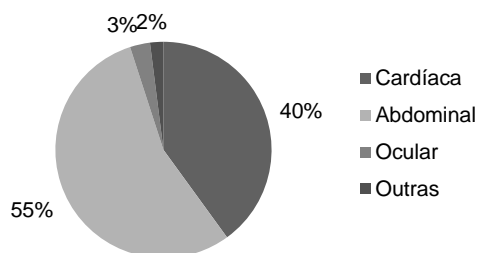
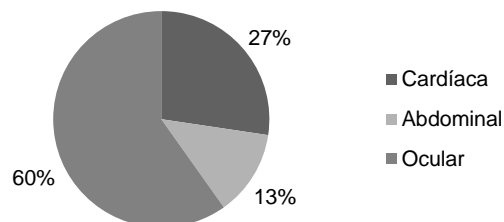


Gráfico 5 – Distribuição percentual das diferentes ecografias assistidas no HEV.



1.1.3. Cirurgia

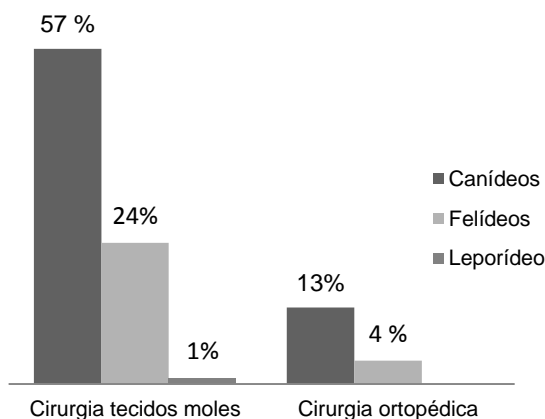
Nos dias de cirurgia, o estagiário é responsável por preparar a sala de cirurgia no que diz respeito à preparação do material, preparação e administração da anestesia e das pré-medicações. Durante as intervenções cirúrgicas o estagiário possui um papel de ajudante de cirurgião, circulante ou anestesista. Posteriormente acompanha e vigia o recobro dos pacientes.

Houve também oportunidade de realizar alguns procedimentos cirúrgicos.

Durante o período de estágio foram realizadas 98 cirurgias - 81 de tecidos moles e 17 de ortopedia (gráfico 6).

Ocasionalmente foi possível assistir a cirurgias realizadas pelo Professor Doutor José Paulo Sales Luís no HEV.

Gráfico 6 – Distribuição percentual das cirurgias realizadas durante o período de estágio curricular.



II - Revisão bibliográfica

1. Hipertensão pulmonar secundária a doença mixomatosa da válvula mitral

A doença mixomatosa da válvula mitral (DMVM) ou doença crónica degenerativa da válvula mitral é a doença cardíaca adquirida mais comum em cães (Olsen, Haggstrom & Petersen, 2010).

A hipertensão pulmonar (HP) é uma complicação frequente em cães com DMVM e é definida como um aumento anormal e persistente da pressão arterial pulmonar sistólica e diastólica, maior que, aproximadamente, 30 e 19 mmHg, respetivamente (Bach, Rozanski, MacGregor, Betkowski & Rush, 2006; Johnson, Boon & Orton, 1999; Kellum & Stepien, 2007; Pyle, Abbott & MacLean, 2004; Schober & Baade, 2006). Uma pressão arterial pulmonar média superior a 20 mmHg também corresponde a HP (Stepien, 2009).

A HP associada a DMVM pode afetar a qualidade de vida do paciente (Brown, Davison & Sleeper, 2010; Johnson et al., 1999), influenciar no diagnóstico e no tratamento (Kellihan & Stepien, 2010), estando aliada a um pior prognóstico (Borgarelli et al., 2015).

1.1. Incidência

A prevalência e a importância clínica da HP secundária a outras doenças em cães têm aumentado devido à crescente deteção da doença, graças à utilização de um método de diagnóstico não invasivo - a ecocardiografia com *doppler* (Stepien, 2009).

1.1.1. Incidência da doença mixomatosa da válvula mitral em cães com hipertensão pulmonar

São vários os estudos que avaliam a incidência da DMVM em cães com HP (tabela 1). Na tabela 1 é possível verificar que entre os diferentes estudos, há uma grande variação na incidência (8% a 75%). Na maioria dos estudos, excetuando em dois (Bach et al., 2006; Kellum & Stepien, 2007), a DMVM é a primeira causa de HP em cães. Nos estudos que quantificam a HP como ligeira, moderada e grave, verifica-se que esta, quando relacionada com a DMVM, é maioritariamente ligeira e/ou moderada (Guglielmini et al., 2010; Kellum & Stepien, 2007; Paradies, Spagnolo, Amato, Pulpito & Sasanelli, 2014; Pyle et al., 2004; Visser, Im, Johnson & Stern, 2016).

Quando avaliada a presença concomitante de DMVM e doença respiratória, a incidência foi de 14% (3 cães em 22 com HP) no estudo de Kellum e Stepien (2007) e 10% (6 cães em 60 com HP) no estudo de Serres et al. (2007); consoante os estudos, a segunda causa mais comum de HP alternou entre dirofilariose, doença respiratória crónica, cardiomiopatia dilatada e angiostrongilose (tabela 1).

Sendo que a DMVM é a doença cardíaca mais comum em cães, não é surpreendente que seja frequentemente associada ao desenvolvimento de HP, principalmente quando o estudo não é realizado numa zona endémica de dirofilariose.

Assim, está descrito que a população de canídeos em risco de desenvolver HP inclui animais com DMVM, dirofilariose e doenças do trato respiratório.

Tabela 1 – Estudos que reportam a incidência da doença mixomatosa da válvula mitral em cães com hipertensão pulmonar (adaptado de Kellihan e Stepien, 2012).

Variável	Ano				
	1999 ¹	2004 ²	2006 ³	2007 ⁴	2007 ⁵
Cães com HP (todas as etiologias) (n)	53	54	13	22	60
Cães com DMVM (n; %)	16; 30	22; 41	1; 8	9; 41	45; 75
Cães com DMVM e doença respiratória (n; %)	NA	NA	NA	3; 14	6; 10
Cães apenas com DMVM	16,30	22;41	1;8	6; 27	38; 63
Características da HP	NA	Ligeira (30-55 mmHg): 12 (55%) Moderada (55-79): 8 (36%) Grave (>79): 2 (9%)	NA	Mediana: 62 mmHg	NA
Segunda causa mais frequente de HP (n; %)	Doença pulmonar (12; 23)	Doença pulmonar (19; 35)	NA Doença Pulmonar (5, 38%) (a mais frequente)	NA Doença pulmonar (11, 50%) (a mais frequente)	Doença pulmonar (7, 12)

Legenda: 1: Johnson et al., 1999; 2: Pyle et al., 2004; 3: Bach et al., 2006; 4: Kellum & Stepien, 2007; 5: Serres et al., 2007; DMVM: doença mixomatosa da válvula mitral; HP: hipertensão pulmonar; n: número total; NA: não aplicável.

Tabela 1 (continuação)

Variável	Ano				
	2010 ⁶	2013 ⁷	2014 ⁸	2014 ⁹	2016 ¹⁰
Cães com HP (todas as etiologias) (n)	65	169	17	44	47
Cães com DMVM (n; %)	48; 74	101; 60	7; 41	12, 27	28; 60
Cães com DMVM e doença respiratória (n; %)	NA	NA	NA	NA	NA
Cães apenas com DVMM	48; 74	101; 60	7; 41	12,27	28;60
Características da HP	Média: 53 mmHg	NA	Ligeira (30-50 mmHg): 4 (57%) Moderada (51-75): 3 (43%)	NA	Ligeira (36-50 mmHg):16 (57%) Moderada (50-75 mmHg): 9 (32%) Grave (>75 mmHg): 3 (11%)
Segunda causa mais frequente de HP (n; %)	DRC (5;8)	Dirofilariose (35; 21)	CMD A ngiostrongilose (2, 12%)	Angiostrongilose e HP idiopática	NA

Legenda: 6: Guglielmini et al., 2010; 7: Tai, 2013 8: Paradies et al., 2014; 9: Swann et al., 2014; 10: Visser et al., 2016; CMD: cardiomiopatia dilatada; DMVM: doença mixomatosa da válvula mitral; HP: hipertensão pulmonar; DRC: doença respiratória crônica; n: número total; NA: não aplicável.

1.1.2. Incidência de hipertensão pulmonar em cães com doença mixomatosa da válvula mitral

A incidência de HP em canídeos com DMVM está representada na tabela 2. Esta varia entre 14% a 67% e a gravidade da HP associada a DMVM é maioritariamente ligeira nos estudos de Serres et al. (2006a), Visser et al. (2016) e Toaldo et al. (2016) e moderada nos estudos de Borgarelli et al. (2004) e Mikawa et al. (2015).

Atualmente, o tratamento da DMVM é mais efetivo, permitindo prolongar o tempo de vida dos doentes o que consequentemente aumenta a probabilidade dos animais desenvolverem HP (Ohad, Lenchner, Bdolah-Abram & Segev, 2013).

Tabela 2 – Estudos que reportam a incidência de hipertensão pulmonar em cães com doença mixomatosa da válvula mitral (adaptado de Kellihan e Stepien, 2012).

Variável	Ano						
	2004 ¹	2006 ²	2015 ³	2015 ⁴	2015 ⁵	2016 ⁶	2016 ⁷
Cães com DMVM (n)	Total: 107 RPA: 58 Cães pequenos: 49	617	212	81	156	42	74
Cães com HP (n; %)	RPA: 21;36 Cães pequenos: 12; 25	86;14	83,39	17; 21	52;33	28, 67	48, 65
Características da HP	Média (mmHg): RPA: 47,6 ±12,6 Cães pequenos: 52,6 ± 14,6	Média (mmHg): 56±21.4 Ligeira: 56% Moderada: 23% Grave: 21%	NA	Ligeira (31-50 mmHg): 4 (24%) Moderada (51-75 mmHg): 7 (41%) Grave (>75 mmHg): 6 (35%)	NA	Ligeira (36-50 mmHg): 16 (57%) Moderada (50-75 mmHg): 9 (32%) Grave (>75 mmHg): 3 (11%)	Média (mmHg): 45.7±14.09

Legenda: 1: Borgarelli et al., 2004; 2: Serres et al., 2006a; 3: Borgarelli et al., 2015; 4: Mikawa et al., 2015; 5: Tidholm, Höglund, Häggström & Ljungvall, 2015; 6: Visser et al., 2016; 7: Toaldo et al., 2016; DMVM: doença mixomatosa da válvula mitral; HP: hipertensão pulmonar; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; n: número total; NA: não aplicável; RPA: raça pastor alemão; RT: regurgitação da válvula tricúspide.

2. Classificação da hipertensão pulmonar

2.1. Classificação da hipertensão pulmonar em pré-capilar e pós-capilar

A HP pode ser classificada em hipertensão pulmonar arterial (HPA) ou pré-capilar, e hipertensão pulmonar venosa (HPV) ou pós-capilar (Kellihan & Stepien, 2012).

A HPA ocorre quando há um aumento da resistência vascular pulmonar mas a pressão venosa pulmonar (PVP) é normal. Doenças que podem levar a HPA são, por exemplo, a dirofilariose e *shunts* sistêmico-pulmonares congênitos. Por outro lado, a HPV deve-se ao aumento da pressão arterial pulmonar sem alterações na resistência vascular pulmonar mas com aumento das pressões no átrio esquerdo e conseqüentemente da PVP como se verifica, por exemplo, na DMVM e cardiomiopatia dilatada (Kellihan & Stepien, 2012; O'Callaghan & McNeil, 2008). Na HPV inicialmente desenvolve-se uma HP pós-capilar mas, a progressão da doença pode levar a uma fase onde há uma combinação da HP pós-capilar e pré-capilar.

2.2. Classificação da hipertensão pulmonar segundo a etiologia

A HP pode ser classificada em idiopática (primária), que ocorre esporadicamente, ou mais frequentemente, como uma complicação de outras doenças (secundária) (Johnson et al., 1999; Serres et al., 2006a; Kellihan, 2010). Como em Medicina Veterinária a HP primária não é uma doença bem definida, o seu diagnóstico realiza-se por exclusão das causas

secundárias (Glaus, Soldati, Ehrensperger & Maurer, 2004; Toyoshima, Kanemoto, Arai & Toyoshima, 2007).

Em semelhança à classificação em Medicina Humana, a HP secundária em cães é classificada em cinco grupos segundo a etiologia (tabela 3) (Kellihan, 2010). No primeiro grupo a HPA, que inclui dirofilariose e *shunts* sistémico-pulmonares congénitos; o segundo grupo é a HPV secundária a doenças cardíacas esquerdas que inclui a DMVM e cardiomiopatias; o terceiro grupo engloba HP devido a doença pulmonar ou hipoxia, onde estão incluídas várias doenças do foro respiratório, como doença obstrutiva crónica, fibrose pulmonar intersticial e vasoconstrição arterial pulmonar reativa (como por exemplo, devido a edema pulmonar); o quarto grupo corresponde a HP secundária a doenças que predis põem a trombos/êmbolos e dirofilariose; o quinto e último grupo a HP encontra-se associada a “outras causas” que, em Medicina Veterinária, corresponde a lesões que provocam compressão nos vasos pulmonares.

Tabela 3 – Classificação da hipertensão pulmonar secundária segundo a etiologia (adaptado de Kellihan, 2010).

Classificação da hipertensão pulmonar	
1- Hipertensão pulmonar arterial	
a)	Dirofilariose
b)	<i>Shunts</i> sistémico-pulmonares congénitos
i.	Defeitos do septo atrial
ii.	Defeitos do septo ventricular
iii.	Persistência do canal arterial
2- Hipertensão pulmonar secundária a doença cardíaca esquerda	
a)	Doença da válvula mitral
b)	Cardiomiopatia
c)	Outra doença cardíaca do lado esquerdo
3- Hipertensão pulmonar secundária a doença pulmonar/hipoxia	
a)	Doença pulmonar obstrutiva crónica
b)	Fibrose intersticial pulmonar
c)	Neoplasia
d)	Doença de alta altitude
e)	Vasoconstrição arterial pulmonar reativa (exemplo, hipoxia devido a edema pulmonar)
4- Hipertensão pulmonar secundária a doença trombótica/embólica	
a)	Tromboembolismo
i.	Anemia hemolítica imuno-mediada
ii.	Neoplasia
iii.	Doença cardíaca
iv.	Doença com perda de proteína (nefropatia ou enteropatia)
v.	Hiperadrenocorticismo
vi.	Coagulação intravascular disseminada
vii.	<i>Sepsis</i>
viii.	Trauma
ix.	Cirurgia recente
b)	Dirofilariose
5- Outras causas	
a)	Lesões compressivas (neoplasia e granuloma)

2.3. Classificação da hipertensão pulmonar segundo a gravidade

A HP pode ser classificada de acordo com a gravidade. Apesar de existirem vários autores a fazer esta classificação, os valores de pressão arterial pulmonar sistólica que limitam cada grupo são muito semelhantes (Kellum & Stepien, 2007; Pyle et al., 2004; Schober & Baade,

2006; Serres et al., 2006a). Assim, pode ser classificada em ligeira (31 a 50 mmHg), moderada (51 a 75 mmHg) e grave (>75 mmHg) (Kellum & Stepien, 2007; Serres et al., 2006a).

Quando associada a doença cardíaca esquerda, a HP tem tendência para ser ligeira ou moderada (tabela 1 e 2), em contraste com a doença respiratória crónica e situações agudas, como o tromboembolismo pulmonar (Guglielmini et al., 2010; Kelliham & Stepien, 2012).

3. Classificação da insuficiência cardíaca

Existem três classificações possíveis para a insuficiência cardíaca (IC) devido à DMVM em canídeos.

Tradicionalmente os pacientes com IC têm sido classificados de acordo com o grau de limitação funcional que resulta da doença cardíaca. Essas classificações denominam-se funcionais e, como exemplo, existe a classificação de acordo com a *New York Heart Association* (1970) (tabela 4) e a classificação de acordo com a *International Small Animal Cardiac Health Council* (ISACHC, tabela 5) (1998). Ambas servem para avaliar semi-quantitativamente a gravidade dos sinais clínicos e possuem como desvantagem o facto de se basearem numa avaliação subjetiva dos sinais clínicos que se podem alterar com frequência durante a progressão da doença (Ettinger, 2010).

Tabela 4 – Classificação de insuficiência cardíaca de acordo com a *New York Heart Association* (NYHA) (adaptado de Ettinger, 2010).

NYHA	
I	Doentes cardíacos assintomáticos
II	Doentes cardíacos que apresentam sinais clínicos apenas durante exercício extremo
III	Doentes cardíacos que apresentam sinais clínicos durante a realização de atividades de rotina ou exercício moderado
IV	Doentes cardíacos com sinais clínicos graves, mesmo em repouso

Tabela 5 – Classificação de insuficiência cardíaca de acordo com a *International Small Animal Cardiac health Council* (ISACHC) (adaptado de Oyama, 2010).

ISACHC	
Classes	Subclasses
I Doente assintomático	IA Sem evidência de mecanismos compensatórios (exemplo, dimensão do coração normal) IB Presença de mecanismos compensatórios (exemplo, hipertrofia)
II Insuficiência cardíaca ligeira a moderada Sinais clínicos de insuficiência cardíaca	Sinais clínicos de insuficiência cardíaca evidentes em repouso ou durante exercício ligeiro
III Insuficiência cardíaca grave Sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva óbvios	IIIA Maneio pode ser realizado em casa IIIB Necessária hospitalização

Com base nestas limitações, foi desenvolvida outra classificação, do *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM, tabela 6) (2008), com o intuito de tornar mais objetiva a classificação dos pacientes durante a progressão da doença cardíaca. Possui como objetivo associar a gravidade dos sinais clínicos ao tratamento adequado a cada classe (Atkins et al., 2009).

Tabela 6 – Classificação de insuficiência cardíaca de acordo com a *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) (adaptado de Atkins et al., 2009).

ACVIM	
Classes	Subclasses
A Animais com predisposição de doença cardíaca mas sem alterações cardíacas estruturais evidentes (exemplo, cães de raça CKCS sem sopro cardíaco)	
B Animais com doença cardíaca e assintomáticos (exemplo, cães com sopro cardíaco sistólico apical esquerdo)	B₁ Sem sinais radiográficos ou ecocardiográficos de remodelação cardíaca B₂ Com regurgitação valvular hemodinâmica significativa e com evidência de dilatação cardíaca esquerda
C* Doentes com (ou já apresentaram) sinais clínicos de insuficiência cardíaca associada a doença cardíaca estrutural	
D* Doença cardíaca grave, com sinais clínicos e refratária ao tratamento padrão	

Legenda: CKC: *Cavalier King Charles Spaniel*; * os animais pertencentes as classes C e D podem ser divididos nos que possuem necessidade de realizar tratamento hospitalar (**C_A** e **D_A**) e naqueles que é possível realizar o tratamento em casa (**C_c** e **D_c**).

3.1. Influência da classe da insuficiência cardíaca na hipertensão pulmonar

De acordo com a classificação ISACHC, foi demonstrado que, no geral, a prevalência e a gravidade da HP estão associadas ao aumento da classe da doença, ou seja, cães com IC mais grave possuem um aumento da pressão arterial pulmonar sistólica (PAPs) (Chiavegato et al., 2009; Guglielmini et al., 2010; Mikawa et al., 2015; Serres et al., 2006a). Serres et al

(2006a) e Guglielmini et al. (2010) demonstraram que cerca de um terço do total da amostra de cães com HP associada a DMVM apresentava-se na classe I (assintomáticos).

De acordo com a classificação de ACVIM, como esperado, também houve aumento da gravidade da HP com a progressão da doença (Toaldo et al., 2016; Borgarelli et al., 2015; Tidholm et al., 2015). No entanto, Borgarelli et al. (2015) descrevem que cerca de um terço dos cães (24 num total de 83) que possuem HP associada a DMVM pertencem à classe B₂, o que sugere que alguns animais considerados assintomáticos já possuem uma pressão elevada no átrio esquerdo. Tidholm et al. (2015) obtiveram 42% (22 num total de 52) de cães com DMVM complicada com HP na categoria de doentes assintomáticos, ou seja na B. Assim, depreende-se que a HP pode desenvolver-se nas fases iniciais da doença.

4. Fisiologia

4.1. Cardiovascular

O sistema cardiovascular possui como principal função manter a pressão arterial e o débito cardíaco normais bem como a pressão venosa e capilar. Esta função é imprescindível para permitir que o fluxo sanguíneo conduza oxigénio e nutrientes aos tecidos e remova os seus metabolitos (Strickland, 2016).

O coração tem duas funções mecânicas fundamentais para o sistema circulatório: ejetar sangue para a aorta e artérias pulmonares; receber sangue das veias pulmonares e sistémicas, de modo a promover uma drenagem adequada dos capilares pulmonares e sistémicos (Sisson, 2010).

O ciclo cardíaco é formado por um período de diástole e um de sístole. Durante a sístole ventricular as válvulas atrioventriculares são encerradas para impedirem que haja um refluxo de sangue para os átrios. O sangue não é ejetado imediatamente através da artéria, havendo inicialmente uma fase de contração isovolumétrica, onde o volume ventricular permanece inalterado e, apenas quando a pressão do ventrículo é maior que a pressão arterial, as válvulas semilunares abrem-se e ocorre a ejeção de sangue. O encerramento das válvulas semilunares marca o final da sístole. A diástole ocorre em 4 fases: na primeira fase a pressão do ventrículo diminui até próximo da pressão atrial (relaxamento isovolumétrico); na segunda fase, a pressão ventricular cai abaixo da atrial, permitindo a abertura das válvulas atrioventriculares iniciando-se um período de enchimento rápido dos ventrículos; posteriormente há a fase de enchimento lento e no último terço da diástole, os átrios contraem-se (sístole atrial), ejetando uma pequena quantidade de sangue - que otimiza o volume diastólico final (Khouri, Maly, Suh & Walsh, 2004; Stephenson, 2007a). Durante o exercício, *stress*, taquicardia e doenças associadas com alterações no relaxamento ventricular, a contribuição do átrio torna-se mais importante, podendo atingir cerca de 50% ou mais do total de volume final da diástole (Schober & Chetboul, 2015).

A pressão arterial (PA) calcula-se pelo produto da resistência periférica total (RPT) pelo débito cardíaco (DC), ou seja:

$$PA = RPT \times DC$$

O DC é semelhante em ambos os ventrículos e corresponde ao volume de sangue (em litros) ejetado por minuto por cada ventrículo e calcula-se pelo produto do volume sistólico (VS) pela frequência cardíaca (FC) (Stephenson, 2007a).

$$DC = VS \times FC$$

Na figura 1 está resumido o controle do DC, que será explicado detalhadamente de seguida. Para compreender o que é o VS, é necessário entender o que acontece num ciclo cardíaco: no final da diástole ventricular, no interior do ventrículo, permanece o volume diastólico final (VDF) que, após a sístole ventricular, mantém-se uma parte residual no ventrículo - o volume sistólico final (VSF). O VS é a subtração do VDF com o VSF e representa o volume de sangue ejetado de um ventrículo num ciclo cardíaco. Assim, o VS pode ser aumentado se o VDF aumentar ou se o VSF diminuir (Stephenson, 2007a).

O VDF é determinado por três variáveis: pré-carga ventricular, complacência e tempo de enchimento na diástole. A pré-carga corresponde ao volume no final da diástole e consequentemente corresponde também à pressão dentro do ventrículo durante a diástole (pressão de enchimento) (Kline, Hasser & Heesch, 2015). De acordo com a lei de Frank-Starling, quanto maior for a pré-carga, maior a contratilidade e, consequentemente, o VS. A complacência ventricular é baseada na capacidade que as paredes do ventrículo possuem de acomodar o sangue durante a diástole. O tempo de enchimento diastólico, como o nome indica, é dependente da FC - quanto maior, menor o tempo de enchimento diastólico e consequentemente menor o VS (Stephenson, 2007a).

O VSF depende da contratilidade, sendo que o aumento desta (por exemplo devido à estimulação do sistema nervoso simpático) resulta num menor VSF e depende da pós-carga que é a pressão que o ventrículo tem de vencer para ejetar sangue, ou seja, quanto maior, menor o VS (Stephenson, 2007a). A pós-carga também pode ser definida como a tensão da parede ventricular que ocorre durante o período de ejeção, podendo ser expressa de acordo com a lei de Laplace (Sisson, 2010):

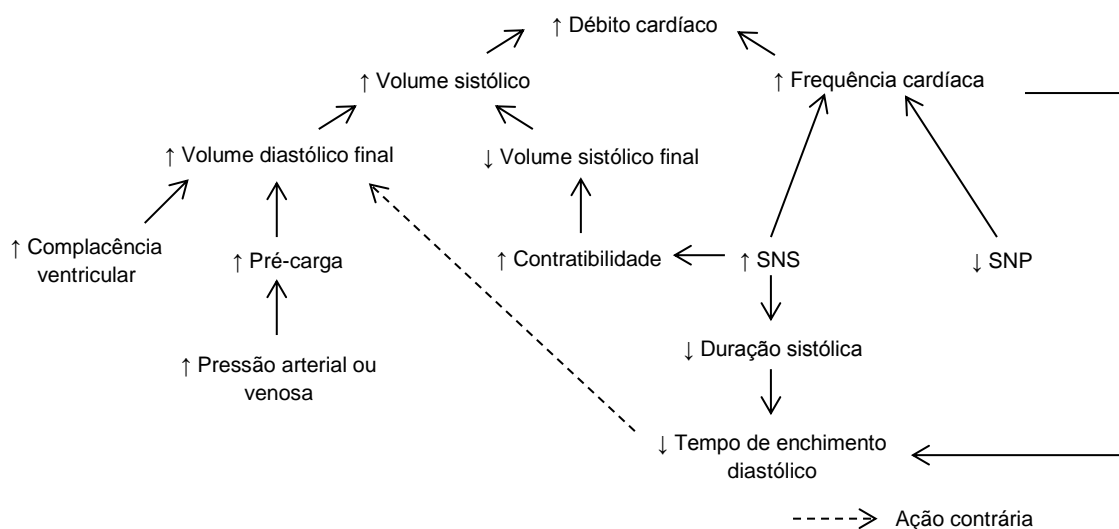
$$\text{Tensão na parede ventricular} = \frac{P \times r}{2h}$$

Em que P corresponde à pressão intracardíaca, r ao raio ventricular e h a espessura da parede ventricular.

De acordo com a lei de Laplace a tensão da parede ventricular é diretamente proporcional à pressão intracardíaca e ao raio ventricular e indiretamente proporcional à espessura da parede ventricular (Sisson, 2010). Assim, qualquer aumento na pressão da câmara cardíaca deve ser acompanhado de um aumento da espessura da parede, a fim de normalizar a tensão na parede ventricular (Sisson, 2010).

É de salientar que o DC, apesar de corresponder à multiplicação entre o VS e a FC, não é proporcional à FC. Isto porque, como mencionado em epígrafe, quanto maior a FC, menor o tempo de enchimento diastólico e, conseqüentemente, menor o VS. Assim, FC superiores a 180-200 bpm, o VS diminui tanto que o DC diminui com aumentos posteriores de FC (Stephenson, 2007a).

Figura 1 – Representação esquemática do controlo do débito cardíaco (adaptado de Stephenson, 2007a).



Legenda: SNP: sistema nervoso parassimpático; SNS: sistema nervoso simpático; ↑: aumento; ↓: diminuição.

Apesar do DC ser igual em ambos os ventrículos, o ventrículo direito (VD) necessita de realizar menos trabalho devido à baixa resistência da vasculatura pulmonar (pós-carga reduzida). O VD possui também a parede livre mais fina, levando a uma elevada complacência, fornecendo-lhe a possibilidade de tolerar melhor aumento de volumes (pré-carga) mas sendo bastante sensível a aumentos da pós-carga, contrariamente ao ventrículo esquerdo (Stephenson, 2007a).

4.2. Pulmonar

O pulmão recebe fluxo sanguíneo de dois sistemas. A circulação pulmonar (provem do DC do VD), que se estende das artérias pulmonares até às arteríolas e capilares alveolares (onde se efetua as trocas gasosas) retornando ao átrio esquerdo (AE) através das veias pulmonares. A circulação brônquica provém da circulação sistémica para fornecer o suprimento sanguíneo (Robinson, 2007).

A circulação pulmonar é caracterizada pela sua baixa pressão, baixa resistência e alta complacência (Stephenson, 2007b). A PAPs é de 15 a 25 mmHg, a diastólica é cerca de 5 a 10 mmHg e a pressão arterial pulmonar média é de 10 a 15 mmHg (Johnson, 2016).

A pressão arterial pulmonar (PAP) é influenciada pelo fluxo sanguíneo pulmonar, ou seja, pelo DC do VD, pela resistência vascular pulmonar e PVP, sendo que esta última reflete a pressão do AE (Kellihan & Stepien, 2010, 2012).

Vários fatores neurais e endócrinos podem contrair ou relaxar o músculo liso vascular pulmonar e por isso alterar a resistência ao fluxo sanguíneo.

Estão envolvidos muitos compostos endógenos na regulação da PAP que incluem a adrenalina, angiotensina II, bradicinina, endotelina-1, fosfodiesterase 5, histamina, isoproterenol, leucotrienos, noradrenalina, óxido nítrico, prostaciclina, serotonina e tromboxanos (Robinson, 2007; Guazzi & Borlaug, 2012) As ações destes compostos na vasculatura pulmonar estão resumidas na tabela 7 e apenas vão ser citados os compostos com interesse para o presente trabalho.

Tabela 7 – Resposta da vasculatura pulmonar a compostos químicos (adaptado de Robinson, 2007).

Composto	Ação
Adrenalina	Vasoconstrição ou vasodilatação
Angiotensina II	Vasoconstrição; remodelação vascular
Bradicinina	Variável, maioritariamente vasodilatação
Endotelina-1	Em geral vasoconstrição; remodelação vascular
Fosfodiesterase 5	Vasoconstrição
Histamina	Vasoconstrição (via H ₁); vasodilatação (via H ₂)
Isoproterenol	Vasodilatação
Leucotrienos	Maioritariamente vasoconstrição
Noradrenalina	Vasoconstrição através dos recetores α_1 e α_2
Óxido nítrico	Vasodilatação
Prostaciclina	Vasodilatação
Serotonina	Vasoconstrição; ação restrita nas artérias pulmonares
Tromboxanos	Vasoconstrição

A angiotensina II, a noradrenalina e a serotonina promovem a vasoconstrição dos vasos pulmonares, sendo que a serotonina apenas atua na vasculatura arterial (Robinson, 2007).

A angiotensina II estimula ainda a libertação de fatores de crescimento que promovem a hiperplasia e hipertrofia da musculatura lisa da túnica média dos vasos (Min et al., 2005; Strickland, 2016).

A prostaciclina e o óxido nítrico (ON) são sintetizados e libertados pelo endotélio da vasculatura pulmonar. O ON aumenta as concentrações celulares de guanosina monofosfato cíclico (GMPc) que promove o relaxamento do músculo liso. É responsável por manter o tónus basal da vasculatura pulmonar e a sua libertação ocorre quando há aumento do fluxo sanguíneo (Moraes, Colucci & Givertz, 2000; Robinson, 2007).

A endotelina-1 é um péptido, também libertado pelas células endoteliais. Em mamíferos, há dois tipos de recetores da endotelina, o ET_A que promove a vasoconstrição e o crescimento celular e o ET_B que promove vasodilatação através da libertação de ON e prostaciclina. O efeito na vasculatura pulmonar da endotelina-1 é maioritariamente a vasoconstrição e remodelação arterial (provoca disfunção das fibras elásticas, fibrose da túnica interna e hipertrofia e hiperplasia da túnica muscular) (Guazzi & Borlaug, 2012; Moraes et al., 2000).

A fosfodiesterase tipo 5 (FDE5) é a enzima que hidroliza o GMPc, tornando-o inativo, promovendo a vasoconstrição.

A libertação e a atividade destas substâncias estão alteradas em várias doenças, o que pode perpetuar o aumento da PAP (Johnson, 2016).

As pressões parciais de oxigénio e dióxido de carbono no sangue estão relacionadas com a ventilação e perfusão nos alvéolos. Em animais em repouso e decúbito dorsal, o rácio ventilação/perfusão é maior na região dorsal do pulmão comparando com a região ventral (Reece, 2015).

Em contraste com a vasculatura sistémica, que responde à hipoxia através de vasodilatação para melhorar a perfusão dos tecidos, a vasculatura pulmonar responde à hipoxia alveolar com vasoconstrição das artérias pulmonares (Kellihan & Stepien, 2010). Sempre que uma zona do pulmão apresenta diminuição da ventilação ocorre vasoconstrição – denominada vasoconstrição hipóxica. Este mecanismo leva a um aumento da resistência vascular pulmonar e conseqüentemente diminui o fluxo sanguíneo nos alvéolos pouco ventilados, redistribuindo o fluxo para regiões melhor ventiladas. Esta resposta está presente em todas as espécies animais mas parece ser diminuta nos canídeos. Mas, da mesma forma que outros mecanismos compensatórios, a vasoconstrição hipóxica pode ter conseqüências indesejáveis se a ventilação se apresentar comprometida em ambos os pulmões (Stephenson, 2007b).

5. Fisiopatologia

A doença cardíaca é qualquer alteração estrutural do coração podendo ou não resultar em IC, sendo esta caracterizada pelo estado fisiopatológico que ocorre quando o coração é incapaz de ejetar ou receber sangue, o que resulta numa ativação neuro-endócrina e na presença de sinais clínicos (Sisson, 2010; Strickland, 2016).

É utilizado o termo insuficiência cardíaca congestiva (ICC) quando as funções anormais do coração levam a retenção de sódio e água, a um aumento da pressão hidrostática venosa e capilar, resultando em sinais de congestão e edema. A ICC pode ser direita (congestão sistémica) ou esquerda (congestão pulmonar) e ambas podem estar presentes no mesmo paciente (Sisson, 2010; Abbott, 2016; Strickland, 2016).

A DMVM é uma doença adquirida com etiologia não totalmente esclarecida na qual fatores genéticos parecem possuir um papel importante. É a doença cardíaca mais comum em

cães, sendo maioritariamente diagnosticada em raças pequenas, machos e geriátricos (Olsen et al., 2010).

É uma doença caracterizada pelo aparecimento de nodulações e espessamento dos folhetos da válvula mitral e, por vezes, associado ao aumento do comprimento das cordas tendinosas (Abbott, 2016). Quando grave, estas alterações levam a uma má coaptação dos folhetos valvulares, provocando uma insuficiência da válvula mitral (Abbott, 2016).

A regurgitação da válvula mitral, consequência da DMVM, é a causa mais comum de ICC e de mortalidade relacionada com doença cardíaca em cães (Atkins et al., 2009).

A IC pode ser resumida em 3 fases: a primeira corresponde à lesão cardíaca, a segunda aos mecanismos compensatórios sendo que a terceira corresponde à ICC (Strickland, 2016).

5.1. Alterações hemodinâmicas da doença mixomatosa da válvula mitral

Fisiologicamente, quando há uma insuficiência da válvula mitral, em cada sístole do ventrículo esquerdo, parte do sangue é ejetado para a aorta, e outra parte reflui para o átrio esquerdo (AE) (fração regurgitante). Consequentemente o DC é menor, o que pode levar a uma diminuição da perfusão dos tecidos (Stephenson, 2007a; Strickland, 2016). Além disso, o ventrículo enche na diástole não apenas pelo sangue que chegou dos pulmões mas também pelo volume regurgitante do AE o que leva a uma sobrecarga de volume no ventrículo esquerdo e no AE (Abbott, 2016). Progressivamente há a uma disfunção sistólica ventricular esquerda (Sisson, 2010; Strickland, 2016).

À medida que a PA e o DC diminuem, são despoletados uma série de mecanismos compensatórios com o intuito de aumentar estes parâmetros (Sisson, 2010).

5.2. Mecanismos compensatórios da insuficiência cardíaca crónica devido a doença mixomatosa da válvula mitral

5.2.1. Alterações neuro-endócrinas

As alterações neuro-endócrinas resultantes dos mecanismos compensatórios da IC devido a DMVM são: a ativação do sistema nervoso simpático (SNS, libertação de noradrenalina); diminuição do efeito do sistema nervoso parassimpático; ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA); libertação dos péptidos natriuréticos (PN); aumento da síntese e libertação de endotelina-1 e arginina vasopressina (ADH); aumento das concentrações de FDE5 e aumento da expressão de inúmeras citoquinas (Forfia et al., 2007; Prošek, Sisson, Oyama, Biondo & Solter, 2004; Ray et al., 2008; Strickland, 2016).

Recordado o controlo do DC (figura 1) e as fórmulas da PA e do DC, é necessário aumentar o VS, a FC e a RPT para aumentar estes dois parâmetros.

O SNS tem um efeito rápido no controlo da PA: promove a contração de quase todas as arteríolas da circulação sistémica, aumentando a RPT; promove venoconstrição dos órgãos

abdominais, o que conduz ao aumento do retorno venoso ao coração e por último, estimula o próprio coração, aumentando a sua contratilidade e FC (Guyton & Hall, 2011a). A noradrenalina estimula ainda o SRAA e a síntese e libertação de ADH (Sisson, 2010). Inicialmente, o SNS ajuda a manter o DC, a PA e a perfusão dos tecidos críticos (coração, cérebro e músculo esquelético em atividade) mas, estando cronicamente ativado, torna-se prejudicial, podendo levar ao aumento das necessidades de oxigénio do miocárdio, a perda de células miocárdicas (apoptose e necrose) e a hipoxia dos tecidos dos órgãos não vitais (Sisson, 2010; Oyama, 2010). Assim, ocorre a dessensibilização dos recetores β_1 adrenérgicos (responsáveis pela estimulação cardíaca), um mecanismo contracompensatório que ocorre relativamente cedo (24 a 72 horas após ativação do SNS), levando a que a ação deste sistema não seja tão efetiva (Strickland, 2016).

Como mencionado em epígrafe, o SRAA é também activado, uma vez que o rim possui a função de regular a PA a longo prazo. Sucintamente, quando há perfusão renal reduzida, os barorreceptores renais libertam renina que inicia uma cascata enzimática com a formação de angiotensina II. Esta, para além de ser um potente vasoconstritor, promove ativação do SNS e aumenta a síntese e libertação de aldosterona e de ADH que promovem a reabsorção de sódio e água pelo rim. A aldosterona determina ainda algum grau de fibrose do miocárdio e do músculo liso vascular, reduz a atividade do sistema nervoso parassimático e aumenta os efeitos da angiotensina II (Swift, 2010; Strickland, 2016). O excesso de sódio e líquido extracelular estimulam o centro de sede no cérebro, levando a uma maior ingestão de água e conseqüentemente aumento do volume plasmático (Guyton & Hall, 2011b), originando um maior retorno venoso ao coração (Guyton & Hall, 2011c).

Outra alteração é o aumento das concentrações de endotelina-1 (composto vasoconstritor, inotrópico positivo que estimula a ativação do SNS e SRAA (Strickland, 2016)), de PN (possuem como objetivo retardar o início da descompensação cardíaca ao antagonizarem o efeito do SRAA e SNS, inibirem a libertação de ADH e prevenirem a fibrose miocardia (Guyton & Hall, 2011c)) e de FDE5 (que leva a uma diminuição da resposta de vasodilatação estimulada pelo ON e PN (Forfia et al., 2007)).

A venoconstrição e o aumento do volume plasmático, provocados pela ativação do sistema neuro-endócrino, levam a um aumento da pré-carga que, de acordo com a lei de Frank-Starling, quando o coração não se apresenta muito afetado leva a um aumento do VS (gráfico 7, legenda identificada como saudável) e conseqüentemente do DC. É um mecanismo benéfico a curto prazo, pois há aumento rápido do VS com aumento da pré-carga (Sisson, 2010).

5.2.2. Remodelação cardíaca

A remodelação cardíaca ocorre quando as alterações hemodinâmicas são prolongadas e quando há ativação do sistema neuro-endócrino (nomeadamente o SNS, SRAA e endotelina-1) ou seja, apenas ocorre num processo crónico como a DMVM (Sisson, 2010).

A sobrecarga de volume consequente da regurgitação da válvula mitral leva a uma hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo, caracterizada pela dilatação da câmara cardíaca sem um aumento da espessura da parede (Riedesel & Engen, 2015). É um mecanismo compensatório com o propósito de elevar o DC, ou seja, que o ventrículo ejete uma quantidade normal de VS, por aumento do VDF, que por sua vez, de acordo com a lei de Frank-Starling, leva a um aumento da contratilidade. Inicialmente o VSF é normal, o que evidencia uma contratilidade normal mas, com o progredir da doença, a presença de disfunção sistólica leva a um VSF também aumentado com consequente diminuição do VS (Strickland, 2016).

A regurgitação da válvula mitral aumenta a pressão no AE, resultando na sua dilatação. Este mecanismo compensatório permite uma maior complacência atrial para o volume regurgitante sem que ocorra um aumento significativo na pressão do AE (Abbott, 2016).

O sistema neuro-endócrino possui um papel na remodelação cardíaca pois a noradrenalina e angiotensina II estimulam a hipertrofia do miocárdio. A angiotensina II possui ainda um efeito citotóxico no miocárdio (Min et al., 2005; Strickland, 2016).

5.3. Efeito dos mecanismos compensatórios a longo prazo

Os mecanismos compensatórios levam a uma diminuição da complacência ventricular, arritmias, necrose e apoptose das células cardíacas que, ao serem substituídas por fibrose ajudam na progressão de disfunção sistólica e diastólica (Oyama, 2010; Sisson, 2010; Strickland, 2016).

No doente cardíaco a lei de Frank-Starling vai estar comprometida fazendo com que o doente apresente a curva de Frank-Starling exemplificada no gráfico 7 (legenda identificada como doente) que demonstra que o VS é baixo para qualquer valor de pré-carga ou seja, os mecanismos deixam de conseguir que o coração ejete um DC adequado (Oyama, 2010).

Esta diminuição do DC é insuficiente para promover a excreção normal de fluídos pelo rim, levando a que o volume plasmático continue a aumentar (Guyton & Hall, 2011c).

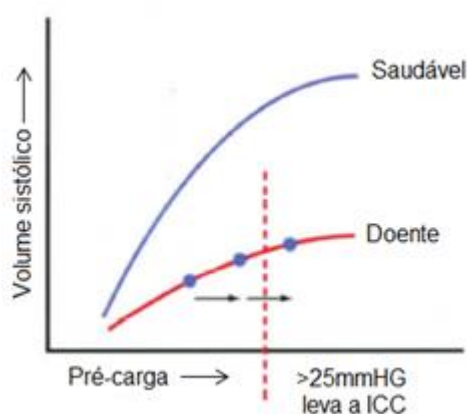
O aumento contínuo da pré-carga acelera a progressão da doença, uma vez que as pressões diastólicas do ventrículo esquerdo aumentam, com consequente aumento da pressão venosa. Quando a pressão venosa e capilar pulmonar se torna superior a 25 mmHg, ocorre formação de edema pulmonar (ICC) (gráfico 7, legenda identificada como doente) (Guyton & Lindsey, 1959; Oyama, 2010).

Quando a pressão capilar pulmonar permanece elevada de forma crónica, os pulmões são mais resistentes à formação de edema pulmonar. Em Medicina Humana, pacientes com

estenose da mitral crónica podem apresentar pressões de 45 a 50 mmHg sem desenvolverem edema pulmonar (Guyton & Hall, 2011d).

Sendo que é impraticável a introdução de um cateter no AE, a sua pressão não pode ser avaliada diretamente. Assim, pode-se avaliar indiretamente através da pressão de encravamento pulmonar que consiste na introdução de um cateter pelo átrio direito até a artéria pulmonar (Guyton & Hall, 2011d).

Gráfico 7 – Curva de Frank-Starling que demonstra a relação entre a pré-carga e o volume sistólico (adaptado de Oyama, 2010).



Legenda: Saudável: em animais saudáveis, a curva é íngreme, de modo que aumentos na pré-carga melhoram o volume sistólico; Doente: em doentes cardíacos, a curva está diminuída e achatada, o que origina um volume sistólico baixo para qualquer valor de pré-carga e os aumentos do volume sistólico são menores para qualquer aumento da pré-carga em comparação com um animal saudável. Desenvolve-se insuficiência cardíaca congestiva (ICC) quando a pressão nas veias e capilares pulmonares ultrapassa 25 mmHg, levando à formação de edema pulmonar.

5.4. Da doença mixomatosa da válvula mitral para hipertensão pulmonar

Conforme referido na classificação da HP de acordo com a etiologia, a DMVM pertence ao grupo dois. Este grupo refere-se a HPV, no entanto, a DMVM pode levar também ao desenvolvimento de HPA através de múltiplos fatores (Delgado et al., 2005; Guazzi & Borlaug, 2012; Johnson, 1999; Kellihan & Stepien, 2012; Stepien, 2009). Sendo que a HPA relacionada com o aumento da pressão no AE está presente durante a progressão de doença cardíaca para IC, não ocorrendo apenas na ICC (Stepien, 2009).

A HP associada a DMVM é um processo que pode ser dividido em 2 fases: passiva e reativa. Em Medicina Humana, alguns pacientes não progridem para a fase reativa apesar de apresentarem IC avançada, sendo a razão desconhecida, podendo haver uma suscetibilidade genética (Guazzi & Borlaug, 2012).

O aumento da pressão diastólica do lado esquerdo do coração leva a um aumento da PVP. Este é o primeiro evento que leva a HP consequente da DMVM ou seja, ocorre a transmissão passiva retrógrada das pressões do AE para as veias e capilares pulmonares,

sendo esta fase considerada como reversível (Guazzi & Borlaug, 2012; Stepien, 2009). A HPV pode levar ao aumento da pressão hidrostática com consequente saída de líquidos para o espaço intersticial (ao desenvolvimento de edema pulmonar) que, por si só, já faz parte de um grupo de HP segundo a etiologia (tabela 3, grupo 3) (Guyton & Hall, 2011c).

É importante considerar que na IC por insuficiência da válvula mitral, inicialmente o VD não se encontra afetado, sendo o seu DC normal. Como o ventrículo esquerdo não consegue bombear adequadamente o DC total, contribui para aumento do volume de sangue nos vasos pulmonares e consequentemente o aumento da pressão pulmonar (Guyton & Hall, 2011c).

A fibrilhação atrial, batimentos supraventriculares prematuros e taquicardia supraventricular (que podem ocorrer devido à dilatação do AE) levam a uma diminuição do enchimento ventricular esquerdo que por sua vez também aumenta a HPV por acumulação de sangue a montante (Olsen et al., 2010).

É possível observarem-se animais com HPA com pressões superiores a 25 mmHg sem apresentarem edema pulmonar, sugerindo que a HP não ocorre apenas devido à transmissão passiva da pressão (Guyton & Lindsey, 1959). Os valores de PAP aumentam desproporcionalmente em relação ao aumento da pressão no AE o que é explicado pela combinação de transmissão passiva, vasoconstrição e remodelação vascular. Ocorrendo uma interdependência entre a HP pré-capilar e pós-capilar.

Assim, HPV crônica pode levar a HPA através do aumento da resistência vascular pulmonar (fase reativa). Esta pode dever-se inicialmente à vasoconstrição e posteriormente à remodelação vascular (Moraes et al., 2000; Ray et al., 2008) - sendo que a última é considerada uma fase irreversível (Delgado et al., 2005; Guazzi & Borlaug, 2012; Johnson et al., 1999; Kelliham & Stepien, 2012; Stepien, 2009). As vias que levam a HPA a partir de IC esquerda estão resumidas na figura 2.

A vasoconstrição e a remodelação vascular são provocadas por múltiplos fatores, tais como a hipoxia e o sistema neuro-endócrino que é ativado na IC.

Pode ocorrer vasoconstrição hipóxica devido à presença de edema pulmonar crônico que por sua vez leva a alterações do parênquima pulmonar (fibrose) (Chiavegato et al., 2009).

Os compostos ativados na IC crônica que afetam a vasculatura pulmonar são: noradrenalina, angiotensina II, endotelina-1, serotonina e FDE5 (todos possuem efeito vasoconstritor na vasculatura pulmonar).

A lesão do endotélio pulmonar, que ocorre por exemplo com a HPV, diminui a produção de ON e prostaciclina e aumenta a produção e liberação de endotelina-1 (Moraes et al., 2000).

A endotelina-1 desempenha um papel importante no desenvolvimento de HPA, pois o aumento da PAP acompanha diminuições do DC e aumentos de endotelina-1 (Wang et al., 2004; Ooi, Colucci & Givertz, 2002; Ray et al., 2008). Esta está presente em elevadas

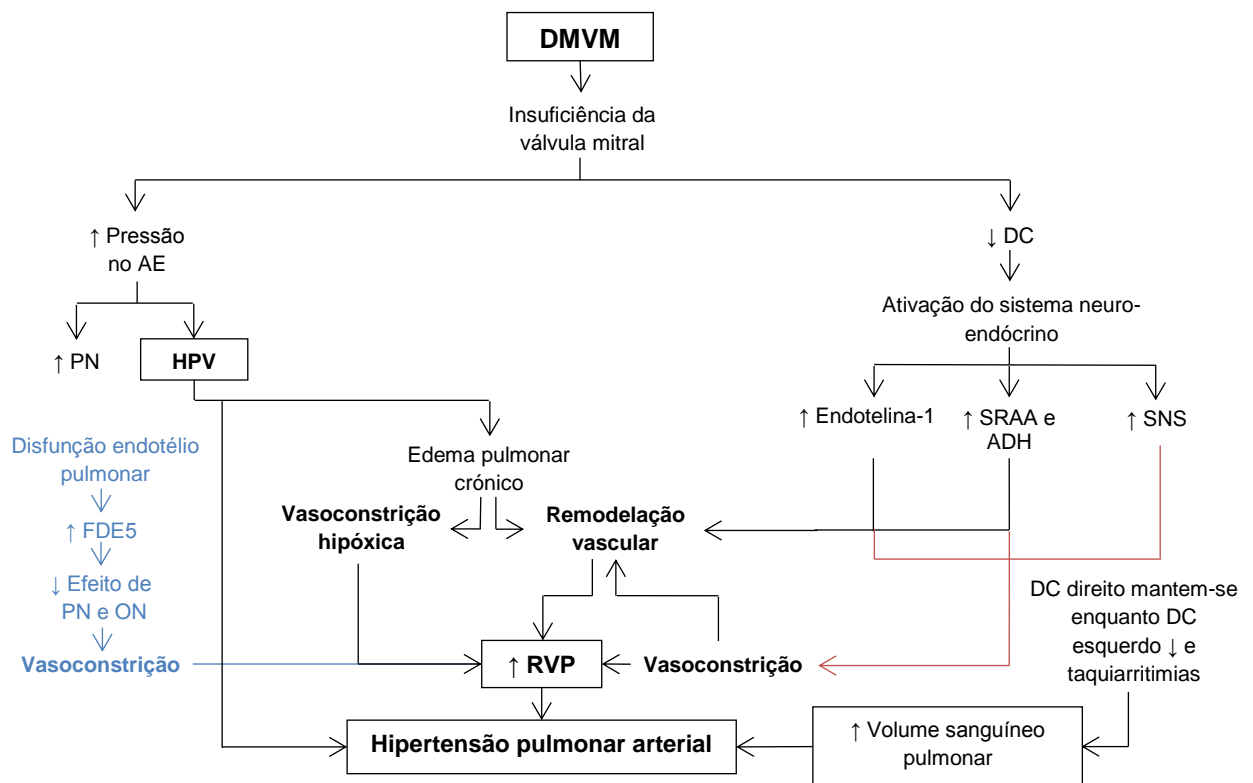
concentrações no pulmão durante a IC e tal como a angiotensina II, pode provocar remodelação vascular (Moraes et al., 2000; Ooi et al., 2002).

Apesar de ocorrer aumento dos PN, que poderiam atenuar o efeito de vasoconstrição, há também um aumento da FDE5 que leva a uma diminuição da ação dos PN, especialmente nos pulmões (Forfia et al., 2007).

A vasoconstrição crónica, por si só, promove alterações na vasculatura pulmonar, como hipertrofia da túnica média e espessamento da túnica interna (Mancini, 1995).

Em suma, múltiplos fatores levam a alterações estruturais dos vasos pulmonares promovendo a diminuição da complacência, da resposta aos vasodilatadores e aumento da resistência vascular pulmonar.

Figura 2 – Representação esquemática das vias que levam ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar arterial devido a insuficiência cardíaca esquerda (original).



Legenda: ADH: hormona arginina vasopressina; AE: átrio esquerdo; DC: débito cardíaco; DMVM: doença mixomatosa da válvula mitral; FDE5: fosfodiesterase 5; HPV: hipertensão pulmonar venosa; ON: óxido nítrico; PN: péptidos natriuréticos; RVP: resistência vascular pulmonar; SNS: sistema nervoso simpático; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; ↑: aumento; ↓: diminuição.

As raças de cães com DMVM são também afetados frequentemente por doenças respiratórias como o colapso da traqueia e bronquite crónica que podem contribuir para o desenvolvimento de HP (Kellihan & Stepien, 2012).

5.4.1. Resposta do ventrículo direito à hipertensão pulmonar arterial

O VD é prejudicado pela HP à medida que esta vai ficando mais grave. Este processo é dependente do tempo e normalmente termina em falha do VD, com ICC direita (Guazzi & Borlaug, 2012; Johnson, 1999; Kellihan & Stepien, 2012).

A alteração funcional do ventrículo esquerdo devido à insuficiência da válvula mitral altera também a função do VD pois ambos partilham o septo e o mesmo espaço pericárdico - interdependência ventricular (Selton-Suty & Juillière, 2009).

De acordo com a Lei de Laplace, o aumento gradual e crônico da pós-carga do VD promove uma hipertrofia concêntrica compensatória, caracterizada por espessamento da parede ventricular sem aumento da câmara cardíaca, possuindo como objetivo normalizar a tensão da parede ventricular (Riedesel & Engen, 2015).

Este mecanismo compensatório, tal como no ventrículo esquerdo, permite melhorar o DC durante um período de tempo por aumento da contratilidade (Bogaard, Abe, Vonk Noordegraaf & Voelkel, 2009) mas leva a uma disfunção diastólica do VD (Gaynor, Maniar, Bloch, Steendijk & Moon, 2005). Serres et al. (2007) avaliaram a função diastólica do VD (através de *doppler* tecidual) em canídeos com HPA de várias etiologias e concluíram que a disfunção diastólica está presente em 85% dos animais. No entanto, Toaldo et al. (2016) não identificaram disfunção diastólica nem sistólica do VD em cães com DMVM e vários graus de HP.

Com o aumento crônico da pós-carga, eventualmente, ocorre dilatação das câmaras cardíacas (Bogaard et al., 2009). A dilatação da artéria pulmonar e do VD pode levar à regurgitação funcional da válvula semilunar pulmonar e da válvula tricúspide (Johnson, 1999). A regurgitação da válvula tricúspide é responsável também pela progressiva dilatação do átrio direito e do VD por provocar sobrecarga de volume (Huttin et al., 2016).

A hipertrofia diminui a perfusão do VD e a dilatação levam a aumentos da tensão da parede do ventrículo, sendo que ambos diminuem a oxigenação do miocárdio (Guglielmini et al., 2010; Voelkel, Gomez-Arroyo, Abbate, Bogaard & Nicolls, 2012).

O septo interventricular transmite a pressão entre os dois ventrículos. Quando a pressão sistólica do VD é semelhante à pressão sistêmica, durante a sístole ocorre achatamento do septo interventricular e quando a pressão diastólica do VD é maior do que a do ventrículo esquerdo, durante a diástole, ocorre um movimento paradoxal do septo (para o lado esquerdo) (Bach et al., 2006; Mikawa et al., 2015; Visser et al., 2016).

Assim, várias modificações cardíacas podem acompanhar a HP, como a hipertrofia e dilatação do VD, aumento do átrio direito e eventualmente, quando os mecanismos compensatórios são excedidos, ICC direita. Cães que apresentem sinais clínicos de ICC direita devido a DMVM já possuem a função do VD comprometida.

6. Diagnóstico

O diagnóstico, para além de aferir a presença de doença (direta ou indiretamente), possui outros objetivos como estabelecê-la, avaliar a presença de doenças concomitantes (como doença renal e hepática) para auxiliar na escolha terapêutica, verificar a resposta ao tratamento e no prognóstico (S. Gordon, comunicação pessoal, Abril 8, 2016).

6.1. História clínica, sinais clínicos e exame de estado geral

A HP é uma situação sem sinais clínicos específicos associados. Assim, a história pregressa e os sinais clínicos estão associados à doença primária, ou seja, à DMVM (Kellihan, 2010), apesar de a síncope parecer ser um sinal clínico predominante em canídeos com HP (Bach et al., 2006; Johnson, 1999; Mikawa et al., 2015).

Os cães com DMVM são inicialmente assintomáticos, sendo a doença detetada muitas vezes acidentalmente numa consulta de rotina (Abbott, 2016).

As características do grupo de cães com HP associada a DMVM, estão relacionados com a predisposição para esta doença. Assim, são maioritariamente cães mais velhos e de raças pequenas a médias (Bach et al., 2006; Guglielmini et al., 2010; Johnson et al., 1999; Kellum & Stepien, 2007; Ohad et al., 2013; Pyle et al., 2004; Serres et al., 2006a; Serres et al., 2007). Embora Tidholm et al. (2015) demonstrarem que cães com HP associado a DMVM possuem um menor peso corporal que cães com DMVM não complicada (n=156).

Os principais sinais clínicos evidenciados por canídeos com HP associada a DMVM são tosse, intolerância ao exercício, ascite, síncope e letargia (Atkinson, Fine, Thombs, Gorelick & Durham, 2009; Brown et al., 2010; Mikawa et al., 2015; Paradies et al., 2014; Serres et al., 2006a). Sendo também observados canídeos com HP associada a DMVM assintomáticos (Borgarelli et al., 2015; Guglielmini et al., 2010; Serres et al., 2006a; Tidholm et al., 2015).

Os animais poderão ainda apresentar sinais clínicos consistentes com ICC esquerda, como dispneia e taquipneia (Atkinson et al., 2009; Kellihan & Stepien, 2012; Paradies et al., 2014). Na presença de HP o DC do VD poderá ficar diminuído e, uma vez que o enchimento do AE está diretamente relacionado com o DC do VD, as pressões no AE também reduzem, levando a que os sinais clínicos de HPV (como a tosse) por norma resolvem-se (Stepien, 2009). No entanto, como o DC esquerdo vai ser menor, desenvolvem-se sinais clínicos de baixo DC, como pulso femoral fraco, letargia e síncope (Pyle et al., 2004).

Prevalece uma grande incidência de síncope em animais com HP de várias etiologias (Bach et al., 2006; Johnson et al., 1999), tendo sido descrito por Mikawa et al. (2015) que, canídeos com DMVM e HP apresentam uma maior incidência de síncope (29%, 5 cães em 17) em comparação aos canídeos com DMVM sem HP (3%, 2 cães em 64). A síncope pode ser um sinal de DMVM avançada e de HP, sendo caracterizada pela perda de consciência transitória e auto limitante, provocada por uma diminuição da perfusão cerebral (Kraus, 2010; Yee, 2010). A DMVM pode ser responsável por este sinal clínico por múltiplas razões:

a remodelação cardíaca pode levar a taquiarritmias que, provocando uma diminuição abrupta do DC podem induzir síncope; o exercício, excitação ou tosse são fatores que podem desencadear um reflexo vasodilatador com ou sem bradicardia (falha repentina do SNS) levando a hipotensão e síncope reflexa (Kraus, 2010; Yee, 2010). Durante o exercício, a presença de HP pode levar a síncope devido a um fluxo pulmonar inadequado (Johnson et al., 1999).

Em casos mais avançados, os sinais são consistentes com ICC direita, como ascite, distensão da veia jugular e efusão pleural (Johnson et al., 1999; Kellum & Stepien, 2007; Pyle et al., 2004). Sendo a ICC direita resultante da HPA reativa, raramente coexiste com edema pulmonar na medida em que as alterações da vasculatura pulmonar impedem a passagem de líquido para o espaço intersticial e alveolar (Guazzi & Borlaug, 2012).

Os achados no exame de estado geral podem estar associados à DMVM ou à HPA. Assim, à auscultação cardíaca é possível detetar-se a presença de vários tipos de sopros cardíacos: um sopro cardíaco sistólico esquerdo associado a insuficiência da válvula mitral, um sopro sistólico direito associado à regurgitação da válvula tricúspide (Johnson, 1999; Kellum & Stepien, 2007; Paradies et al., 2014; Pyle et al., 2004; Schober et al., 2010) e um sopro diastólico apical esquerdo (resultante da insuficiência da artéria pulmonar). É possível ainda ouvir um segundo som cardíaco (split S-2 que corresponde ao atraso do fechamento da válvula pulmonar) (Kellum & Stepien, 2007), taquicardia (Johnson, 1999; Schober et al., 2010), extrassístoles e taquiarritmias (Paradies et al., 2014).

Ohad et al. (2013) concluíram que a auscultação de um sopro cardíaco sistólico apical direito de grau $\geq 4/6$, após outras possíveis causas serem excluídas (como endocardiose da válvula tricúspide) é fortemente sugestivo de HPA, especialmente num cão com ascite ou história de síncope. Assim, num cão com sopro sistólico esquerdo sugestivo de DMVM ou já diagnosticado com DMVM, deve-se avaliar a presença de um sopro direito que pode contribuir para o processo de diagnóstico de HPA, como por exemplo encaminhar para o exame complementar ecocardiográfico.

À auscultação pulmonar é possível ouvir fervores (consistente com edema pulmonar) (Johnson, 1999; Kellihan & Stepien, 2012; Paradies et al., 2014) e taquipneia (Schober et al., 2010). À palpação abdominal pode-se avaliar a presença de hepatomegalia e ascite.

A HPA é suspeita principalmente em pacientes que manifestem sinais de ICC direita consequente de IC esquerda ou com história de tosse e síncope (Johnson, 1999; Kellum & Stepien, 2007; Pyle et al., 2004).

As doenças traqueobrônquicas também podem contribuir para o quadro clínico (Kellihan & Stepien, 2012).

6.2. Meios complementares de diagnóstico

6.2.1. Cateterismo cardíaco

O *gold standard* para o diagnóstico de HP é a cateterização do VD, uma vez que permite a medição direta da PAP (Johnson, 1999; Kellihan, 2010; Kellihan & Stepien, 2012).

Através deste método é possível calcular o índice de resistência vascular pulmonar que auxilia na diferenciação entre HP pré-capilar e pós-capilar (Kellihan & Stepien, 2010).

As complicações associadas a esta técnica, que exige anestesia geral, são infeções, arritmias cardíacas, embolismo gasoso, tromboembolismo e perfuração (Sleeper, 2016). O custo do procedimento, os riscos associados, a falta de disponibilidade e de conhecimentos técnicos impedem que, em Medicina Veterinária, seja um meio de diagnóstico realizado frequentemente (Serres et al., 2006a; Kellihan, 2010; Soydan et al., 2015).

6.2.2. Radiografia

A radiografia torácica auxilia na identificação de doenças respiratórias e cardíacas, mas não existem alterações patognomónicas de HP, podendo apenas sugerir a hipótese de presença de DMVM e HP.

O ACVIM recomenda a realização de radiografia torácica em todos os canídeos que, numa consulta de rotina possuam um sopro cardíaco apical esquerdo (suspeita de DMVM), para aferir os efeitos hemodinâmicos do sopro e para obter uma forma de comparação de quando o doente se apresenta assintomático (Atkins et al., 2009).

Na DMVM é possível observar-se cardiomegália esquerda e na HPA, visualizar-se dilatação das artérias pulmonares e, no caso do lado direito do coração já ter sofrido remodelação, cardiomegália direita (Olsen et al., 2010).

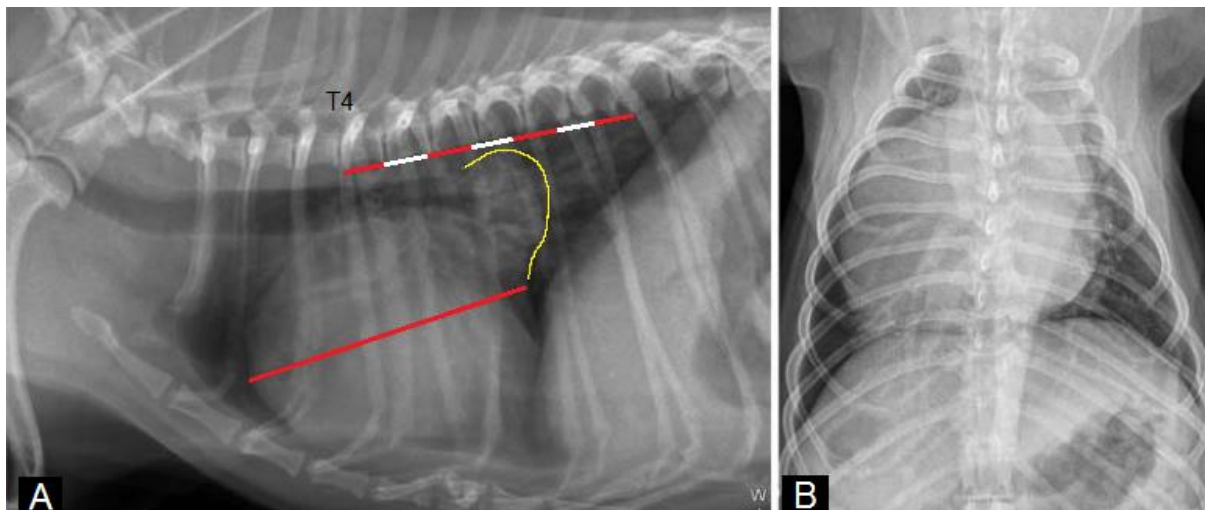
Na presença de ICC esquerda é possível observar edema pulmonar e na presença de ICC direita aumento da largura da veia cava caudal, hepatomegália, ascite e efusão pleural (Bahr, 2013).

A cardiomegália generalizada pode ser quantificada através do índice cardíaco vertebral (Anexo 1) que permite avaliar as dimensões cardíacas proporcionalmente ao tamanho do cão. O seu valor médio em cães é $9,7 \pm 0,5$ vertebrae torácicas, havendo valores específicos para certas raças (Poteet, 2016).

No estudo recente de Mikawa et al. (2015) avaliaram-se as características radiográficas de cães com DMVM e HP e concluiu-se que na projeção lateral, uma largura da silhueta cardíaca maior que 5,2 vertebrae torácicas e um contacto esternal da silhueta cardíaca maior que 3,3 vertebrae torácicas estão associados a HP, com o *predictive positive value* de 87,5% (prevalência de 21% de HP em canídeos com DMVM) pois, ambos os parâmetros refletem aumento do VD e do AE. Tendo em conta a maior facilidade de realização de radiografia face à ecocardiografia, estes parâmetros devem ser utilizados em cães com menos de 15 kg e com conformação do tórax mediolínea (a população em estudo) para

rastreio de HP associada a DMVM (Mikawa et al., 2015). Na figura 3 é possível observar a medição da largura da silhueta cardíaca e outras alterações radiográficas presentes num cão com DMVM e HP.

Figura 3 – Radiografia torácica em projeção lateral direita (A) e dorsoventral (B) de um *Cavalier King Charles Spaniel* com hipertensão pulmonar associada a doença mixomatosa da válvula mitral (adaptado de Poser e Guglielmini, 2016).



Legenda: A: aumento do contacto esternal e da largura da silhueta cardíaca (linha vermelha) (com o valor de 6,2 vertebras torácicas, linha tracejada), aumento do átrio esquerdo (linha amarela); B: cardiomegália e forma de “D invertido” da silhueta cardíaca (sugere cardiomegália direita) e aumento da artéria e veia pulmonar.

Porém, Carlsson et al. (2009) concluíram que o aumento do contacto esternal em cães com insuficiência da mitral não é um parâmetro útil para avaliar a dilatação das câmaras cardíacas direitas.

Pode ainda avaliar-se na radiografia torácica a presença de alterações resultantes de doença pulmonar que podem contribuir para o desenvolvimento de HP ou serem a principal causa de HP (Poteet, 2016).

6.2.3. Ecocardiografia transtorácica

A ecocardiografia é o meio de diagnóstico definitivo de DMVM permitindo também avaliar a sua gravidade (Chetboul & Tissier, 2012).

Se em Medicina Humana a ecocardiografia é utilizada como uma ferramenta de rastreio para o diagnóstico de HP, em Medicina Veterinária, é maioritariamente o único meio de diagnóstico (Soydan et al., 2015).

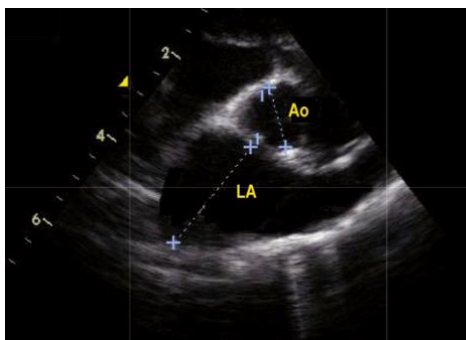
É um método prático, não invasivo e relativamente barato que permite aceder à função e estrutura cardíaca sem requerer anestesia geral (Bélanger, 2010).

6.2.3.1. Modo B e modo M

O modo B permite avaliar a anatomia e o movimento da válvula mitral. Em cães com DMVM é possível identificar nodulações na válvula, espessamento dos folhetos e das cordas tendinosas e prolapso de um ou dos dois folhetos (Olsen et al., 2010; Chetboul & Tissier, 2012). Deve ser considerado que em cães de raça grande com DMVM, a válvula mitral pode aparecer estruturalmente normal (Borgarelli et al., 2004).

É importante avaliar o AE porque o seu tamanho reflete indiretamente a gravidade da insuficiência da válvula mitral e está relacionado com o risco de edema pulmonar. Para avaliar as dimensões do AE, é utilizado o rácio AE:Aorta (AE:Ao) na vista paraesternal direita de eixo curto durante a diástole em modo B (figura 4). Um rácio $\geq 1,6$ em cães sugere dilatação do AE (Fuentes, 2016). Em canídeos com DMVM, um aumento deste rácio está associado a um aumento da PAPs e consequentemente da frequência de HP (Toaldo et al., 2016; Borgarelli et al., 2015; Chiavegato et al., 2009; Guglielmini et al., 2010; Serres et al., 2006a; Tidholm et al., 2015).

Figura 4 – Ecografia transtorácica em modo B que demonstra a medição do rácio átrio esquerdo:aorta numa vista paraesternal direita de eixo curto (adaptado de Bélanger, 2010).



Legenda: Ao: Artéria aorta; LA: átrio esquerdo.

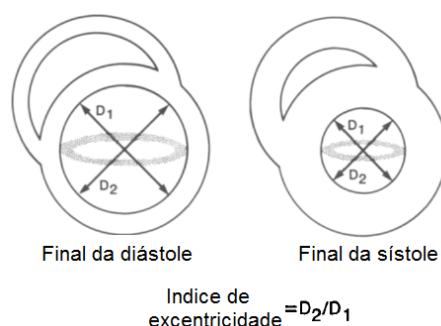
As alterações de HP que se podem observar nestes modos de imagem possuem um valor diagnóstico limitado uma vez que apenas surgem quando a HP é moderada a grave (Johnson et al., 1999; Pyle et al., 2004; Serres et al., 2007; Serres et al., 2006a). Glaus, Tomsa, Hässig e Reusch (2004) também não identificaram alterações na HP moderada.

Visualizam-se alterações do lado direito do coração como a hipertrofia e/ou dilatação do VD, dilatação do átrio direito e dilatação da artéria pulmonar. Pode ainda observar-se achatamento do septo interventricular (durante a sístole), um movimento paradoxal do septo interventricular (durante a diástole) e distensão das artérias pulmonares (Chiavegato et al., 2009; Guglielmini et al., 2010; Johnson et al., 1999; Kellihan & Stepien, 2012; Kellihan, Waller, Pinkos, Steinberg & Bates, 2015; Kellum & Stepien, 2007; Paradies et al., 2014; Pyle et al., 2004; Schober & Baade, 2006).

É indispensável avaliar a estrutura da válvula pulmonar juntamente com a sua velocidade de ejeção (através de *doppler*) para excluir estenose, que também contribui para as modificações do lado direito do coração devido ao aumento da pós-carga (Campbell, 2007). Para avaliar o aumento da dimensão da artéria pulmonar no modo B utiliza-se o rácio da dimensão desta em diástole com o diâmetro da aorta ascendente (MAP: Ao) no mesmo plano (Kellum & Stepien, 2007; Serres et al., 2007; Visser et al., 2016). Serres et al. (2007) e Visser et al (2016) concluíram que um rácio MAP: Ao >0,98 sugere aumento do diâmetro da artéria pulmonar.

O achatamento do septo interventricular pode ser quantificado através do índice de excentricidade. Este índice calcula-se na vista paraesternal direita de eixo curto no final da diástole e da sístole e é definido como o rácio entre o comprimento do diâmetro do ventrículo esquerdo paralelo ao septo interventricular (D_2) com o diâmetro do ventrículo esquerdo perpendicular ao septo interventricular (D_1) (figura 5) (Ryan et al., 1985). Os valores normais durante a sístole e a diástole são cerca de 1, o que sugere que o ventrículo mantém a sua forma durante o ciclo cardíaco. O rácio $D_2:D_1$ maior que 1 sugere deformação do septo ventricular para o interior do ventrículo (D_1 menor) (Ryan et al., 1985).

Figura 5 – Representação esquemática do cálculo do índice de excentricidade numa vista paraesternal direita de eixo curto (adaptado de Ryan et al., 1985).



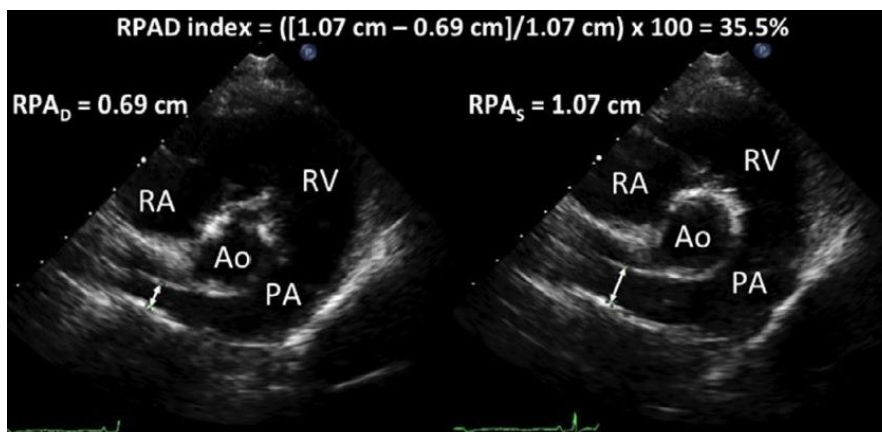
Legenda: D_1 : diâmetro do ventrículo esquerdo perpendicular ao septo interventricular; D_2 : diâmetro do ventrículo esquerdo paralelo ao septo interventricular.

O índice de excentricidade não é frequentemente utilizado em Medicina Veterinária e por isso poucos estudos referem este parâmetro. Tai e Huang (2013) demonstraram que o valor do índice de excentricidade não foi significativamente diferente em cães com DMVM e HP relativamente ao grupo controlo (saudáveis).

Tendo em conta que a HP está associada a uma dilatação proximal da artéria pulmonar e a uma diminuição da sua distensibilidade, o modo B permite também avaliar o índice de distensibilidade da artéria pulmonar (índice RPAD) que representa a percentagem de alterações desta num ciclo cardíaco, como indicado na fórmula da figura 6. Um valor do índice RPDA <34.6% possui uma sensibilidade de 74% e especificidade de 91% para diagnóstico de PAPs >36 mmHg. Este índice é um complemento para avaliar a PAP,

principalmente se a regurgitação da válvula tricúspide está ausente ou é difícil de quantificar (Visser et al., 2016).

Figura 6 – Ecografia transtorácica em modo B com representação das medições e cálculo do índice da distensibilidade da artéria pulmonar direita num cão sem hipertensão pulmonar (adaptado de Visser et al, 2016).



Legenda: Ao: aorta; PA: artéria pulmonar; RA: átrio direito; RPA: artéria pulmonar direita; RPAD: índice de distensibilidade da artéria pulmonar; RPA_D: diâmetro mínimo de RPA em diástole; RPA_S: diâmetro máximo da RPA em sístole; RV: ventrículo direito.

Como a evidência de disfunção do VD normalmente está apenas associada à presença de sinais clínicos de ICC direita, o uso de excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE) pode tornar-se útil para identificar disfunção sistólica direita inicial, na presença de HP. O TAPSE baseia-se na realização de medições (em modo M) do deslocamento da porção lateral do anel da válvula tricúspide durante a sístole e relaciona-se inversamente com a PAP (Pariat et al., 2012). Pariat et al. (2012) demonstraram que o valor de TAPSE foi menor apenas em cães com HP grave quando comparado com cães saudáveis. No entanto, no estudo de Tidholm et al. (2015) a TAPSE não mostrou ser um parâmetro sensível para avaliar a HP em cães com DMVM.

Devido às limitações do modo B e M, a ausência de alterações no lado direito do coração não exclui a presença de HP, sendo a utilização de outro recurso, como o *doppler*, fundamental para confirmar esta doença (Serres et al., 2006a).

6.2.3.2. *Doppler* espectral

A ecocardiografia com *doppler* é o método de eleição em Medicina Veterinária para o diagnóstico de HP em cães (Kellihan, 2010).

O *doppler* espectral é utilizado para avaliar a velocidade e a direção do fluxo sanguíneo cardíaco e dos grandes vasos (Fuentes, 2010a).

Existem dois tipos de *doppler* espectral: o pulsátil, que possui a possibilidade de avaliar a direção, velocidade e as características espectrais do fluxo sanguíneo de uma certa região

anatômica do coração, tendo como limitação medir velocidades baixas; e o *doppler* contínuo, que permite a medição de altas velocidades em toda a região ao longo da sonda (Bélanger, 2010). O *doppler* de cor é uma forma de *doppler* pulsátil que fornece informação visual da direção e da velocidade do fluxo sanguíneo (Bélanger, 2010).

6.2.3.2.1. Regurgitação da válvula tricúspide e da válvula pulmonar

O *doppler* espectral é bastante utilizado para calcular o gradiente de pressão (GP) através de uma zona com estenose ou de uma válvula regurgitante (Bélanger, 2010). Na ausência de obstrução ao fluxo do VD (como estenose da pulmonar) as pressões do VD e da artéria pulmonar são equivalentes durante a sístole. Assim, na ausência de obstrução do VD e de disfunção do VD (como a displasia da válvula tricúspide), através da presença de regurgitação da tricúspide (RT) (figura 7) pode-se estimar a PAPs (Yock & Popp, 1984). Na presença de insuficiência da artéria pulmonar (IP), em diástole, pode-se estimar a pressão arterial pulmonar diastólica (PAPd) (Masuyama et al., 1986).

A PAPs e a PAPd obtêm-se pela medição do pico de velocidade da RT e da IP respectivamente e aplica-se a equação de Bernoulli modificada:

$$GP = 4v^2$$

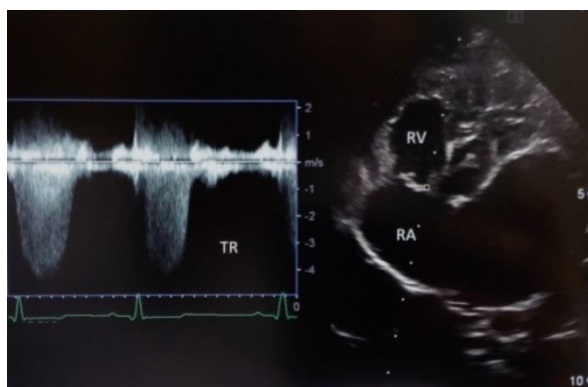
Sendo que v corresponde à velocidade máxima do fluxo regurgitante em metros por segundo (Johnson et al., 1999; Masuyama et al., 1986; Yock & Popp, 1984).

Ao valor de PAPs e PAPd pode-se adicionar a pressão do átrio direito, uma vez que, em teoria, a equação de Bernoulli modificada, prevê que a inclusão desta pressão aumenta a precisão (Rudski et al., 2010). A pressão atrial é avaliada subjetivamente de acordo com o seguinte critério: 5 mmHg se possui tamanho normal, 10 mmHg se aparenta aumentado e 15 mmHg se o átrio direito se apresentar aumentado e houver evidências de ICC direita (Borgarelli et al., 2004). No entanto, estudos demonstram que a utilização desta abordagem não beneficia a estimativa da PAP (Fisher et al., 2009; Schober & Baade, 2006; Soydan et al., 2015).

Uma vez obtido o valor de PAPs e PAPd, a pressão arterial pulmonar média pode ser expressa como (Rudski et al., 2010):

$$\text{Pressão arterial pulmonar média} = PAPs + \frac{2}{3}PAPd$$

Figura 7 – Demonstração da utilização de *doppler* espectral contínuo para a medição de regurgitação da válvula tricúspide num cão com 14 anos de idade com doença mixomatosa da válvula mitral (adaptado de Abbott, 2016).



Legenda: RA: átrio direito; RV: ventrículo direito; TR: regurgitação da tricúspide.

A presença de RT e de IP é fisiológica em cães (Toaldo et al., 2016; Guglielmini et al., 2010; Schober & Baade, 2006; Visser, Scansen, Schober & Bonagura, 2015; Yuill & O’Grady, 1991; Fuentes, 2016). Em relação à RT fisiológica, a sua velocidade é menor que 2,5 m/s. O aumento da pressão ventricular direita (como na HP) faz o sangue deslocar-se com maior velocidade, normalmente acima de 3 m/s (Olsen et al., 2010).

Rishniw e Erb (2000) sugerem que durante a diástole, pode também haver um pequeno volume regurgitante da artéria pulmonar que é considerado normal.

Apesar de não haver consenso sobre os valores limites para diagnóstico de HP, um pico de velocidade de RT $\geq 2,8$ m/s (PAPs $\geq 31,4$ mmHg) ou um pico de velocidade de IP $\geq 2,2$ m/s (PAPd ≥ 19 mmHg) são indicativos de HP (Johnson, 1999; Kellum & Stepien, 2007; Schober & Baade, 2006; Johnson, 2016). Estes valores permitem o diagnóstico de HP, podendo o valor de PAPs ser ainda utilizado para avaliar a gravidade da HP (tabela 8) (Johnson, 1999; Johnson et al., 1999; Kellum & Stepien, 2007; Pyle et al., 2004; Schober & Baade, 2006; Serres et al., 2006a).

Tabela 8 – Gravidade da hipertensão pulmonar baseada no pico de velocidade da regurgitação da válvula tricúspide e o valor de pressão arterial pulmonar sistólica associado (adaptado de Kelliham e Stepien, 2010).

	Ligeira	Moderada	Grave
Velocidade máxima da RT (m/s)	$\geq 2,8 - 3,5$	3,6 - 4,3	$>4,3$
Pressão arterial pulmonar sistólica (mmHg)	$\geq 31 - 50$	51 - 75	>75

Legenda: RT: regurgitação da válvula tricúspide.

Embora seja o método de diagnóstico mais utilizado, apresenta algumas limitações pois implica a presença e a identificação de fluxo regurgitante e de um perfil de fluxo de qualidade que permita a identificação dos picos de velocidade máxima (Serres et al., 2007;

Soydan et al., 2015; Tidholm et al., 2015). Uma orientação inadequada da sonda (que deve ser idealmente alinhada paralelamente ao fluxo ou com um ângulo menor de 20 graus) (Bélanger, 2010) e a disfunção do VD (que pode acompanhar a HP) pode levar a leituras de RT diminuídas, conduzindo a uma subestimação do valor de PAP (Hsiao et al., 2006; Soydan et al., 2015).

Num estudo recente, a precisão do *doppler* para a medição da PAPs com a RT está apenas moderadamente correlacionado com o método invasivo em cães (Soydan et al., 2015).

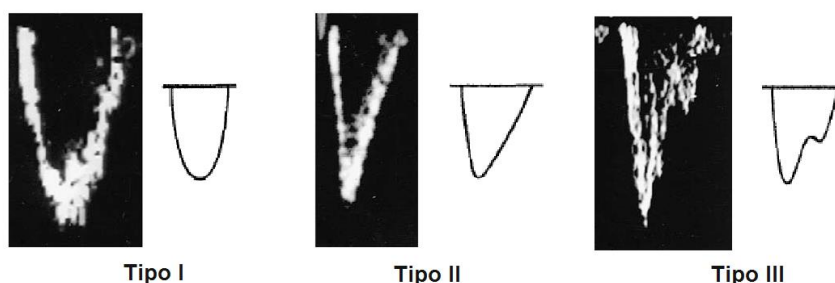
Como alguns animais com HP não possuem RT nem IP identificáveis, devem ser utilizados outros parâmetros para detetar um aumento da PAP.

6.2.3.2.2. Perfil sistólico da artéria pulmonar e tempo de intervalo sistólico do ventrículo direito

O perfil de fluxo sistólico da artéria pulmonar tem sido utilizado como um indicador de HPA em cães e é especialmente útil na ausência de RT (Johnson, 1999; Kellum & Stepien, 2007; Paradies et al., 2014; Schober & Baade, 2006; Serres et al., 2007).

O perfil de fluxo é obtido através de *doppler* pulsátil, podendo ser subjetivamente classificado em tipo I, tipo II e tipo III (figura 8). Quando a PAP é normal (tipo I) o perfil de velocidade possui o tempo de aceleração igual ao tempo de desaceleração, o que origina uma aparência simétrica e arredondada. Quando a PAP aumenta, regista-se um perfil assimétrico devido a e uma velocidade máxima precoce e uma fase de desaceleração prolongada (tipo II) que está associado a uma HP ligeira a moderada. Numa HP grave (tipo III) regista-se, para além do que acontece num perfil do tipo II, uma incisura mesossistólica (na zona de desaceleração) que representa fluxo sanguíneo reverso (figura 8) (Johnson, 1999; Kellihan & Stepien, 2010; Kitabatake et al., 1983).

Figura 8 – Representação dos perfis de fluxo sistólico da artéria pulmonar (ecocardiografia com *doppler* pulsátil) (adaptado de Johnson et al., 1999).

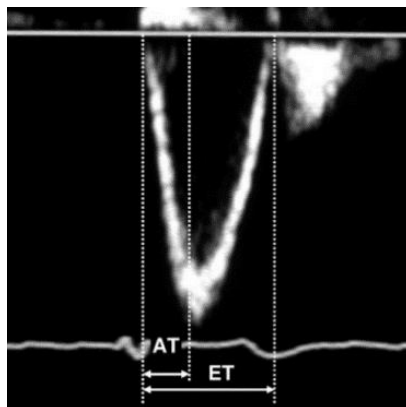


Legenda: Tipo I: normal, aparência simétrica e arredondada; Tipo II: hipertensão pulmonar ligeira a moderada, velocidade máxima precoce e fase de desaceleração prolongada; Tipo III: hipertensão pulmonar grave, semelhante ao tipo II mas observa-se uma incisura mesossistólica na zona de desaceleração.

Em Medicina Humana, em doentes com IC esquerda e HP, é possível distinguir pacientes que apenas apresentam HPV dos que já possuem HPA, sendo que os últimos apresentam a incisura mesossistólica, informação importante para o tratamento (Kushwaha et al., 2016).

Para avaliar o tempo de intervalo sistólico do VD, no perfil de fluxo sistólico da artéria pulmonar mede-se o tempo de aceleração (AT), que corresponde ao início do fluxo até ao pico de velocidade máxima, o tempo de ejeção (ET), que é o período desde o início do fluxo até ao fim e, posteriormente, calcula-se o rácio AT:ET (figura 9). A HP está associada a uma diminuição do AT e do rácio AT:ET (Kellum & Stepien, 2007; Nakamura et al., 2016; Schober & Baade, 2006; Tai & Huang, 2013; Uehara, 1993; Visser et al., 2016). Pode também efectuar-se a medição do tempo de desaceleração (DT) (que corresponde ao tempo desde o pico de velocidade máxima até ao fim do perfil) e calcular-se o rácio AT:DT, sendo que se este estiver diminuído, sugere a presença de HP em cães com DMVM (Tidholm et al., 2015). Visser et al. (2016) concluíram que um rácio AT:ET $<0,38$ possui sensibilidade de 79% e especificidade de 68% para estimar PAPs >36 mmHg. O valor de AT, na presença de HP, é menor devido ao aumento da pós-carga que é manifestado durante a primeira fase da ejeção, como se pode ter uma ideia pela visualização do perfil tipo II na figura 8. Um valor de AT $<72,1$ ms possui uma sensibilidade de 89% e especificidade de 77% para estimar PAPs >36 mmHg (Visser et al., 2016). Nos estudos de Schober e Baade (2006) e de Serres et al. (2007) os valores *cut off* do AT e do rácio AT:ET para diagnóstico de HPA foram de 58 ms *versus* 80 ms e 0,31 *versus* 0,44 respetivamente. Estes valores diferem porque o diagnóstico de HPA no primeiro estudo baseia-se numa RT maior que 3,1 m/s e no segundo estudo numa RT maior que 2,5 m/s. No estudo de Tai e Huang (2013) para um *cut off* de 0,44 para o rácio AT:ET houve apenas uma sensibilidade de 54% para prever PAPs elevada.

Figura 9 – Perfil de velocidade de fluxo sistólico da artéria pulmonar normal com a demonstração das medições do tempo de aceleração e do tempo de ejeção (adaptado de Schober e Baade, 2006).



Legenda: AT: tempo de aceleração; ET: tempo de ejeção.

Tidholm et al. (2015) expõem que a HP deve ser suspeita em cães com DMVM quando há diminuição do rácio AT:DT, aumento do rácio AE:Ao e aumento do diâmetro do VD no final da diástole, sendo que esta última apenas se aplica a cães que apresentam RT.

6.2.3.2.3. Função diastólica ventricular através do padrão de fluxo diastólico das válvulas atrioventriculares

Existem várias técnicas ecocardiográficas para aceder à função diastólica ventricular. Em Medicina Veterinária as mais utilizadas são através de *doppler* convencional, que avalia o padrão de fluxo através das válvulas atrioventriculares ou o perfil de fluxo da veia pulmonar (para avaliar a função do ventrículo esquerdo) ou através de *doppler* tecidual (Bélanger, 2010).

O padrão de enchimento ventricular é acedido através do *doppler* pulsátil, avaliando-se o fluxo das válvulas atrioventriculares. Este fluxo reflete o GP através das válvulas, havendo uma alteração progressiva no padrão de enchimento com a progressão da disfunção diastólica (Kibar, Markovic, Kolm & Thalhammer, 2009; Bélanger, 2010; Fuentes, 2016).

Várias determinantes afetam a função diastólica, sendo que as principais são o relaxamento ventricular, a complacência ventricular e a pressão atrial (Garcia, Thomas & Klein, 1998; Khouri et al., 2004).

O fluxo diastólico é caracterizado por um sinal inicial de alta velocidade, associado ao rápido enchimento ventricular (onda E), seguido de um sinal de menor velocidade produzido pela contração atrial (onda A) (figura 10, legenda A) (Bélanger, 2010).

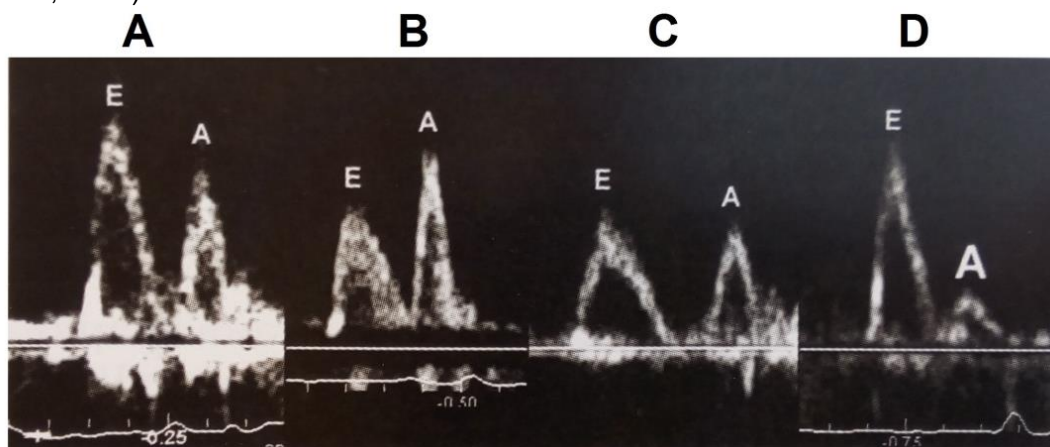
As variáveis que se utilizam para avaliação do padrão transvalvular são: a onda E, a onda A, o tempo de desaceleração da onda E (TD) e o rácio E:A (Khouri et al., 2004).

A onda E reflete o GP entre o átrio e o ventrículo durante o início da diástole e é afetada pela pré-carga, pela diminuição do relaxamento ventricular e pela pressão atrial. A onda A reflete o GP entre o átrio e o ventrículo na fase final da diástole e é afetada pela complacência ventricular e pela função sistólica atrial. O TD é influenciado pelo relaxamento ventricular, pela pressão diastólica e rigidez ventricular (Nagueh et al., 2016).

Existem três padrões que se podem observar durante a progressão da disfunção diastólica. Na disfunção diastólica ligeira a primeira anomalia é a diminuição do relaxamento ventricular, a qual leva a que o enchimento do ventrículo seja mais dependente da contração atrial resultando numa diminuição da onda E e aumento da onda A (rácio E:A menor) e TD prolongado (figura 10, legenda B) (Khouri et al., 2004). Na disfunção diastólica moderada ocorre diminuição da complacência ventricular mas, apesar das pressões diastólicas ventriculares estarem elevadas, a pressão atrial também é alta o que resulta num melhor enchimento diastólico inicial (devido ao GP entre as duas câmaras cardíacas), originando um rácio E:A normal e TD ligeiramente reduzido, conduzindo a um padrão denominado pseudonormal (figura 10, legenda C) (Khouri et al., 2004; Bélanger, 2010). Na disfunção

diastólica grave há um maior aumento da pressão diastólica e uma maior rigidez ventricular, sendo possível também a existência de disfunção atrial. Assim, o padrão manifesta-se com uma onda E bastante elevada, uma onda A diminuída devido à diminuição da complacência ventricular (associada ou não a disfunção sistólica atrial) (rácio E:A maior) e TD reduzido, originando um padrão restritivo (figura 10, legenda D) (Khouri et al., 2004).

Figura 10 – Doppler espectral do fluxo transmitral e os padrões de enchimento (adaptado de Fuentes, 2016).

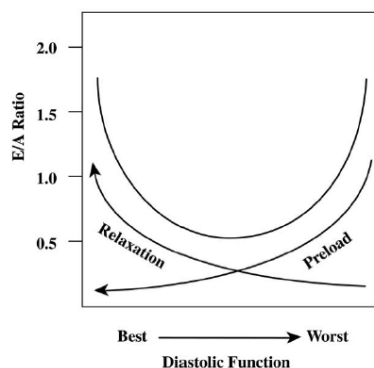


Legenda: A: padrão normal onde se demonstra a onda de enchimento inicial (onda E) com uma maior velocidade que a onda de contração atrial (onda A); B: padrão correspondente há diminuição do relaxamento ventricular; C: padrão pseudonormal; D: padrão restritivo.

A principal limitação da utilização do rácio E:A deve-se ao facto da sua relação com a disfunção diastólica originar uma parábola (forma de “U”) (gráfico 8), tornando difícil diferenciar o padrão normal do pseudonormal (Garcia et al., 1998).

Para além disso, quando a FC é maior que 160 bpm o rácio E:A é difícil de avaliar porque ocorre fusão de ambas as ondas e é um parâmetro bastante dependente da pré-carga (Bélanger, 2010). Quanto menor a pré-carga, menor a onda E e conseqüentemente menor o rácio E:A (Rudski et al., 2010).

Gráfico 8 – Parábola que representa a relação do rácio E:A durante a progressão de disfunção diastólica. Efeitos da pré-carga e do relaxamento ventricular (adaptado de Garcia et al., 1998).



Desta forma, o padrão de enchimento deve ser interpretado juntamente com a situação clínica e outros parâmetros ecocardiográficos. Existem vários métodos para distinguir o padrão normal do pseudonormal, sendo que um deles é através do *doppler* tecidual (Khoury et al., 2004; Schober & Chetboul, 2015; Fuentes, 2016).

O fluxo transmitral pode auxiliar na diferenciação de HPA e HPV. Na HPA as pressões de enchimento do ventrículo esquerdo normalmente encontram-se normais ou baixas, na qual se observa um padrão de enchimento de disfunção ligeira (figura 10, legenda B) devido à diminuição da pré-carga e não da disfunção diastólica *per si* (Nagueh et al., 2009). Pacientes com HPV possuem uma onda E transmitral com velocidade aumentada devido ao aumento da pressão no AE (Nagueh et al., 2009).

Cães com DMVM mais grave, na avaliação do fluxo transmitral, apresentam um rácio E:A maior em relação ao grupo de cães com DMVM mais ligeira (Merveille et al., 2015; Nakamura et al., 2014; Tai & Huang, 2013).

Recentemente, Toaldo et al. (2016) avaliaram o fluxo diastólico em cães com DMVM, em que 65% apresentavam HP, tendo concluído que o fluxo transtricúspide não apresentava alterações significativas entre os grupos mas que no fluxo transmitral, a onda E foi significativamente maior em cães com HP comparando com os sem HP.

Tai e Huang (2013) também não obtiveram valores do rácio E/A transtricúspide significativamente diferentes entre cães com DMVM e HP em relação ao grupo controlo (saudável).

6.2.3.2.4. Tei índice do ventrículo direito

Tei índice (TEI) é um valor que combina a função sistólica e a diastólica do VD para fornecer uma avaliação quantitativa da função do VD. É calculado através das medições do fluxo transtricúspide (onda E e A) e do ET do perfil de fluxo sistólico da artéria pulmonar. É possível calcular o TEI através da subtração do tempo de intervalo entre o fim e o início do fluxo transtricúspide com o ET, dividindo pelo ET (figura 11) (Kellihan & Stepien, 2012).

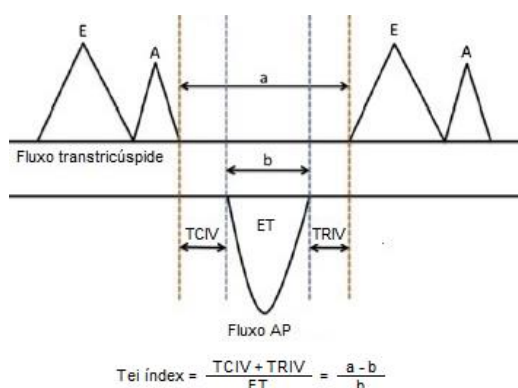
Um aumento do TEI do VD suporta o diagnóstico de HP. Um *cut off* de 0,25 possui uma sensibilidade de 78% e especificidade de 80% para PAPs >30 mmHg, uma sensibilidade maior do que os rácios AT:ET e MPA:Ao no estudo de Serres et al (2007).

No estudo de Paradies et al. (2014) o TEI evidenciou HP em 10 cães num total de 13 com diagnóstico de HP, ao contrário do rácio AT:ET que apenas revelou 2 cães em 13 com HP.

Nakamura et al. (2016) demonstraram uma forte correlação entre o TEI ventricular direito e a gravidade da HP em cães com DMVM.

Alterações do AT, do rácio AT:ET e do TEI devem aumentar a suspeita de HPA em animais sem RT (Serres et al., 2007a).

Figura 11 – Esquema de *doppler* pulsátil do fluxo através da válvula tricúspide e do fluxo sistólico de velocidade da artéria pulmonar. Representação do cálculo do Tei índice (adaptado de Kellihan e Stepien, 2012).



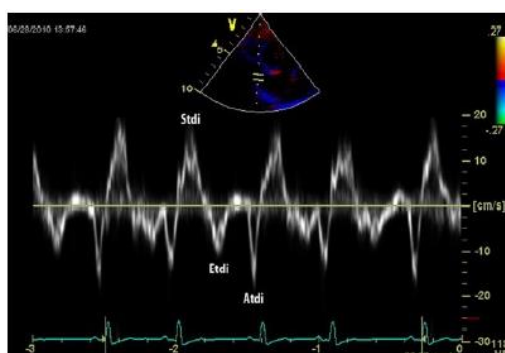
Legenda: a: intervalo entre o fim e o início do fluxo transtricúspide; b: tempo de ejeção da artéria pulmonar; E: onda E; A: Onda A; TE: tempo de ejeção; TCIV: tempo de contração isovolumétrica; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico.

6.2.3.3. *Doppler* tecidual

O *doppler* tecidual avalia a velocidade do movimento do miocárdio. É especialmente útil para avaliar a função diastólica possuindo a vantagem de ser menos influenciado pela pré-carga (Garcia et al., 1998; Bélanger, 201; Nagueh et al., 2016).

Para avaliar o aumento da PAP, baseia-se nos movimentos do miocárdio do VD onde se determinam três velocidades do miocárdio: em sístole (Stdi), no início da diástole (Etdi) e no fim da diástole (Atdi). Estas velocidades podem ser utilizadas para avaliar a HP (figura 12) (Serres et al., 2007) e estão diminuídas quando há disfunção diastólica do VD.

Figura 12 – Representação das medições de velocidades no *doppler* tecidual obtidas no ventrículo direito num cão de 7 anos de idade com hipertensão pulmonar grave e crónica (adaptado de Kellihan e Stepien, 2012).



Legenda: Atdi: velocidade do miocárdio no fim da diástole; Etdi: velocidade do miocárdio no início da diástole; Stdi: velocidade do miocárdio em sístole.

Em animais saudáveis o movimento do miocárdio durante a diástole apresenta-se como uma imagem de espelho do padrão transmitral / transtricúspide (Garcia et al., 1998). É um

meio útil para diferenciar o padrão transvalvular pseudonormal do normal e quando a RT e a IP estão ausentes ou são inadequadas para quantificar a PAP (Serres et al., 2007).

O índice global de *doppler* tecidual (G-TDI) pode ser calculado segundo a seguinte fórmula: $G-TDI = \text{Stdi}^* [\text{Etdi}/\text{Atdi}]$. No estudo de Serres et al (2007), um valor de G-TDI <11,8 cm/s possui uma sensibilidade e uma especificidade de 89% e 93% respetivamente, para diagnóstico de HP. Um rácio Etdi/Atdi <1,12 é também sugestivo de HP (sensibilidade de 89% e especificidade de 90%).

Serres et al. (2007) concluíram que o valor diagnóstico do *doppler* tecidual, comparado com a ecografia com *doppler* convencional, é mais exato para a medição de PAPs e que a disfunção do miocárdio direito (sistólica e diastólica) pode ocorrer com HP moderada.

Recentemente, Toaldo et al. (2016) compararam cães com DMVM complicada ou não com HP e ao avaliarem a função diastólica ventricular esquerda, concluíram que o rácio E/ Etdi do ventrículo esquerdo é maior em cães com HP não havendo alterações significativas de *doppler* tecidual do ventrículo direito entre os grupos. Toaldo et al. (2016) não observaram disfunção cardíaca direita em cães com DMVM com vários graus de HP.

6.2.4. Biomarcadores cardíacos

6.2.4.1. Troponina cardíaca 1

A troponina cardíaca 1 (cTn1) é libertada na corrente sanguínea quando ocorre isquemia, inflamação, trauma ou outras lesões no miocárdio (Oyama, 2016).

O aumento desta proteína tem sido demonstrado em cães com doenças cardíacas, incluindo a DMVM, sendo que as concentrações no plasma se correlacionam com as dimensões do ventrículo esquerdo e do AE (Oyama & Sisson, 2004).

Guglielmini et al. (2010) evidenciaram que cães com HP associada a DMVM tem concentrações mais altas de cTn1 em comparação com cães com DMVM não complicada, no entanto, foi concluído que o principal fator de lesão do miocárdio (e conseqüentemente do aumento das concentrações de cTn1) foi a ICC, seguido da HP e de hipertrofia do VD.

6.2.4.2. N-terminal do péptido natriurético pró-B

O N-terminal do péptido natriurético pró-B (NT-proBNP) é um péptido libertado pelo miocárdio ventricular em situações de *stress*.

No estudo de Mikawa et al. (2015) não houve alterações significativas nas concentrações de NT-proBNP entre o grupo de cães com DMVM e o grupo de cães com DMVM e HP.

6.2.5. Outros exames complementares

6.2.5.1. Eletrocardiograma

Na DMVM é possível observar arritmias, mais frequentemente, taquiarritmias supraventriculares, devido à dilatação do AE (Abbott, 2016).

Através da alteração das ondas pode-se evidenciar indirectamente aumento das câmaras cardíacas (Kellihan & Stepien, 2010). Na derivada II, a observação de uma onda P de maior duração (*P mitrale*) e de uma onda P de maior amplitude (*P pulmonale*) é sugestivo de aumento do AE e do átrio direito respetivamente (Abbott, 2016). Um aumento do VD pode levar a aumento da amplitude da onda S (derivada II) e um desvio do eixo cardíaco para a direita (Johnson, 2016).

6.2.5.2. Análises gerais

É recomendado por rotina despiste de dirofilariose quando se suspeita de HP (Johnson, 1999). Não existe nenhum teste específico para o diagnóstico de HP mas é prudente a realização de um hemograma, perfil bioquímico e urianálise porque a maioria dos cães com DMVM são animais geriátricos (Atkins et al., 2009). Podem auxiliar na decisão terapêutica e na avaliação da presença de outras doenças sistémicas que podem predispor a HP.

7. Tratamento

O tratamento inclui a diminuição da HPV através da diminuição da pressão no AE (e consequentemente das veias pulmonares) como o tratamento para a HPA reativa para diminuir a pós-carga do VD (Stepien, 2009).

Assim, a primeira abordagem é realizar o tratamento dirigido a IC esquerda resultante da DMVM e, se a HP não for controlada pelo tratamento da doença primária, deve-se recorrer a vasodilatadores pulmonares que modulam diretamente a PAP (Kellihan & Stepien, 2010).

7.1. Reduzir a pressão atrial esquerda

O maneio crónico para a pressão no AE é uma parte fundamental do tratamento de HP associada a IC esquerda (Stepien, 2009). Este é tratamento de eleição para a DMVM, variando consoante a classe desta doença, conforme se encontra resumido no Anexo 2. No geral, o tratamento padrão para pacientes com IC sintomática resultante de DMVM realiza-se através de diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), antagonistas da aldosterona e pimobendan (Atkins et al., 2009).

A pressão do AE pode ser reduzida através de uma combinação de compostos que diminuem a pré-carga (diuréticos e venodilatadores), que melhoram a performance cardíaca (inotrópicos positivos e dilatadores arteriais) e que inibem o sistema neuro-endócrino (IECAs, antagonistas da aldosterona e β -bloqueadores).

7.1.1. Compostos que diminuem a pré-carga

7.1.1.1. Diuréticos

Os diuréticos são o pilar do tratamento de ICC. São utilizadas três classes principais: os diuréticos de ansa, os tiazídicos e os poupadores de potássio.

Ao aumentarem o volume urinário, diminuem o volume plasmático que diminui a pré-carga e as pressões capilares, reduzindo os sinais de ICC. Devem ser sempre utilizados associados a um IECAs (Strickland, 2016).

7.1.1.1.1. Diuréticos de ansa

Os dois diuréticos de ansa mais utilizados são a furosemida e a torasemida.

A furosemida é o diurético de primeira escolha e é utilizado no manejo crônico e em pacientes com ICC aguda devido à sua rápida ação (Atkins et al., 2009).

Para além do seu efeito diurético, quando administrado via endovenosa ou intramuscular, possui um efeito vasodilatador (20 minutos após administração) (Strickland, 2016).

A torasemida é dez vezes mais potente que a furosemida e possui também efeitos anti aldosterona. É utilizada em pacientes com resistência à furosemida (Strickland, 2016).

Peddle et al. (2012) concluíram que a torasemida possui um efeito semelhante à furosemida relativamente ao controlo dos sinais clínicos da ICC secundária a DMVM em cães.

7.1.1.1.2. Diuréticos tiazídicos

São diuréticos menos potentes e de longa ação que são utilizados principalmente associados a outros diuréticos no manejo de animais com ICC refratária ao tratamento padrão (Atkins et al., 2009). Os mais utilizados são a hidroclorotiazida e clorotiazida (Schroeder, 2010).

7.1.1.1.3. Diuréticos poupadores de potássio

A espironolactona é o diurético poupador de potássio mais utilizado. É um diurético fraco sendo normalmente associado à furosemida para controlar sinais de congestão refratária ou em pacientes com hipocaliemia (Atkins et al., 2009; Schroeder, 2010).

Possui um efeito antagonista da aldosterona, que será mencionado mais adiante.

7.1.1.2. Vasodilatadores venosos

Os venodilatadores diminuem a pré-carga ao redistribuírem o volume sanguíneo do coração e da vasculatura pulmonar para o sistema venoso sistémico (Bulmer, 2010).

A nitroglicerina é o venodilatador mais utilizado no manejo de ICC aguda numa formulação tópica de 2% de nitroglicerina (Bulmer, 2010).

7.1.2. Compostos que melhoram a performance cardíaca

7.1.2.1. Vasodilatadores arteriais

Os vasodilatadores arteriais são utilizados para diminuir a RPT (diminuição da pós-carga e conseqüentemente da pressão no AE) e a PA, melhorar a função cardíaca e aumentar o DC. Na insuficiência da válvula mitral, diminuem a fração regurgitante (Strickland, 2016).

Devem ser considerados quando a regurgitação da mitral é grave (Stepien, 2009).

Os mais utilizados são a hidralazina e a amlodipina em cães com ICC aguda refratária (Atkins et al., 2009).

7.1.2.2. Inotrópicos positivos e inodilatadores

Inotrópicos são fármacos que aumentam a contratilidade cardíaca (digitálicos e simpaticomiméticos) e inodilatadores são fármacos que para além de aumentarem a contratilidade possuem ainda propriedades vasodilatadoras (pimobendan e levosimedan) (Fuentes, 2010b).

Os digitálicos (digoxina e digitoxina) são inotrópicos positivos fracos. A digoxina possui a vantagem de diminuir a condução do nóculo atrioventricular sem provocar efeitos inotrópicos negativos sendo por isso utilizada em casos de fibrilhação atrial (Fuentes, 2010b).

Os simpaticomiméticos (dobutamina e dopamina) exercem efeito inotrópico positivo através da estimulação dos recetores β_1 adrenérgicos. A dobutamina é preferível à dopamina e é utilizada essencialmente no manejo da ICC aguda refratária (Atkins et al., 2009).

O pimobendan possui um efeito inotrópico positivo através da sensibilização dos canais de cálcio e um efeito vasodilatador por inibição da fosfodiesterase 3 (Boyle & Leech, 2012), estando apenas indicado na DMVM sintomática (Atkins et al., 2009).

No estudo QUEST, 252 cães que apresentavam DMVM sintomática (classe III na classificação NYHA) o pimobendan, comparado com o benazepril, prolongou o tempo de vida até ao desenvolvimento de morte súbita e de eutanásia por razões cardíacas e de necessidade de tratamento de ICC (Häggström et al., 2008). No estudo VetSCOPE, também em cães com DMVM (classe II a III na classificação de ISACH), a média de sobrevivência foi maior no grupo de cães medicados com pimobendan comparativamente ao grupo tratado com benazepril (Lombard, Jöns & Bussadori, 2006).

O levosimedan possui efeito inotrópico positivo através da sensibilização dos canais de cálcio e efeito de vasodilatação por ativação dos canais de potássio. Existem poucos estudos relativos a este fármaco em cães com DMVM. É um fármaco administrado através de infusão contínua, sendo reservado para situações agudas (Fuentes, 2010b).

7.1.2.3. Vasodilatadores mistos

Os vasodilatadores mistos tanto diminuem a pré-carga como melhoram a performance cardíaca. O nitroprussiato de sódio é o único vasodilatador misto disponível para utilização em cães com ICC cuja atuação é direta. É muito potente e principalmente utilizado em casos de ICC aguda refratária (Atkins et al., 2009; Strickland, 2016).

7.1.3. Compostos que modulam os mecanismos compensatórios

7.1.3.1. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

Os IECAs bloqueiam a formação de angiotensina II, promovem um aumento das concentrações de bradicinina e reduzem temporariamente a síntese e liberação de aldosterona. São vasodilatadores mistos e reduzem a mortalidade por inibirem as consequências da ativação do SRAA a longo prazo (Bulmer, 2010; Strickland, 2016).

Os IECAs mais utilizados em Medicina Veterinária são o enalapril e o benazepril.

A maioria do painel de membros de ACVIM recomenda a utilização de IECAs em pacientes B₂ com um AE muito aumentado ou com um AE que aumentou significativamente de tamanho aquando monitorização (Atkins et al., 2009).

A utilização de IECAs na fase aguda é controversa. A maioria do painel de especialistas recomenda a utilização em casos agudos uma vez que há evidências que a administração de enalapril com furosemida em IC aguda pode resultar em melhorias da pressão capilar pulmonar, quando comparado apenas com a furosemida (Atkins et al., 2009; Sisson, 1995).

7.1.3.2. Antagonistas da aldosterona

Inicialmente, a utilização de IECAs reduz os níveis de aldosterona, no entanto ocorre o efeito *aldosterona escape* em que, os níveis de aldosterona aumentam novamente (após semanas) (Swift, 2010).

O antagonista da aldosterona mais utilizado em Medicina Veterinária é a espironolactona.

Em 2009, a maioria do painel de especialistas de ACVIM aconselhou a utilização de espironolactona em pacientes classificados como C_C, devido ao seu efeito de antagonismo de aldosterona (Atkins et al., 2009). Apesar de não fazer parte do tratamento padrão aquando a publicação das recomendações terapêuticas por parte do ACVIM 2009, a espironolactona, quando adicionada ao tratamento de IC com IECAs, digoxina e furosemida em cães com regurgitação da mitral moderada a grave, reduz o risco de morte/eutanásia relacionada com a doença cardíaca ou o aumento da gravidade de ICC (Bernay et al., 2010). Tornando-se recentemente uma parte integrante do tratamento padrão, com IECAs, furosemida e pimobendan em pacientes na classe C e D da classificação de ACVIM. Podendo também ter um papel em canídeos pertencentes à classe B₂ (Strickland, 2016).

7.1.3.3. β-bloqueadores

Os β-bloqueadores possuem efeito lusiotrópico positivo, antiarrítmico e simpaticolítico.

Atualmente não há estudos que comprovem a eficácia destes compostos na DMVM, sendo que a sua utilização é bastante controversa (Gordon, 2010). A maioria dos membros de ACVIM não recomenda a utilização de β-bloqueadores em cães classificados como B₂ e, dos canídeos medicados a partir desta classe, a maioria do painel recomenda a sua

continuação quando progredirem para a classe C_c. Não são aconselhados em situações descompensadas, pois exacerbam a ICC (Atkins et al., 2009).

Os mais utilizados em DMVM são o bisoprolol (antagonista seletivo dos recetores β_1) e o carvediol (antagonista dos recetores β_1 , β_2 e α_1) (Gordon, 2010).

7.1.4. Outros

7.1.4.1. Alteração da dieta

A dieta deve fornecer as calorias e a proteína adequada para diminuir a perda de peso e evitar caquexia (Atkins et al., 2009). A redução moderada da ingestão de sódio diminui ainda a tendência de retenção de sódio e desenvolvimento de edema (Strickland, 2016).

A suplementação com óleo de peixe pode normalizar a concentração de ácidos gordos polinsaturados n-3 e estimular o apetite, reduzindo a caquexia cardíaca (Strickland, 2016).

A maioria do painel de especialistas de ACVIM recomenda iniciar o tratamento dietético a partir da classe B₂ (Atkins et al., 2009).

7.1.4.2. Antiarrítmicos

Como mencionado em epígrafe, a digoxina é utilizada principalmente nas arritmias supraventriculares (Atkins et al., 2009).

O diltiazem é um bloqueador dos canais de cálcio que pode ser utilizado nas arritmias supraventriculares em combinação com a digoxina. Esta combinação leva a um melhor controlo do ritmo cardíaco em cães com fibrilhação atrial (Gelzer et al., 2009).

Pode ser utilizado o antiarrítmico amiodrona que é útil em cães com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e no controlo da FC. Promove ainda relaxamento do músculo liso vascular, diminuindo a pós-carga (Ettinguer, 2010).

7.2. Reduzir a hipertensão pulmonar arterial reativa

A compreensão do mecanismo de desenvolvimento de HPA reativa consequente da HPV em cães permitiu a adição de novos fármacos ao tratamento padrão de IC esquerda quando os sinais clínicos persistem (Stepien, 2009). Assim, havendo sinais clínicos sugestivos de HP (ICC direita e síncope) após o edema pulmonar estar controlado, deve considerar-se a adição de vasodilatadores pulmonares (Kellihan & Stepien, 2012).

Muitos fármacos têm sido desenvolvidos de forma a promover a vasodilatação pulmonar sendo que alguns apenas são utilizados em Medicina Humana.

Os fármacos que são utilizados em Medicina Humana para o maneio da HPA são: antagonistas dos recetores da endotelina, análogos de protaciclina, inibidores seletivos da FDE5, inodilatadores, substratos do ON, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da tirosina quinase e inibidores não seletivos de fosfodiesterases. O transplante de pulmão ou septostomia atrial também são uma opção (Guazzi & Borlaug, 2012; McLaughlin, Shah,

Souza, & Humbert, 2015). Muitos não são utilizados em Medicina Veterinária devido ao seu modo de administração ou ao seu custo. Assim, apenas vão ser referidos os já experienciados em canídeos.

7.2.1. Inibidores selectivos da fosfodiesterase 5

Os inibidores da FDE5 são potentes vasodilatadores pulmonares que atuam através do aumento do GMPc intracelular (McLaughlin et al., 2015). Simultaneamente permitem diminuir a resistência aos PN (Forfia et al., 2007).

7.2.1.1. Sildenafil

O sildenafil é um inibidor seletivo da FDE5 e parece ter um efeito adicional na remodelação vascular e na função cardíaca (Takimoto et al., 2005; Wharton et al., 2005). Canídeos com HP associada a DMVM podem beneficiar de tratamento com sildenafil (Fuentes, 2016).

Em três estudos retrospectivos onde se avaliou o uso de sildenafil em cães com HP (de várias etiologias), houve melhoria dos sinais clínicos e da qualidade de vida, tendo-se concluído que o sildenafil é bem tolerado (Bach et al., 2006; Kelliham et al., 2015; Kellum & Stepien, 2007). Nos estudos de Bach et al. (2006) e de Kelliham et al. (2015) foi ainda observado uma diminuição da PAPs mas, apesar destas conclusões, a amostra populacional dos estudos foi de apenas 22 e 10 animais respetivamente e foram estudos em que não se utilizaram grupos controlos. Em dois estudos, para além do sildenafil, os canídeos foram também medicados para a etiologia que resultou em HP (Bach et al., 2006; Kellum & Stepien, 2007).

No estudo de Brown et al. (2010) avaliou-se o efeito de sildenafil em cães com HP (PAPs >60 mmHg) e DMVM, sendo que estes estavam também a ser tratados para esta doença (furosemida, enalapril e pimobendan). Foi observada uma diminuição da PAPs (média de 74 mmHg para 54 mmHg) e, comparando com o grupo controlo, observou-se aumento da atividade e melhorias na qualidade de vida. Verificando-se que foi mais frequente os cães do grupo controlo (placebo) abandonarem o estudo por deterioração dos sinais clínicos.

Um cão medicado com sildenafil diariamente durante 4 anos não desenvolveu efeitos secundários indicando, mais uma vez, que é bem tolerado (Toyoshima et al., 2007).

Como a FDE5 se encontra principalmente localizada na vasculatura pulmonar, a diminuição da PA não é esperada e, apesar de não se observarem alterações na PA (hipotensão) (Bach et al., 2006; Brown et al., 2010; Kellum & Stepien, 2007) deve-se ter cuidado ao administrar em simultâneo com outros vasodilatadores (Stepien, 2009).

Possui como desvantagem o seu preço elevado e a sua curta duração de ação, tendo que se recorrer à administração 2 a 3 vezes por dia (Toyoshima et al., 2007).

As recomendações da utilização de sildenafil na HP secundária à DMVM estão resumidas na tabela 9.

Tabela 9 – Recomendações terapêuticas da hipertensão pulmonar secundária a doença mixomatosa da válvula mitral (adaptado de Kellihan e Stepien, 2012).

Situação	Presença de ICC esquerda	HP ligeira a moderada	HP grave	Presença de síncope	Presença de ICC direita	Tratamento
1		X				
2	X	X				Tratamento de ICC
3	X		X			
4	X		X	X		Tratamento de ICC e sildenafil
5	X		X		X	
6	X		X	X	X	

Legenda: ICC: insuficiência cardíaca congestiva; HP: hipertensão pulmonar.

7.2.1.2. Taladafil

O taladafil é um inibidor seletivo da FDE5 de longa ação. Quando utilizado em cães com HP, revela ser eficaz na diminuição da PAP e no alívio dos sinais clínicos (Hori et al., 2014; Serres et al., 2006b). No estudo de Serres et al (2006b) cães tratados com taladafil, apresentaram hipotensão sistêmica, possivelmente devido a uma dose excessiva.

Em Medicina Veterinária possui como vantagem o facto de a dosagem ser apenas uma vez por dia (Kellihan & Stepien, 2010). No entanto, existem poucos estudos sobre o efeito do taladafil em canídeos, fazendo com que não seja utilizado frequentemente.

7.2.2. Inodilatadores com ação sensibilizadora dos canais de cálcio e inibição da fosfodiesterase 3

7.2.2.1. Pimobendan

Para além do efeito inotrópico positivo do pimobendan, que diminui a pressão dos AE e AD, promove também a vasodilatação das artérias pulmonares através da inibição da fosfodiesterase 3 das células do músculo liso dos vasos levando a relaxamento muscular (Strickland, 2016).

Em cães com HP e em tratamento para a IC devido a DMVM, a adição de pimobendan reduziu a gravidade da HP (por diminuição da velocidade da RT) e melhorou a qualidade de vida a curto prazo (Atkinson et al., 2009). A adição de pimobendan ao tratamento durante 3 meses resultou ainda num aumento do AT e ET do perfil de fluxo sistólico da artéria pulmonar, podendo evidenciar algum efeito na vasculatura pré-capilar (Atkinson et al., 2009).

A adição de pimobendan ao tratamento padrão da IC é bem tolerado, possui efeitos positivos na DMVM (Atkinson et al., 2009; Häggström et al., 2008; Lombard et al., 2006) e deve ser considerado como um tratamento adjuvante de primeira linha para HP associada a DMVM (Atkinson et al., 2009).

7.2.3. Antagonistas dos recetores da endotelina

Tezosetan é um antagonista não seletivo de ambos os recetores da endotelina. Wang et al., 2004 observaram aumentos do DC (por vasodilatação da artéria pulmonar) em cães com indução de HP aguda com ácido oleico. Ocorreu diminuição da HP sem diminuição da PA.

7.2.4. Inibidores não seletivos de fosfodiesterases

A utilização de inibidores não seletivos de fosfodiesterases (3, 4 e 5), como a teofilina, tem sido recomendada ocasionalmente no tratamento de HP em cães. A teofilina é um broncodilatador e possui efeito cronotrópico e ionotrópico positivo (Strickland, 2016).

7.2.5. Inibidores da tirosina quinase

O imatinib é um inibidor da tirosina quinase que foi desenvolvido para o tratamento oncológico. O mecanismo de ação deste fármaco é de controlar a expressão do fator de crescimento derivado das plaquetas, que é um mediador associado com a remodelação vascular e proliferação do músculo liso arterial, estando elevado em pacientes com HP.

Num estudo piloto onde se avaliaram seis cães com HP (4 com DMVM) adicionou-se imatinib em doses reduzidas ao tratamento convencional e observou-se diminuição da PAPs e melhoria dos parâmetros hemodinâmicos (Arita, Arita & Hikasa, 2013).

7.2.6. Bloqueador dos canais de cálcio

No geral, os bloqueadores dos canais de cálcio possuem um efeito antiarrítmico, vasodilatador e inotrópico negativo (Strickland, 2016). O diltiazem possui efeito inotrópico negativo negligenciável em animais saudáveis e Strickland (2016) utiliza este composto para manejo da HP.

7.2.7. Outros

7.2.7.1. Tratamento para a doença respiratória crónica

Na presença de doença respiratória crónica seria importante realizar o seu manejo. Sendo a hipoxia alveolar um estímulo para a vasoconstrição, se há broncoconstrição associada a doença respiratória, a utilização de broncodilatadores pode ser útil (Abbott, 2016). A utilização de corticosteróides, antibioterapia, antitússicos, oxigenoterapia, nebulizações e controlo do ambiente podem também estar indicadas no manejo de doença respiratória crónica (Johnson, 2010).

8. Prognóstico

O prognóstico da DMVM está dependente de inúmeros fatores. A DMVM é caracterizada por um longo período subclínico e muitos cães afetados morrem por causas não cardíacas, não chegando a desenvolver ICC (Borgarelli et al., 2008).

Dos cães que progridem para ICC, o tempo de sobrevivência pode estar relacionado com vários fatores, tais como, a colaboração do proprietário em providenciar os cuidados adequados, o tratamento, a presença de complicações (como a HP e rutura da corda tendinosa) e de outras doenças concomitantes (Chiavegato et al., 2009).

Alguma informação de diagnóstico pode auxiliar no prognóstico. Em relação a cães com DMVM, Moonarmart et al. (2010) concluíram que os valores de NT-proBNP (*cut off* de 738,5 pmol/L) e o diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole (*cut off* de 1,79) são fatores independentes associados à mortalidade relacionada com a doença cardíaca.

O aumento do AE (ou seja, do rácio AE:Ao) está correlacionado com a gravidade da regurgitação da válvula mitral e é um fator independente associado à progressão da doença e à morte (Borgarelli et al., 2008, 2012; Häggström et al., 2008; Nakamura et al., 2014). No estudo de Borgarelli et al. (2008) o risco de morte em cães com DMVM e com o rácio AE:Ao >1,7 foi 2,1 vezes superior comparando com os cães com o AE menor. Um aumento deste rácio está associado à gravidade da HP (Toaldo et al., 2016; Borgarelli et al., 2015; Chiavegato et al., 2009; Guglielmini et al., 2010; Serres et al., 2006a; Tidholm et al., 2015).

Borgarelli et al. (2015) avaliaram o valor prognóstico de cães com DMVM complicada por HP. Apenas se avaliaram cães nas classes B₂ e C da classificação ACVIM e concluíram que a presença de HP (diagnosticada ecocardiograficamente) está associada a um pior prognóstico (tempo de vida médio dos cães sem HP foi de 758 dias enquanto que o tempo de vida médio dos cães com HP foi de 456). Concluiu-se que a classe C, a presença de HP, o rácio AE:Ao >1,7, o diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole >1,73 e a PAPs >55 mmHg estão associados a um pior prognóstico, sendo que há um aumento do risco de morte em cães com PAPs >50 mmHg (Borgarelli et al., 2015).

Recentemente, Nakamura et al. (2016) também concluíram que há uma relação entre o valor de PAPs e o prognóstico em cães com DMVM embora Serres et al. (2009) não tenham relacionado os valores de PAPs à sobrevivência dos canídeos com DMVM.

Nakamura et al. (2016) concluíram que cães com DMVM e um TEI do VD $\geq 0,61$ possuem menor tempo de sobrevivência.

Uma PAPs >48 mmHg sugere a presença de HP irreversível (não responsiva ao tratamento) (Chiavegato et al., 2009). No entanto, este valor possui uma especificidade e sensibilidade moderada (80%) havendo a probabilidade de 20% dos canídeos com pressões maiores ou menores poderem melhorar ou não.

Para além disso, a dispneia grave é a principal causa de morte ou eutanásia de cães com HP de todas as etiologias (Bach et al., 2006; Kellum & Stepien, 2007).

III- Estudo - contribuição para a avaliação de hipertensão pulmonar em cães com doença mixomatosa da válvula mitral

1. Objetivos

O presente trabalho apresentou como objetivos determinar a prevalência de HP em canídeos com DMVM que se apresentaram à consulta de cardiologia no HEV durante Outubro 2015 até Fevereiro 2016 e avaliar se o rácio AE:Ao e se a classificação ACVIM (que reflectem a gravidade da DMVM) estão associados à presença de HP em canídeos com DMVM.

Foi também avaliado a função diastólica do VD através do rácio E:A transtricúspide em canídeos com DMVM. Assim, outro objetivo do presente estudo foi avaliar este rácio em canídeos com DMVM e, sabendo que a disfunção diastólica do VD está presente em canídeos com HP (Serres et al., 2007) avaliar de que forma o rácio E:A transtricúspide se relaciona com a presença de HP em canídeos com DMVM.

2. Materiais e métodos

2.1. População em estudo

Foram incluídos 46 canídeos que se apresentaram à consulta de cardiologia do HEV da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa para realização de exame ecocardiográfico durante o período de 1 de Outubro de 2015 a 20 de Fevereiro de 2016.

A realização do exame ecocardiográfico foi precedido de uma abordagem à história pregressa do animal e um exame sumário de estado geral.

Com base na ecocardiografia e no exame de estado geral, os canídeos foram agrupados do seguinte modo (figura 13):

- Grupo controlo (grupo 0): inclui os animais saudáveis, sendo que os critérios de inclusão consistiram na presença de ecocardiografia e exame estado geral normais. Este grupo incluiu 15 animais.
- Grupo de canídeos com DMVM (grupo 1): inclui os canídeos com diagnóstico de DMVM através de ecocardiografia transtorácica, estando incluídos 31 animais. Por sua vez, foram agrupados em 2 subgrupos com base na presença ou ausência de HP ($RT \geq 2,8$ m/s). Assim, foram obtidos 28 canídeos com diagnóstico de DMVM não complicada (grupo 1.1) e 3 canídeos com DMVM complicada com HP (grupo 1.2). Dos 31 canídeos com DMVM, na altura do exame ecocardiográfico, 15 estavam já sob tratamento de IC.

Os canídeos com DMVM foram classificados de acordo com a classificação ACVIM (Atkins et al., 2009).

Toda a população em estudo apresentavam ritmo sinusal ou arritmia sinusal respiratória, sem presença de arritmias graves que limitassem a sua inclusão no estudo.

O exame de estado geral baseou-se na observação (atitude e comportamento) do animal, na coloração das mucosas, no tempo de repleção capilar, no estado de hidratação, na auscultação cardíaca e pulmonar, na avaliação do pulso femoral e palpação abdominal. A presença de ascite cardiogénica, dilatação do átrio direito e do VD foram utilizadas como indicador de ICC direita.

2.2. Ecocardiografia transtorácica

Todas as ecocardiografias foram realizadas pelo professor Doutor José Paulo Sales Luís (profissional com vasta experiência na área) e com recurso ao mesmo ecógrafo (Aloka SSD-4000) e sonda (setorial fase array de 3 a 6 MHz).

O exame foi realizado em canídeos conscientes, em decúbito lateral direito e esquerdo, sujeitos a contenção manual.

Foi utilizado o modo B, o modo M e o *doppler* espectral no exame ecocardiográfico transtorácico, incluindo um ECG simultâneo.

A DMVM foi diagnosticada com base na observação dos folhetos da válvula em modo B, nas medições em modo M e através de *doppler* de cor (Olsen et al., 2010).

O rácio AE:Ao foi avaliado na vista paraesternal direita de eixo curto (modo B), sendo que um rácio <1,6 foi considerado normal (Fuentes, 2016).

A avaliação do ventrículo esquerdo (normal vs hipertrofia excêntrica) foi realizada com base nas medições das dimensões do ventrículo no final da diástole e da parede em modo M na vista paraesternal direita de eixo curto (corte ao nível da base cardíaca), ajudando na classificação dos canídeos com DMVM.

O diagnóstico da HP foi baseada na presença de RT $\geq 2,8$ m/s (Johnson, 2016).

A presença e a avaliação de RT foram conseguidas a partir da vista paraesternal esquerda de eixo longo através de *doppler* de cor e *doppler* pulsátil respetivamente. O cursor de *doppler* pulsátil foi colocado na zona de RT e o pico máximo correspondeu à velocidade máxima. A PAPs foi calculada através da equação de Bernoulli modificada ($GP = 4v^2$) em que v correspondeu à velocidade máxima de RT (Berger et al. 1985).

Os canídeos foram classificados de acordo com a gravidade da HP: ligeira quando PAPs entre 31 a 50 mmHg, moderada quando PAPs entre 51 a 75 mmHg e grave quando >75 mmHg (Kellum & Stepien, 2007; Serres et al., 2006a).

Foi avaliado subjetivamente o perfil de fluxo sistólico da artéria pulmonar (em tipo I, tipo II e tipo III) através do *doppler* pulsátil na zona da válvula pulmonar, na vista paraesternal direita de eixo curto ou na vista paraesternal esquerda (consoante a necessidade). Nestas vistas também se procedeu à identificação de IP durante a diástole.

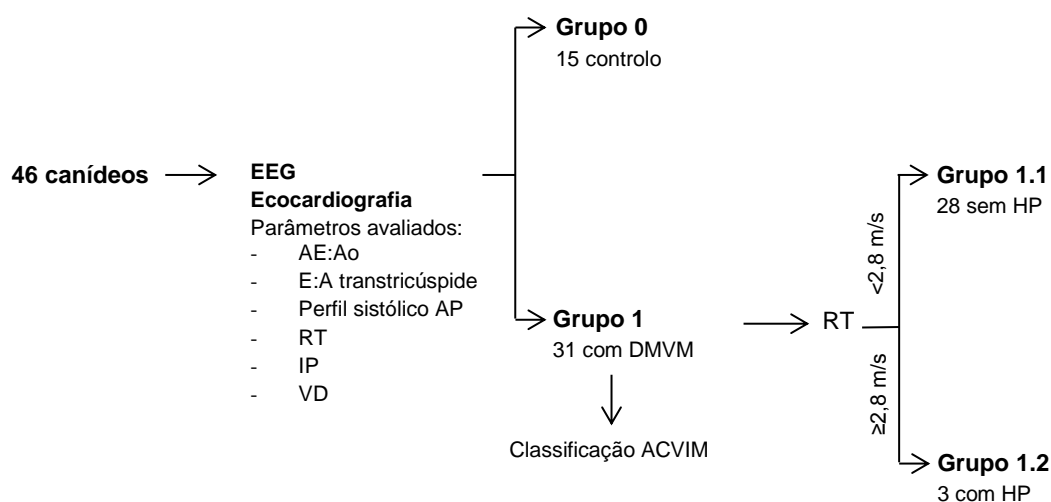
Outras evidências de HP, como dilatação do átrio direito e dilatação e/ou hipertrofia do VD também foram tidas em consideração. O tamanho do VD foi considerado normal quando $\leq 1/3$ do tamanho do ventrículo esquerdo (na vista paraesternal direita de eixo longo). Nos

casos de evidência de aumento do ventrículo devido à DMVM, a avaliação do tamanho do VD foi subjetiva.

A presença de estenose da pulmonar foi excluída através da observação da morfologia da válvula e da ausência de dilatação pós estenótica (modo B) e de uma velocidade máxima $<1,5$ m/s (*doppler* pulsátil) (Bélanger, 2010).

O fluxo diastólico transtricúspide (onda E e onda A) foi avaliado na vista paraesternal direita de eixo longo tendo-se calculado o rácio E:A. Foi considerado um rácio normal de 1 a 1,5 (Bélanger, 2010).

Figura 13 – Representação esquemática da distribuição dos canídeos nos diferentes grupos.



Legenda: ACVIM: *American College of Veterinary Internal Medicine*; AE:Ao: rácio átrio esquerdo: aorta; AP: artéria pulmonar; DMVM: doença mixomatosa da válvula mitral; E:A: rácio entre a onda E e onda A transtricúspide; EEG: exame de estado geral; HP: hipertensão pulmonar; IP: insuficiência da artéria pulmonar; RT: regurgitação tricúspide; VD: ventrículo direito.

2.3. Radiografia torácica

Através das fichas clínicas dos animais, foram observadas radiografias torácicas de 4 animais do grupo 1.1 cuja realização teve como máximo um mês de diferença em relação à avaliação ecocardiográfica.

As radiografias foram avaliadas pelos imagiologistas do HEV da Faculdade de Medicina Veterinária (Dr. António Almeida e Dr. Óscar Gamboa).

2.4. Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do programa informático SPSS®.

Realizou-se uma análise descritiva, com a obtenção de frequências relativas, média, limites (máximo e mínimo) e desvio padrão, consoante a necessidade de caracterizar algumas variáveis.

Utilizou-se o teste Shapiro-Wilk para testar a normalidade das variáveis. Quando distribuição normal utilizou-se o teste-t para comparar variáveis. Quando não apresentavam uma distribuição normal, a comparação de variáveis quantitativas foi obtida através do teste não paramétrico de Mann-Whitney.

A avaliação da associação entre variáveis qualitativas foi realizada através do teste Fisher. Apenas foram considerados significativos valores de $p < 0,05$.

Todos os valores apresentados foram arredondados à primeira casa decimal.

3. Resultados

3.1. Caracterização da população

Foram avaliados 46 canídeos, estando os resultados presentes no anexo 3 e 4.

Grupo 0: Foi constituído por 15 canídeos, 8 fêmeas (53,3%) e 7 machos (46,7%). A idade média foi de 9,1 anos ($\pm 2,9$) com um máximo de 13 e mínimo de 4 anos e o peso médio foi de 25,8 kg ($\pm 15,7$) com um máximo de 54 kg e um mínimo de 1,1 kg (tabela 10). A raça mais comum foi *Labrador Retriever* (40,0%), seguida de cães sem raça definida (33,3%), *Yorkshire Terrier*, *Irish WolfHound*, *West Highland White Terrier* e *Pug* (6,7%).

Grupo 1: Foi constituído por 31 canídeos, 17 fêmeas (54,8%) e 14 machos (45,2%). A idade média foi de 12,2 anos ($\pm 2,4$) com um mínimo de 2,4 anos e máximo de 18 anos, sendo o peso médio de 7,6 kg ($\pm 3,4$) com um mínimo de 3,4 kg e um máximo de 15 kg (tabela 10). Os canídeos pertencentes ao grupo 0 foram significativamente mais pesados ($p=0,001$) e mais jovens ($p=0,001$) que os canídeos do grupo 1.

Grupo 1.1: O grupo 1.1 foi constituído por 28 canídeos, 15 fêmeas (53,6%) e 13 machos (46,4%). A idade média foi de 12 anos ($\pm 2,5$) com um mínimo de 8 anos e máximo de 18 anos e o peso médio de 7,6 kg ($\pm 3,3$) com um mínimo de 3,4 kg e máximo de 15kg (tabela 5). Em relação à distribuição por raças: 20 sem raça definida (71,4%), 4 *Poodles* (14,3%), 1 *Bichon Maltês*, 1 *Yorkshire Terrier*, 1 *Teckel* e 1 *Cocker Spaniel* (3,6%). Dos 28 canídeos, 14 encontravam-se sob medicação para a IC (50,0%), estando todos sob efeito de IECAs, associado ou não a outras substâncias ativas: 5 com pimobendan (35,7%), 4 com furosemida (28,6%), 4 com espironolactona (28,6%) e 1 com diltiazem (7,0%) (tabela 10).

Grupo 1.2: Foi constituído por 3 canídeos, 2 fêmeas (66,7%) e 1 macho (33,3%). A idade média foi de 13,7 anos ($\pm 1,2$) com um mínimo de 13 e máximo de 15 anos e o peso médio foi de 8 kg ($\pm 5,2$) com um mínimo de 5 kg e máximo de 14 kg (tabela 5). Constituído por 2 canídeos sem raça definida (66,7%) e 1 *Poodle* (33,3%). 1 canídeo deste grupo encontrava-se sob efeito de medicação com IECAs (benazepril) (tabela 10).

3.2. Classificação de *American College of Veterinary Internal Medicine*

No grupo 1, em relação à classificação de acordo com a ACVIM, 22 pertenciam à classe B (71,0%) e 9 à classe C (29,0%) (tabela 10). No grupo 1.1, 22 pertenciam à classe B (78,6%) [13 à classe B₁ (46,4%) e 9 à classe B₂ (32,1%)] e 6 pertenciam à classe C (21,4%) [5 à classe C_c (17,9%) e 1 à C_a (3,6%)] (tabela 10). No grupo 1.2, todos se encontravam na classificação C_c (tabela 10).

Tabela 10 – Caracterização da população em estudo em relação ao número, idade, peso, sexo, medicação e classificação de acordo com a classificação *American College of Veterinary Internal Medicine*.

Variável	Grupo 0	Grupo 1	Grupo 1.1	Grupo 1.2
n	15	31	28	3
Idade (anos)	9,1 (± 2,9)	12,2 (± 2,4)	12 (± 2,5)	13,7 (± 1,2)
Peso (kg)	25,8 (± 15,7)	7,6 (± 3,4)	7,6 (± 3,3)	8 (± 5,2)
Sexo (n)				
F	8	17	15	2
M	7	14	13	1
Medicação (n)				
IECAs	NA	15	14	1
Pimobendan		5	5	
Furosemida		4	4	
Espironolactona		4	4	
Diltiazem		1	1	
ACVIM (n)	NA			
B ₁		13	13	
B ₂		9	9	
C _c		8	5	3
C _a		1	1	

Legenda: ACVIM: *American College of Veterinary Internal Medicine*; F: fêmea; M: macho; n: número total; NA: não aplicável.

Foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre a classificação ACVIM (classe B e C) e o grupo 1.1 e 1.2 ($p=0,018$) (tabela 11).

Tabela 11 – Distribuição dos canídeos nas classes B e C da classificação *American College of Veterinary Internal Medicine* relativamente aos grupos 1.1 e 1.2.

	ACVIM		
	B	C	Total
Grupo 1.1	22	6	28
Grupo 1.2	0	3	3
Total	22	9	31
Significância	$p=0,018$		

Legenda: ACVIM: *American College of Veterinary Internal Medicine*.

3.3. Exame estado geral e sinais clínicos

No grupo 1.1 foi identificado um sopro cardíaco sistólico apical esquerdo em 26 canídeos (92,9%), tosse em 4 (14,3%) e dispneia em 1 (3,6%).

No grupo 1.2, os 3 canídeos apresentavam ICC direita e não foi avaliada a presença de sopro cardíaco.

Em relação à FC, o grupo 0 apresentou uma média de 119 bpm ($\pm 27,7$) com um mínimo de 85 bpm e máximo de 175 bpm enquanto que o grupo 1 apresentou uma média de 131 bpm ($\pm 23,5$) com um mínimo de 100 bpm e máximo de 200 bpm. Não existiu alteração estatisticamente significativa entre o grupo 0 e grupo 1 em relação à FC ($p=0,098$).

3.4. Parâmetros ecocardiográficos

3.4.1. Regurgitação da válvula tricúspide e da válvula pulmonar

No exame ecocardiográfico não foi observado nenhum canídeo do grupo 0 com RT. Todavia, observou-se a presença de RT em 7 canídeos (25,0%) do grupo 1.1, com uma média de 1,5 m/s, um mínimo de 1,2 m/s e um máximo de 2,3 m/s.

Como o diagnóstico se baseou na presença de RT, os 3 canídeos pertencentes ao grupo 1.2 apresentaram uma RT $\geq 2,8$ m/s, com uma média de 3 m/s.

De acordo com a gravidade da HP (Kellum & Stepien, 2007; Serres et al., 2006a), os 3 canídeos do grupo 1.2 apresentaram uma PAPs classificada como ligeira (tabela 12).

Tabela 12 – Classificação da hipertensão pulmonar segundo a gravidade dos canídeos do grupo 1.2.

	Grupo 1.2		
	Canídeo 1	Canídeo 2	Canídeo 3
Velocidade máxima da RT (m/s)	3,1	3	2,8
Pressão arterial pulmonar sistólica (mmHg)	38,4	36,0	31,4
Classificação	Ligeira	Ligeira	Ligeira

Legenda: RT: regurgitação da válvula tricúspide.

Apenas foi identificada IP num canídeo pertencente ao grupo 1.2, com um valor de velocidade máxima de 1,3 m/s.

A prevalência de HP em canídeos com DMVM foi de 9,7%.

3.4.2. Perfil sistólico da artéria pulmonar

Foram avaliados subjetivamente todos os perfis de fluxo sistólico da artéria pulmonar (46 perfis).

No grupo 0 todos os perfis foram do tipo I. No grupo 1.1 foram identificados 4 canídeos com o perfil tipo II (14,3%) sendo que os restantes tinham um perfil tipo I. No grupo 1.2. todos os canídeos apresentaram um perfil tipo II.

Foram encontradas associações estatisticamente significativas entre o tipo de perfil sistólico da artéria pulmonar e o grupo 1.1 e 1.2 (tabela 13).

Tabela 13 – Distribuição do tipo de perfil sistólico da artéria pulmonar relativamente aos grupos 1.1 e 1.2.

	Perfil sistólico da artéria pulmonar		
	Tipo I	Tipo II	Total
Grupo 1.1	24	4	28
Grupo 1.2	0	3	3
Total	24	7	31
Significância	$p = 0,008$		

Desta forma, existem 7 canídeos com DMVM (22,6%) que apresentam um perfil de artéria pulmonar tipo II e/ou RT $\geq 2,8$ m/s.

3.4.3. Rácio AE:Ao

Em relação ao rácio AE:Ao: no grupo 0 obteve-se uma média de 1,2 ($\pm 0,1$) com um mínimo de 1,0 e um máximo de 1,3; no grupo 1 a média foi de 1,5 ($\pm 0,5$) com um mínimo de 1,0 e

um máximo de 2,8; no grupo 1.1 obteve-se uma média de 1,5 ($\pm 0,4$), um mínimo de 1,0 e um máximo de 2,6 e no grupo 1.2 uma média 2,0 ($\pm 0,7$) com um mínimo de 1,4 e máximo de 2,8 (tabela 14).

Foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa do rácio AE:Ao entre o grupo 0 e o grupo 1 ($p=0,002$) (tabela 14).

Não foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa do rácio AE:Ao entre o grupo 1.1 e 1.2 (tabela 14).

Tabela 14 – Caracterização do rácio AE:Ao.

Rácio AE:Ao			
	Média	DP	Significância
Grupo 0	1,2	0,1	0,002
Grupo 1	1,5	0,5	
Grupo 1.1	1,5	0,4	0,100
Grupo 1.2	2	0,7	

Legenda: AE: átrio esquerdo; Ao: aorta; DP: desvio padrão.

Classificando os casos em função do valor de referência do rácio AE:Ao ($\geq 1,6$ foi considerado aumento do AE), não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre esta classificação e o grupo 1.1 e 1.2 (tabela 15).

Tabela 15 – Distribuição do rácio AE:Ao igual ou superior a 1,6 entre os grupos 1.1. e 1.2.

Rácio AE:Ao			
	Normal	Superior*	Total
Grupo 1.1	22	6	28
Grupo 1.2	1	2	3
Total	23	8	31
Significância	$p = 0,155$		

Legenda: AE: átrio esquerdo; Ao: aorta; * $\geq 1,6$.

3.4.4. Rácio E:A transtricúspide

Referente ao rácio E:A: o grupo 0 apresentou uma média de 1,5 ($\pm 0,3$), com um mínimo de 1,2 e um máximo de 2,6; o grupo 1 apresentou uma média de 1,8 ($\pm 0,3$) com um mínimo de 1,2 e máximo de 2,9; o grupo 1.1 obteve uma média de 1,7 ($\pm 0,2$) com um mínimo de 1,2 e máximo de 2,3 e o grupo 1.2 teve como média 2,2 ($\pm 0,7$) com um mínimo de 1,4 e máximo de 2,9 (tabela 16).

Foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa do rácio E:A entre o grupo 0 e grupo 1 ($p=0,01$) (tabela 16).

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa do rácio E:A entre o grupo 1.1 e 1.2 (tabela 16).

Tabela 16 – Caracterização do rácio E:A.

Rácio E:A			
	Média	DP	Significância
Grupo 0	1,5	0,3	0,011
Grupo 1	1,8	0,3	
Grupo 1.1	1,7	0,2	0,284
Grupo 1.2	2,2	0,7	

Legenda: A: onda A transtricúspide; DP: desvio padrão; E:onda E transtricúspide.

Nenhum canídeo apresentou um rácio E:A inferior a 1, assim, apenas foi avaliada a presença de uma alteração estatística relativamente a rácios E:A >1,5. Foi observada uma associação estatisticamente significativa entre os grupos 0 e 1 (tabela 17). No entanto, entre os grupos 1.1 e 1.2 não foi encontrada nenhuma associação estatisticamente significativa (tabela 17).

Tabela 17 – Distribuição do rácio E:A normal ou superior a 1,5 entre os grupos 0 e 1 (esquerda) e grupos 1.1 e 1.2 (direita).

Rácio E:A				Rácio E:A			
	Normal	Superior*	Total		Normal	Superior*	Total
Grupo 0	9	6	15	Grupo 1.1	8	20	28
Grupo 1	9	22	31	Grupo 1.2	1	2	3
Total	11	35	46	Total	9	22	31
Significância	$p = 0,045$			Significância	$p = 0,657$		

Legenda: A: onda A transtricúspide; E:onda E transtricúspide; * >1,5.

3.4.5. Dimensão das câmaras cardíacas direitas

Os 3 canídeos pertencentes ao grupo 1.2 apresentaram o VD dilatado, enquanto os elementos do grupo 0 e 1.1 apresentaram o VD com dimensões normais.

3.5. Radiografia torácica

Nas radiografias verificou-se a presença de cardiomegália, três demonstraram ausência de evidência de doença do foro respiratório e uma radiografia evidenciou a presença de edema peri-hilar. Estas radiografias pertenceram a canídeos com alterações do perfil de fluxo sistólico da artéria pulmonar do grupo 1.1.

4. Discussão

4.1. Prevalência

O meio não invasivo para diagnóstico de HP em cães baseia-se na presença de RT. No entanto, nem todos os canídeos com HP apresentam RT, sendo que o seu diagnóstico pode ser baseado noutros parâmetros, como o tempo de intervalo sistólico do VD (Schober & Baade, 2006) e o índice RPAD (Visser et al., 2016). Uma vez que os estudos de avaliação da HP em canídeos apenas incidem no diagnóstico com base na RT, a estatística realizada no presente estudo apenas incluiu no grupo 1.2 canídeos com HP diagnosticados apenas com base numa RT $\geq 2,8$ m/s.

A prevalência obtida de HP em cães com DMVM foi de 9,7% numa amostra de 31 canídeos. Esta foi inferior à dos estudos de Borgarelli et al. (2004), Serres et al. (2006a), Guglielmini et al. (2010), Borgarelli et al. (2015), Mikawa et al. (2015), Tidholm et al. (2015), Visser et al. (2016) e Toaldo et al. (2016). Na tabela 18 é possível observar as diferenças associadas em relação à prevalência, ao *cut off* de RT utilizado para diagnóstico de HP, à utilização da adição da pressão do átrio direito ao valor de PAPs obtido através da equação de Bernoulli modificada e à classe de DMVM da amostra populacional nos diferentes estudos.

Tabela 18 – Diferenças entre os estudos que reportam a incidência de hipertensão pulmonar em cães com doença mixomatosa da válvula mitral (original).

	Borgarelli et al. (2004)	Serres et al. (2006)	Guglielmini et al. (2010)	Borgarelli et al. (2015)	Mikawa et al. (2015)	Tidholm et al. (2015)	Visser et al. (2016)	Toaldo et al. (2016)
Cães com DMVM (n)	107	617	90	212	81	156	42	74
Incidência de HP	31%	14%	53%	39%	21%	33%	67%	65%
Cut off de RT utilizado	>3m/s	$\geq 2,5$ m/s	$\geq 2,5$ m/s	>3m/s	$\geq 3,1$ m/s	≥ 3 m/s	>3m/s	$\geq 2,8$ m/s
Adiciona pressão do AD à equação de Bernoulli modificada	X	X	X		X			
Presença de RT é critério de inclusão			X	X		X	X	X
Classe da DMVM da amostra								
ISACH	I 52%	IA 59%	I 54%		IA 32%		NA	
	II 35%	IB 13%	II/III 46%		IB 19%			
	III 13%	II 21%			II 37%			
		III 6%			III 12%			
ACVIM				B ₂ 47%		B ₁ 58%		B ₁ 41%
				C 53%		B ₂ 10%		B ₂ 33%
						C _a 4%		C/D 26%
						C _c 28%		

Legenda: ACVIM: *American College of Veterinary Internal Medicine*; AD: átrio direito; DMVM: doença mixomatosa da válvula mitral; HP: hipertensão pulmonar; ISACHC: *International Small Animal Cardiac health Council*; n: número total; NA: não aplicável; RT: regurgitação da válvula tricúspide.

A maioria dos estudos utiliza um valor de *cut off* de RT para diagnóstico de HP superior ao utilizado no presente estudo, no entanto, contrariamente ao realizado, ou foi adicionado o valor de pressão do átrio direito à equação de Bernoulli modificada para estimar o valor de PAPs ou a presença de RT fazia parte do critério de inclusão no estudo (tabela 13), o que pode sobrevalorizar o valor de PAPs e aumentar a frequência de HP na amostra populacional.

A classe de IC na amostra populacional também varia consoante os estudos e no presente estudo 71% dos canídeos com DMVM apresentavam-se na classe de assintomáticos. Uma percentagem superior à dos estudos de Borgarelli et al. (2004), Guglielmini et al. (2010), Borgarelli et al. (2015), Mikawa et al. (2015) e Tidholm et al. (2015).

Para além dessas variáveis, o trabalho realizado possui uma amostra significativamente mais reduzida comparativamente aos estudos referidos.

4.2. Classificação de hipertensão pulmonar segundo a gravidade

Em relação à gravidade da HP associada a DMVM em canídeos, esta foi classificada como ligeira nos 3 casos, tal como demonstrado em estudos prévios (Serres et al., 2006a; Toaldo et al., 2016; Guglielmini et al., 2010; Kellum & Stepien, 2007; Paradies et al., 2014; Pyle et al., 2004; Visser et al., 2016). No entanto, os canídeos com HP apresentavam-se com ICC direita, que sugere disfunção do VD, podendo levar a leituras de RT diminuídas e consequentemente a uma subestimação do valor de PAP (Hsiao et al., 2006; Soydan et al., 2015).

4.3. Regurgitação da tricúspide e insuficiência da artéria pulmonar fisiológicas

Um pico de velocidade de RT $\geq 2,8$ m/s ou um pico de velocidade de IP $\geq 2,2$ m/s são indicativos de HP (Johnson, 1999; Kellum & Stepien, 2007; Schober & Baade, 2006; Johnson, 2016).

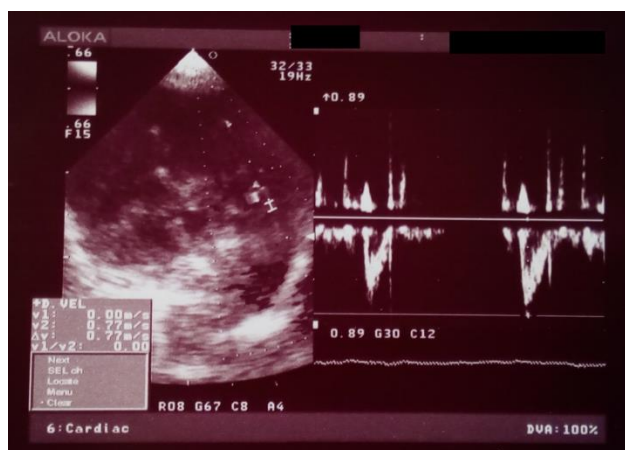
Foi identificado a presença de RT $< 2,8$ m/s em 25% dos canídeos com DMVM não complicada com HP. Esta foi reconhecida como fisiológica como demonstrado em estudos anteriores (Toaldo et al., 2016; Guglielmini et al., 2010; Schober & Baade, 2006; Visser et al., 2015; Yuill & O'Grady, 1991). Embora tenham sido consideradas como fisiológicas, quatro canídeos com RT apresentavam um perfil sistólico da artéria pulmonar tipo II, sugerindo a presença de HP, podendo haver uma disfunção do VD, levando a um valor de RT subvalorizado.

Apenas foi identificado um canídeo com IP. Esta foi considerada fisiológica devido à sua velocidade máxima ser menor que 2,2 m/s (Johnson, 1999). Uma frequência bastante inferior comparando com o estudo de Rishniw e Erb (2000) que avaliou IP em 30 animais saudáveis, obtendo uma prevalência de 96%, embora na amostra em estudo não tenha sido avaliada a presença de HPA.

4.4. Perfil sistólico da artéria pulmonar

Foi observada uma frequência significativamente superior do perfil tipo II no grupo de cães com HP em relação ao grupo de cães com DMVM não complicada. No presente estudo, todos os canídeos com diagnóstico de HP apresentaram um perfil sistólico da artéria pulmonar tipo II (figura 14) tal como no estudo de Johnson et al. (1999) em que 34 cães com HP, todos apresentaram alteração deste perfil. No entanto, no estudo de Paradies et al. (2014), em 17 canídeos com HP, 2 apresentaram o padrão normal e em 2 não foi possível ser identificado o perfil. Foi observado o perfil tipo II em cães com HP ligeira, contrariamente ao concluído por Schober e Baade (2006) que apenas identificaram um perfil do tipo II em canídeos com PAPs >60 mmHg.

Figura 14 – Demonstração do perfil sistólico da artéria pulmonar tipo II num canídeo com hipertensão pulmonar (original).



O perfil de fluxo da artéria pulmonar (tipo I, tipo II e tipo III) é útil como informação aditiva quando não há RT ou quando a velocidade de RT não é possível de ser avaliada com precisão (Kellihan & Stepien, 2012) visto que o VD é mais difícil de avaliar em termos ecocardiográficos comparativamente com o ventrículo esquerdo (Selton-Suty & Juillière, 2009).

No presente estudo, 14,3 % (n=4) cães com DMVM não complicada, apresentaram um perfil tipo II, canídeos esses que também apresentaram RT (<2,8 m/s), podendo sugerir que a medição da velocidade não tenha sido realizada com precisão.

Apenas 14% e 10% dos canídeos com HP e DMVM possuem doença respiratória concomitante no estudo de Kellum e Stepien (2007a) e de Serres et al. (2007), respetivamente. Em relação a uma amostra populacional portuguesa, um estudo retrospectivo de 477 canídeos com DMVM examinados no Hospital Veterinário do Porto, 90 cães apresentavam como sinal clínico tosse, sendo que 48,9% (n=44) destes pertenciam à classe B, podendo a causa da tosse ser devido a associação de doença respiratória

(Domingues & Lobo, 2016). Assim, tendo em conta que os canídeos com DMVM são também afetados frequentemente por doenças respiratórias como bronquite crónica, que pode contribuir para o desenvolvimento de HP (Olsen et al., 2010; Kellihan & Stepien, 2012), foi avaliada a presença de alterações pulmonares radiográficas nos canídeos do grupo com DMVM não complicada que apresentaram um perfil tipo II. Nenhum apresentava a presença de bronquite crónica.

Assim, se os animais com perfil sistólico da artéria pulmonar tipo II fossem incluídos no estudo como diagnosticados com HP, a prevalência no presente estudo seria de 22,6% numa amostra de 31 canídeos.

4.5. Influência da classificação de *American College of Veterinary Internal Medicine* na hipertensão pulmonar

Foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre as classes B e C da classificação de ACVIM entre o grupo de canídeos sem HP e com HP, sendo que os cães com diagnóstico de HP apresentavam-se todos com ICC. Assim, tal como demonstrado por Chiavegato et al. (2009), Guglielmini et al. (2010), Mikawa et al. (2015), Serres et al., (2006a) e Tidholm et al. (2015), cães com IC mais grave possuem um aumento da frequência de HP. Sugere-se então que a HP tenha tendência para se desenvolver com o avançar da doença. No entanto, nos estudos de Borgarelli et al. (2015) e Tidholm et al. (2015) observaram-se canídeos com HP na classe B, contrariamente ao observado no presente estudo. É necessário ter em conta que, no estudo de Borgarelli et al (2015), 29% dos canídeos diagnosticados com HP pertenciam ao grupo B₂, sendo que esta classe representa uma população bastante heterogénea de cães no que diz respeito à remodelação cardíaca. Os canídeos pertencentes a este grupo apenas têm em comum a ausência de sinais clínicos embora alguns cães com uma maior remodelação cardíaca possam apresentar IC esquerda e os sinais clínicos passarem despercebidos pelos proprietários dos animais.

4.6. Sinais clínicos

Os canídeos com HP já apresentavam sinais de ICC direita como demonstrado em estudos anteriores (Johnson et al., 1999; Kellum & Stepien, 2007; Pyle et al., 2004).

A presença de ICC foi significativamente maior em canídeos com HP no estudo de Tidholm et al. (2015) e Guglielmini et al (2010) comparativamente a canídeos com DMVM não complicada, sendo que no último estudo a prevalência foi de 81% vs 31%. Nos canídeos com HP, a ICC mais prevalente foi a direita (Guglielmini et al., 2010), tal como demonstrado no presente trabalho.

Contudo, em estudos prévios, outros sinais clínicos são evidenciados em canídeos com HP associada a DMVM, tais como tosse, intolerância ao exercício, síncope e letargia (Atkinson,

Fine, Thombs, Gorelick, & Durham, 2009; Brown et al., 2010; Mikawa et al., 2015; Paradies et al., 2014; Serres et al., 2006a) sendo que no presente estudo não foi expressa a presença de outros sinais clínicos nos cães com HP. Podem também ser assintomáticos como demonstrado por Borgarelli et al. (2015), Guglielmini et al. (2010), Serres et al. (2006a) e Tidholm et al. (2015), o que não se verificou no presente estudo, embora 50% (n=2) dos canídeos com perfil sistólico da artéria pulmonar tipo II apresentavam-se assintomáticos. Como demonstrado previamente, a HPA deve ser suspeita principalmente em pacientes que manifestem sinais de ICC direita consequente de IC esquerda (Johnson, 1999; Kellum & Stepien, 2007; Pyle et al., 2004) tal como sugerido no presente estudo.

4.7. Rácio AE:Ao

O tamanho do AE, e consequentemente o rácio AE:Ao, é um ótimo indicador que reflete a gravidade da DMVM (Olsen et al., 2010).

No presente estudo, como esperado, foi concluído que o rácio AE:Ao é significativamente maior em cães com DMVM em relação ao grupo controlo pois, um aumento do AE é uma consequência da regurgitação da válvula mitral e da disfunção do ventrículo esquerdo.

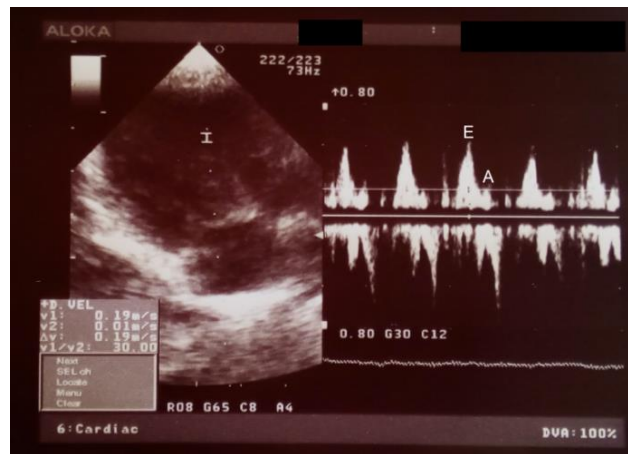
Um aumento deste rácio está associado a um aumento da PAPs e consequentemente da frequência de HP (Toaldo et al., 2016; Borgarelli et al., 2015; Chiavegato et al., 2009; Guglielmini et al., 2010; Serres et al., 2006a; Tidholm et al., 2015) uma vez que o aumento da pressão atrial pode ser transmitido para as veias pulmonares, conduzindo a HPA, o que tal não se verificou no presente estudo.

Serres et al. (2006a) observaram 18 canídeos com HP ligeira (associada a DMVM) com os valores do rácio AE:Ao dentro dos parâmetros de referência, tal como foi observado num canídeo no presente estudo.

4.8. Rácio E:A transtricúspide

Foi demonstrado que o rácio E:A transtricúspide é significativamente maior no grupo de canídeos com DMVM relativamente ao grupo controlo. Para além disso, o grupo de cães com DMVM apresentou uma maior frequência do rácio E:A >1,5 comparativamente ao grupo controlo. Sendo que o rácio E:A transtricúspide normal é de 1 a 1,5 (Bélanger, 2010), um aumento deste sugere uma disfunção diastólica grave. Esta manifesta-se através de uma onda E elevada e uma onda A diminuída devido à diminuição da complacência ventricular (associada ou não a disfunção sistólica atrial) (rácio E:A maior) originando um padrão de enchimento restritivo (figura 15), podendo sugerir que cães com DMVM podem possuir alteração da função diastólica do VD (Khoury et al., 2004), contrariamente ao que Toaldo et al. (2016) constatou através da utilização de *doppler* tecidual.

Figura 15 – Demonstração de um padrão transtricúspide restritivo num canídeo com hipertensão pulmonar com um rácio E:A de 2,89 (original).



Legenda: A: onda A, 0,19m/s; E: Onda E, 0,55 m/s.

É necessário ter em conta algumas variáveis hemodinâmicas aquando comparação deste rácio entre canídeos e no mesmo paciente. Em Medicina Humana, sabe-se que a inspiração provoca um aumento da onda E (aumento do rácio E:A) e que a taquicardia provoca aumento da onda E mas também um maior aumento da onda A (rácio E:A diminuído) (Rudski et al., 2010). Não existindo alteração estatisticamente significativa entre o grupo 0 e grupo 1 em relação à FC no presente trabalho, esta variável não explicará a diferença do rácio E:A entre os grupos.

Suzuki, Matsumoto, Teshima e Koyama (2013) avaliaram a função diastólica em canídeos saudáveis e, através do fluxo transmitral obtiveram um rácio E:A menor nos canídeos mais velhos, comparando com canídeos mais jovens, destacando a necessidade de se usar um grupo controlo de idade semelhante em estudos de função diastólica. No entanto, no presente estudo, o grupo controlo apresentou uma idade significativamente menor à do grupo de cães com DMVM e observou-se um valor do rácio E:A maior nos canídeos com DMVM, sugerindo assim que o resultado está associado à doença.

Contudo, um único método ecocardiográfico não providencia uma completa informação sobre a função diastólica (Fuentes, 2016). O rácio E:A é bastante dependente da pré-carga, (quanto menor a pré-carga, menor a onda E e consequentemente menor o rácio E:A) (Rudski et al., 2010). Tendo em conta a ativação neuro-endócrina presente na IC, o aumento da pré-carga poderá explicar o aumento do rácio nos canídeos com DMVM.

A diferença entre os grupos pode também ser explicada pelo fenómeno de interdependência ventricular (é uma consequência da proximidade de ambos os ventrículos e é definido pelas forças que são transmitidas de um ventrículo para outro através do miocárdio e pericárdio). A interdependência ventricular diastólica está muitas vezes relacionada com o movimento

do septo quando existe sobrevolume de um ventrículo, tal como se sucede na DMVM (Taylor, Covell, Sonnenblick & Ross, 1967).

Tai e Huang (2013) e Toaldo et al. (2016) não obtiveram alterações significativas do fluxo transtricúlide entre cães com DMVM e cães saudáveis, mesmo sendo a frequência relativa de animais na classificação B no estudo de Toaldo et al. (2016) (74,0%) semelhante à do presente estudo (71,0%).

Não se observou diferença significativa do rácio E:A entre o grupo de canídeos com DMVM não complicada e complicada com HP, tal como observado por Toaldo et al. (2016) e Tai e Huang (2013).

4.9. Dimensão das câmaras cardíacas direitas

O aumento do VD pode ser consequência do aumento da pós-carga ou por sobrevolume. O aumento da pós-carga pode ser provocada por HP que promove o desenvolvimento de hipertrofia e o sobrevolume pode ser consequência de RT, que provoca dilatação (Rudski et al., 2010).

Foi observada dilatação do VD nos canídeos com HP. Esta, de acordo com a gravidade, foi ligeira, sendo que Johnson et al. (1999), Pyle et al. (2004), Serres et al. (2006a) e Serres et al. (2007) apenas observaram alterações no modo B e M quando a HP é moderada a grave

4.10. Limitações

A amostra em estudo foi bastante reduzida. A idade e o peso do grupo controlo foi significativamente diferente ao do grupo de cães com DMVM, levando a que a comparação de algumas variáveis deva ser interpretada com precaução (Toaldo et al., 2016).

O método não invasivo para diagnosticar HP utilizado neste estudo implicou a presença e a identificação de fluxo regurgitante e de um perfil de fluxo de qualidade que permita a identificação do pico de velocidade (Serres et al., 2007; Soydan et al., 2015; Tidholm et al., 2015). Uma orientação inadequada da sonda e a disfunção do VD pode levar a leituras de RT diminuídas, conduzindo a uma subestimação do valor de PAP (Hsiao et al., 2006; Soydan et al., 2015). Para além disso, alguns canídeos com HP não possuem RT (Schober & Baade, 2006; Serres et al., 2007) o que pode levar a uma menor frequência da presença de HP.

Para uma medição correta é também essencial a cooperação do animal em exame. Também teria sido importante a realização de pelo menos três medições da velocidade da RT para utilização de valores com base na média, sendo pouco praticável no meio clínico pelo tempo de consulta e cooperação do animal.

Num estudo recente, a precisão do *doppler* para a medição da PAPs com a RT está apenas moderadamente correlacionado com o método invasivo em cães (Soydan et al., 2015) sendo que o ideal seria diagnosticar a HP através de cateterização cardíaca (Johnson, 1999; Kellihan, 2010; Kellihan & Stepien, 2012).

Apesar da observação da válvula tricúspide não sugerir endocardiose, a RT pode ser devido a degenerescência da válvula.

Seria importante a realização de radiografias torácicas, de análises gerais e o teste de antigénio de dirofilariose nos canídeos com diagnóstico de HP, para avaliar se existe alguma doença que possa estar na origem ou estar associada ao aparecimento de HP. Assim, a causa-efeito entre a DMVM e HP não pode ser confirmada, podendo apenas ser suspeita neste estudo.

Dos canídeos com DMVM não complicada com HP, 50% (n=14) encontravam-se a ser medicados para a IC, o que pode minimizar a HP. Dos 50%, 35,7% (n=5) estavam sob influência de pimobendan que possui efeito na diminuição da HPA (Atkinson et al., 2009).

5. Conclusão

A prevalência obtida de HP em cães com DMVM foi de 9,7% numa amostra de 31 canídeos, o que apesar de ser um valor bastante menor que de estudos anteriores sugere que a evidência ecocardiográfica de HP não é um achado raro em canídeos com DMVM, podendo representar um papel importante na progressão da doença.

A HP manifestou-se nos canídeos com ICC direita, sugerindo que esta deve ser suspeita principalmente nestas situações, embora, com base em estudos prévios, a avaliação da presença de HP deva fazer parte do exame ecocardiográfico num canídeo com DMVM, uma vez que já existem terapias dirigidas à HPA.

Ao avaliar a função diastólica do VD através do rácio E:A transtricúspide obteve-se apenas diferença estatisticamente significativa entre o grupo de cães controlo e o grupo de cães com DMVM sugerindo que estes apresentam um grau de disfunção diastólica do VD.

Para perspetivas futuras propõem-se avaliar a prevalência de HP em canídeos com DMVM numa amostra de estudo mais representativa, sendo que o diagnóstico ideal seria através de cateterização cardíaca; avaliar a função diastólica do VD em canídeos com DMVM através de outros métodos de diagnóstico (como a ressonância magnética cardíaca) e avaliar se o tratamento precoce de HPA em animais em risco de desenvolver esta doença melhora a qualidade de vida e/ou prognóstico dos canídeos.

Bibliografia

- Abbott, J.A. (2016). Acquired valvular disease. In F.W.K. Smith, L.P. Tilley, M.A. Oyama & M.M. Sleeper (Eds.), *Manual of canine and feline cardiology*. (5th ed.), (pp. 111-140). St. Louis: Elsevier.
- Arita, S., Arita, N., & Hikasa, Y. (2013). Therapeutic effect of low-dose imatinib on pulmonary arterial hypertension in dogs. *The Canadian Veterinary Journal*, *54*(3), 255–261.
- Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon, S., Haggstrom, J., Stepien, R. (2009). Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *23*(6), 1142–1150.
- Atkinson, K. j., Fine, D. m., Thombs, L. a., Gorelick, J. j., & Durham, H. e. (2009). Evaluation of Pimobendan and N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide in the Treatment of Pulmonary Hypertension Secondary to Degenerative Mitral Valve Disease in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *23*(6), 1190–1196.
- Bach, J. F., Rozanski, E. A., MacGregor, J., Betkowski, J. M., & Rush, J. E. (2006). Retrospective Evaluation of Sildenafil Citrate as a Therapy for Pulmonary Hypertension in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *20*(5), 1132–1135.
- Toaldo, B. M., Poser, H., Menciotti, G., Battaia, S., Contiero, B., Cipone, M., Guglielmini, C. (2016). Utility of Tissue Doppler Imaging in the Echocardiographic Evaluation of Left and Right Ventricular Function in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease with or without Pulmonary Hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *30*(3), 697–705.
- Bahr, R. (2013). The heart and pulmonary vessels. In D.E. Thrall (ed.), *Textbook of veterinary diagnostic radiology*. (6th ed.), (pp 585-607). St. Louis: Saunders Elsevier.
- Bélangier, M.C. (2010). Echocardiography. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine*. (7th ed.), (pp. 415-431). St. Louis, USA: Saunders Elsevier.
- Bernay, F., Bland, J. m., Häggström, J., Baduel, L., Combes, B., Lopez, A., & Kaltsatos, V. (2010). Efficacy of Spironolactone on Survival in Dogs with Naturally Occurring Mitral Regurgitation Caused by Myxomatous Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *24*(2), 331– 342.
- Bogaard, H. J., Abe, K., Vonk Noordegraaf, A., & Voelkel, N. F. (2009). The Right Ventricle Under Pressure: Cellular and Molecular Mechanisms of Right-Heart Failure in Pulmonary Hypertension. *Chest*, *135*(3), 794–804.
- Borgarelli, M., Zini, E., D’Agnolo, G., Tarducci, A., Santilli, R. A., Chiavegato, D., Häggström, J. (2004). Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. *Journal of Veterinary Cardiology*, *6*(2), 27–34.
- Borgarelli, M., Savarino, P., Crosara, S., Santilli, R. A., Chiavegato, D., Poggi, M., Tarducci, A. (2008). Survival Characteristics and Prognostic Variables of Dogs with Mitral Regurgitation Attributable to Myxomatous Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *22*(1), 120–128.
- Borgarelli, M., Crosara, S., Lamb, K., Savarino, P., La Rosa, G., Tarducci, A., & Haggstrom, J. (2012). Survival Characteristics and Prognostic Variables of Dogs with Preclinical Chronic Degenerative Mitral Valve Disease Attributable to Myxomatous Degeneration. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *26*(1), 69–75.

- Borgarelli, M., Abbott, J., Braz-Ruivo, L., Chiavegato, D., Crosara, S., Lamb, K., Haggstrom, J. (2015). Prevalence and Prognostic Importance of Pulmonary Hypertension in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29(2), 569–574.
- Boyle, K. L., & Leech, E. (2012). A review of the pharmacology and clinical uses of pimobendan. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 22(4), 398–408.
- Brown, A. j., Davison, E., & Sleeper, M. m. (2010). Clinical Efficacy of Sildenafil in Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(4), 850–854.
- Bulmer, B.J. (2010). Angiotensin converting enzyme inhibitors and vasodilators. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine*. (7th ed.), (pp. 1216-1223). St. Louis, USA: Saunders Elsevier.
- Campbell, F. E. (2007). Cardiac Effects of Pulmonary Disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(5), 949–962.
- Carlsson, C., Häggström, J., Eriksson, A., Järvinen, A.-K., Kvant, C., & Lord, P. (2009). Size and Shape of Right Heart Chambers in Mitral Valve Regurgitation in Small-Breed Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(5), 1007–1013.
- Chetboul, V., & Tissier, R. (2012). Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 127–148.
- Chiavegato, D., Borgarelli, M., D'agnolo, G., & Santilli, R. A. (2009). Pulmonary Hypertension in Dogs with Mitral Regurgitation Attributable to Myxomatous Valve Disease. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 50(3), 253–258.
- Delgado, J. F., Conde, E., Sánchez, V., López-Ríos, F., Gómez-Sánchez, M. A., Escribano, P., Calzada, C. S. (2005). Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 7(6), 1011–1016.
- Dennis, R., Kirberger R. M., Wrigley R.H. & Barr F. J. (eds.). (2001). *Handbook of small animal radiological differential diagnosis*. W.B. Saunders.
- Domingues, M., Lobo, L. (2016). Clinical presentation in a portuguese population of dogs with myxomatous mitral valve disease. UK: Birmingham.
- Ettinger, S.J. (2010). Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine*. (7th ed.), (pp. 1196-1202). St. Louis: Saunders Elsevier.
- Fisher, M. R., Forfia, P. R., Chamera, E., Houston-Harris, T., Champion, H. C., Girgis, R. E., Hassoun, P. M. (2009). Accuracy of Doppler Echocardiography in the Hemodynamic Assessment of Pulmonary Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 179(7), 615–621.
- Forfia, P. R., Lee, M., Tunin, R. S., Mahmud, M., Champion, H. C., & Kass, D. A. (2007). Acute Phosphodiesterase 5 Inhibition Mimics Hemodynamic Effects of B-Type Natriuretic Peptide and Potentiates B-Type Natriuretic Peptide Effects in Failing But Not Normal Canine Heart. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(10).

- Fuentes, V. F. (2010a). Echocardiography. In V.L. Fuentes, L.R. Johnson & S. Dennis (Eds), *BSAVA manual of canine and feline cardiorespiratory medicine*. (2th ed.), (pp. 79-97). Dorset, UK: BSAVA.
- Fuentes, L.V. (2010b). Inotropes: inodilatadores. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine*. (7th ed.), (pp. 1202-1207) St. Louis, USA: Saunders Elsevier.
- Fuentes, V.L. (2016). Echocardiography and Doppler ultrasound. In F.W.K. Smith, L.P. Tilley, M.A. Oyama & M.M. Sleeper (Eds.), *Manual of canine and feline cardiology*. (5th ed.), (pp. 77-92). St. Louis: Elsevier.
- Garcia, M. J., Thomas, J. D., & Klein, A. L. (1998). New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *Journal of the American College of Cardiology*, 32(4), 865–875.
- Gaynor, S. L., Maniar, H. S., Bloch, J. B., Steendijk, P., & Moon, M. R. (2005). Right Atrial and Ventricular Adaptation to Chronic Right Ventricular Pressure Overload. *Circulation*, 112(9 suppl), I-212-I-218.
- Gelzer, A. r. m., Kraus, M. s., Rishniw, M., Moïse, N. s., Pariaut, R., Jesty, S. a., & Hemsley, S. a. (2009). Combination Therapy with Digoxin and Diltiazem Controls Ventricular Rate in Chronic Atrial Fibrillation in Dogs Better than Digoxin or Diltiazem Monotherapy: A Randomized Crossover Study in 18 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(3), 499–508.
- Glaus, T. M., Soldati, G., Ehrensperger, F., & Maurer, R. (2004). Clinical and pathological characterisation of primary pulmonary hypertension in a dog. *Veterinary Record*, 154(25), 786–789.
- Glaus, T. M., Tomsa, K., Hässig, M., & Reusch, C. (2004). Echocardiographic changes induced by moderate to marked hypobaric hypoxia in dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 45(3), 233–237.
- Gordon, S.G. (2010). Beta blocking agents. (2010) In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine*. (7th ed.), (pp. 1207-1215) St. Louis, USA: Saunders Elsevier.
- Guazzi, M., & Borlaug, B. A. (2012). Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Circulation*, 126(8), 975–990.
- Guglielmini, C., Civitella, C., Diana, A., Di Tommaso, M., Cipone, M., & Luciani, A. (2010). Serum cardiac troponin I concentration in dogs with precapillary and postcapillary pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 24(1), 145–152.
- Guyton, A. C., & Lindsey, A. W. (1959). Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. *Circulation Research*, 7(4), 649–657.
- Guyton, A.C. & Hall, J.E. (2011a). Nervous Regulation of the Circulation & Rapid Control of Arterial Pressure In A.C. Guyton & J.E. Hall (Eds), *Textbook of medical physiology*. (12th ed.), (pp.378-397). Philadelphia, USA: Saunders Elsevier.
- Guyton, A.C. & Hall, J.E. (2011b). Role of the Kidneys in Long-Term Control of Arterial Pressure. In A.C. Guyton & J.E. Hall (Eds), *Textbook of medical physiology*. (12th ed.), (pp.398-426). Philadelphia, USA: Saunders Elsevier.

- Guyton, A.C. & Hall, J.E. (2011c). Cardiac Failure. In A.C. Guyton & J.E. Hall (Eds), *Textbook of medical physiology*. (12th ed.), (pp.473-491). Philadelphia, USA: Saunders Elsevier.
- Guyton, A.C. & Hall, J.E. (2011d). Pulmonary Circulation, Pulmonary Edema, Pleural Fluid. In A.C. Guyton & J.E. Hall (Eds), *Textbook of medical physiology*. (12th ed.), (pp.891-907). Philadelphia, USA: Saunders Elsevier.
- Hägglström, J., Boswood, A., O'Grady, M., Jöns, O., Smith, S., Swift, S., DiFruscia, R. (2008). Effect of Pimobendan or Benazepril Hydrochloride on Survival Times in Dogs with Congestive Heart Failure Caused by Naturally Occurring Myxomatous Mitral Valve Disease: The QUEST Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(5), 1124–1135.
- Hori, Y., Kondo, C., Matsui, M., Yamagishi, M., Okano, S., Chikazawa, S., Itoh, N. (2014). Effect of the phosphodiesterase type 5 inhibitor tadalafil on pulmonary hemodynamics in a canine model of pulmonary hypertension. *The Veterinary Journal*, 202(2), 334–339.
- Hsiao, S.H., Lin, S.K., Wang, W.C., Yang, S.H., Gin, P.L., & Liu, C.P. (2006). Severe Tricuspid Regurgitation Shows Significant Impact in the Relationship Among Peak Systolic Tricuspid Annular Velocity, Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, and Right Ventricular Ejection Fraction. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 19(7), 902–910.
- Huttin, O., Voilliot, D., Mandry, D., Venner, C., Juillièrè, Y., & Selton-Suty, C. (2016). All you need to know about the tricuspid valve: Tricuspid valve imaging and tricuspid regurgitation analysis. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 109(1), 67–80.
- Johnson, L., Boon, J., & Orton, E. C. (1999). Clinical Characteristics of 53 Dogs with Doppler-Derived Evidence of Pulmonary Hypertension: 1992–1996. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(5), 440–447.
- Johnson, L. (1999). Diagnosis of pulmonary hypertension. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 14(4), 231–236.
- Johnson, L. R. (2010) Management of chronic respiratory disease. In V.L. Fuentes, L.R. Johnson & S. Dennis (Eds), *BSAVA manual of canine and feline cardiorespiratory medicine*. (2th ed.), (pp.160-165). Dorset, UK: BSAVA.
- Johnson, L.R. (2016). Cor pulmonale and pulmonar thromboembolism. In F.W.K. Smith, L.P. Tilley, M.A. Oyama & M.M. Sleeper (Eds.), *Manual of canine and feline cardiology*. (5th ed.), (pp. 181-187). St. Louis: Elsevier.
- Kellihan, H.B. (2010). Pulmonary hypertension and pulmonary thromboembolism. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine*. (7th ed.), (pp. 1138-1141). St. Louis: Saunders elsevier.
- Kellihan, H. B., & Stepien, R. L. (2010). Pulmonary Hypertension in Dogs: Diagnosis and Therapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(4), 623–641.
- Kellihan, H. B., MacKie, B. A., & Stepien, R. L. (2011). NT-proBNP, NT-proANP and cTnl concentrations in dogs with pre-capillary pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Cardiology*, 13(3), 171–182.

- Kellihan, H. B., & Stepien, R. L. (2012). Pulmonary hypertension in canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 149–164.
- Kellihan, H. B., Waller, K. R., Pinkos, A., Steinberg, H., & Bates, M. L. (2015). Acute resolution of pulmonary alveolar infiltrates in 10 dogs with pulmonary hypertension treated with sildenafil citrate: 2005–2014. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17(3), 182–191.
- Kellum, H. B., & Stepien, R. L. (2007). Sildenafil Citrate Therapy in 22 Dogs with Pulmonary Hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(6), 1258–1264.
- Khoury, S. J., Maly, G. T., Suh, D. D., & Walsh, T. E. (2004). A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 17(3), 290–297.
- Kibar, M., Markovic, M., Kolm, U. S., & Thalhammer, J. (2009). Determination of diastolic dysfunction by conventional and Doppler tissue echocardiography in dogs. *Köpeklerde Diyastolik Disfonksiyonun Konvansiyonel ve Doku Doppler Ekokardiyografi Tekniği ile Belirlenmesi.*, 33(6), 501–507.
- Kitabatake, A., Inoue, M., Asao, M., Masuyama, T., Tanouchi, J., Morita, T., ... Abe, H. (1983). Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation*, 68(2), 302–309.
- Kline, D.D., Hasser, E.M. & Heesch, C.M. (2015). Regulation of the Heart. In W.O. Reece (Ed.), *Dukes' physiology of domestic animals*. (13th ed.), (pp.341- 351). New Jersey, USA: John Wiley & Sons.
- Kraus, M. S. (2010). Clinical approach to syncope. In V.L. Fuentes, L.R. Johnson & S. Dennis (Eds), *BSAVA manual of canine and feline cardiorespiratory medicine*. (2th ed.), (pp. 15-19). Dorset, UK: BSAVA.
- Kushwaha, S. P., Zhao, Q.H., Liu, Q.Q., Wu, W.H., Wang, L., Yuan, P., Jing, Z.C. (2016). Shape of the Pulmonary Artery Doppler-Flow Profile Predicts the Hemodynamics of Pulmonary Hypertension Caused by Left-Sided Heart Disease. *Clinical Cardiology*, 39(3), 150–156.
- Wang, Du Ming Zhu, J. k., Xiao Su, Chun Xue Bai, J. k., Ware, L. B., & Matthay, M. A. (2004). Acute Cardiopulmonary Effects of a Dual-Endothelin Receptor Antagonist on Oleic Acid-Induced Pulmonary Arterial Hypertension in Dogs. *Experimental Lung Research*, 30(1), 31–42.
- Lombard, C. W., Jöns, O., & Bussadori, C. M. (2006). Clinical Efficacy of Pimobendan Versus Benazepril for the Treatment of Acquired Atrioventricular Valvular Disease in Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 42(4), 249–261.
- Mancini, D. M. (1995). Pulmonary factors limiting exercise capacity in patients with heart failure. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 37(6), 347–370.
- Masuyama, T., Kodama, K., Kitabatake, A., Sato, H., Nanto, S., & Inoue, M. (1986). Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. *Circulation*, 74(3), 484–492.
- McLaughlin, V. V., Shah, S. J., Souza, R., & Humbert, M. (2015). Management of Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(18), 1976–1997.

- Merveille, A.-C., Bolen, G., Krafft, E., Roels, E., Gomart, S., Etienne, A.-L., Mc Entee, K. (2015). Pulmonary Vein-to-Pulmonary Artery Ratio is an Echocardiographic Index of Congestive Heart Failure in Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(6), 1502–1509.
- Mikawa, S., Miyagawa, Y., Toda, N., Tominaga, Y., & Takemura, N. (2015). Predictive model for the detection of pulmonary hypertension in dogs with myxomatous mitral valve disease. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 77(1), 7–13.
- Min, L.-J., Mogi, M., Li, J.-M., Iwanami, J., Iwai, M., & Horiuchi, M. (2005). Aldosterone and Angiotensin II Synergistically Induce Mitogenic Response in Vascular Smooth Muscle Cells. *Circulation Research*, 97(5), 434–442.
- Moonarmart, W., Boswood, A., Fuentes, V. L., Brodbelt, D., Souttar, K., & Elliott, J. (2010). N-terminal pro B-type natriuretic peptide and left ventricular diameter independently predict mortality in dogs with mitral valve disease. *Journal of Small Animal Practice*, 51(2), 84–96.
- Moraes, D. L., Colucci, W. S., & Givertz, M. M. (2000). Secondary Pulmonary Hypertension in Chronic Heart Failure The Role of the Endothelium in Pathophysiology and Management. *Circulation*, 102(14), 1718–1723.
- Nagueh, S. F., Appleton, C. P., Gillebert, T. C., Marino, P. N., Oh, J. K., Smiseth, O. A., ... Evangelista, A. (2009). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 22(2), 107–133.
- Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., Dokainish, H., Edvardsen, T., Waggoner, A. D. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 29(4), 277–314.
- Nakamura, K., Osuga, T., Morishita, K., Suzuki, S., Morita, T., Yokoyama, N., Takiguchi, M. (2014). Prognostic Value of Left Atrial Function in Dogs with Chronic Mitral Valvular Heart Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(6), 1746–1752.
- Nakamura, K., Morita, T., Osuga, T., Morishita, K., Sasaki, N., Ohta, H., & Takiguchi, M. (2016). Prognostic Value of Right Ventricular Tei Index in Dogs with Myxomatous Mitral Valvular Heart Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(1), 69–75.
- O'Callaghan, D. S., & McNeil, K. (2008). Pulmonary hypertension and left heart disease: emerging concepts and treatment strategies. *International Journal of Clinical Practice*, 62, 29–31.
- Ohad, D. G., Lenchner, I., Bdolah-Abram, T., & Segev, G. (2013). A loud right-apical systolic murmur is associated with the diagnosis of secondary pulmonary arterial hypertension: Retrospective analysis of data from 201 consecutive client-owned dogs (2006–2007). *The Veterinary Journal*, 198(3), 690–695.
- Olsen, L.O., Haggstrom, J. & Petersen, H.D. (2010). Acquired valvular heart disease. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine*. (7th ed.), (pp. 1299-1319). St. Louis: Saunders elsevier.
- Ooi, H., Colucci, W. S., & Givertz, M. M. (2002). Endothelin Mediates Increased Pulmonary Vascular Tone in Patients With Heart Failure Demonstration by Direct Intrapulmonary Infusion of Sitaxsentan. *Circulation*, 106(13), 1618–1621.

- Oyama, M. A., & Sisson, D. D. (2004). Cardiac Troponin-I Concentration in Dogs with Cardiac Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(6), 831–839.
- Oyama, M.A. (2010). Heart failure. In V.L. Fuentes, L.R. Johnson & S. Dennis (Eds), *BSAVA manual of canine and feline cardiorespiratory medicine*. (2th ed.) (pp. 112-120). Dorset, UK: BSAVA.
- Oyama, M.A. (2016). Genetic and biomarker testing of cardiovascular diseases . In F.W.K. Smith, L.P. Tilley, M.A. Oyama & M.M. Sleeper (Eds.), *Manual of canine and feline cardiology*. (5th ed.), (pp. 101-107). St. Louis: Elsevier.
- Paradies, P., Spagnolo, P. P., Amato, M. E., Pulpito, D., & Sasanelli, M. (2014). Doppler echocardiographic evidence of pulmonary hypertension in dogs: a retrospective clinical investigation. *Veterinary Research Communications*, 38(1), 63–71.
- Pariat, R., Saelinger, C., Strickland, K. n., Beaufrère, H., Reynolds, C. a., & Vila, J. (2012). Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) in Dogs: Reference Values and Impact of Pulmonary Hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(5), 1148–1154.
- Peddle, G. D., Singletary, G. E., Reynolds, C. A., Trafny, D. J., Machen, M. C., & Oyama, M. A. (2012). Effect of torsemide and furosemide on clinical, laboratory, radiographic and quality of life variables in dogs with heart failure secondary to mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 253–259.
- Poser, H., & Guglielmini, C. (2016). Pulmonary Hypertension in the Dog. *Acta Veterinaria*, 66(1), 1–25.
- Poteet, B.A. (2016). Radiology of the heart. In F.W.K. Smith, L.P. Tilley, M.A. Oyama & M.M. Sleeper (Eds.), *Manual of canine and feline cardiology*. (5th ed.), (pp. 25-48). St. Louis: Elsevier.
- Prošek, R., Sisson, D. D., Oyama, M. A., Biondo, Ai. W., & Solter, P. F. (2004). Plasma Endothelin-1 Immunoreactivity in Normal Dogs and Dogs with Acquired Heart Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(6), 840–844.
- Pyle, R. L., Abbott, J., & MacLean, H. (2004). Pulmonary hypertension and cardiovascular sequelae in 54 dogs. *Veterinary Medicine -Bonner Springs Then Edwardsville-*, 2(2), 99–109.
- Ray, L., Mathieu, M., Jaspers, P., Hadad, I., Mahmoudabady, M., Pensis, A., McEntee, K. (2008). Early increase in pulmonary vascular reactivity with overexpression of endothelin-1 and vascular endothelial growth factor in canine experimental heart failure. *Experimental Physiology*, 93(3), 434–442.
- Reece, W.O. (2015). Pulmonary Ventilation and Transport of Gases. In W.O. Reece (Ed.), *Dukes' physiology of domestic animals*. (13th ed.), (pp. 222-231). New Jersey, USA: John Wiley & Sons.
- Riedesel, D.H. & Engen, R.L. (2015). The Heart and Vasculature: Gross Structure and Basic Properties. In W.O. Reece (Ed.), *Dukes' physiology of domestic animals*. (13th ed.), (pp.287-303). New Jersey, USA: John Wiley & Sons.
- Rishniw, M., & Erb, H. N. (2000). Prevalence and Characterization of Pulmonary Regurgitation in Normal Adult Dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 2(1), 17–21.

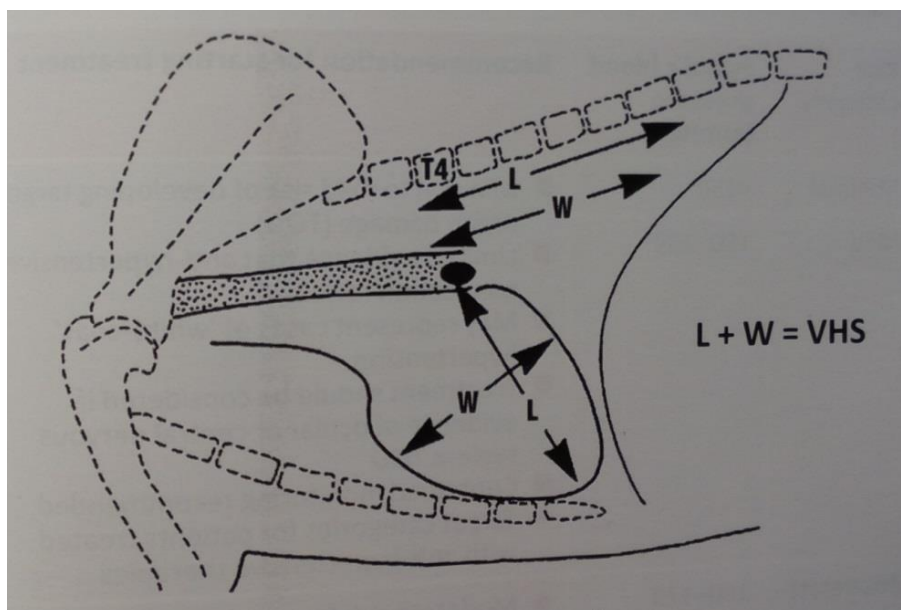
- Robinson, N.E. (2007). Pulmonary blood flow. In J.G.Cunningham & B.G. Klein (Eds.), *Textbook of veterinary physiology*. (4th ed.), (pp. 578-585). St. Louis: Elsevier.
- Rudski, L. G., Lai, W. W., Afilalo, J., Hua, L., Handschumacher, M. D., Chandrasekaran, K., ... Schiller, N. B. (2010). Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 23(7), 685–713.
- Ryan, T., Petrovic, O., Dillon, J. C., Feigenbaum, H., Conley, M. J., & Armstrong, W. F. (1985). An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload. *Journal of the American College of Cardiology*, 5(4), 918–924.
- Schober, K. E., & Baade, H. (2006). Doppler Echocardiographic Prediction of Pulmonary Hypertension in West Highland White Terriers with Chronic Pulmonary Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(4), 912–920.
- Schober, K. e., Hart, T. m., Stern, J. a., Li, X., Samii, V. f., Zekas, L. j., Bonagura, J. d. (2010). Detection of Congestive Heart Failure in Dogs by Doppler Echocardiography. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(6), 1358–1368.
- Schober, K. E., & Chetboul, V. (2015). Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in cats: hemodynamic determinants and pattern recognition. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17, Supplement 1, 102–133.
- Schroeder, N.A. (2010). Diuretics. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine*. (7th ed.), (pp. 1212-1214). St. Louis, USA: Saunders Elsevier.
- Selton-Suty, C., & Juillièrè, Y. (2009). Non-invasive investigations of the right heart: How and why? *Archives of Cardiovascular Diseases*, 102(3), 219–232.
- Serres, F. J., Chetboul, V., Tissier, R., Carlos Sampedrano, C., Gouni, V., Nicolle, A. P., & Pouchelon, J.-L. (2006a). Doppler echocardiography–derived evidence of pulmonary arterial hypertension in dogs with degenerative mitral valve disease: 86 cases (2001–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(11), 1772–1778.
- Serres, F., Nicolle, A. P., Tissier, R., Gouni, V., Pouchelon, J.-L., & Chetboul, V. (2006b). Efficacy of Oral Tadalafil, a New Long-acting Phosphodiesterase-5 Inhibitor, for the Short-term Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in a Dog. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 53(3), 129–133.
- Serres, F., Chetboul, V., Gouni, V., Tissier, R., Sampedrano, C. C., & Pouchelon, J.-L. (2007). Diagnostic Value of Echo-Doppler and Tissue Doppler Imaging in Dogs with Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(6), 1280–1289.
- Serres, F., Pouchelon, J.-L., Poujol, L., Lefebvre, H. P., Trumel, C., Daste, T., Chetboul, 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(2), 103–121.
- Sisson, D. D. (1995). Acute and Short-Term Hemodynamic, Echocardiography, and Clinical Effects of Enalapril Maleate in Dogs With Naturally Acquired Heart Failure: Results of the Invasive Multicenter PROspective Veterinary Evaluation of Enalapril Study: The IMPROVE Study Group. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9(4), 234–242.

- Sisson, D.D. (2010). Pathophysiology of heart failure. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine*. (7th ed.), (pp. 1143-1158). St. Louis: Saunders Elsevier.
- Sleeper, M.M. (2016). Special diagnostic techniques for evaluation of cardiac disease. In F.W.K. Smith, L.P. Tilley, M.A. Oyama & M.M. Sleeper (Eds.), *Manual of canine and feline cardiology*. (5th ed.), (pp. 93-100). St. Louis: Elsevier.
- Soydan, L. C., Kellihan, H. B., Bates, M. L., Stepien, R. L., Consigny, D. W., Bellofiore, A., ... Chesler, N. C. (2015). Accuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in a canine model of pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17(1), 13–24.
- Stephenson, R.B. (2007a). The heart as a pump. In J.G.Cunningham & B.G. Klein (Eds.), *Textbook of veterinary physiology*. (4th ed.), (pp. 226-241). St. Louis: Elsevier.
- Stephenson, R.B. (2007b). The Systemic and pulmonary circulations. In J.G.Cunningham & B.G. Klein (Eds.), *Textbook of veterinary physiology*. (4th ed.), (pp. 242-). St. Louis, USA: Elsevier.
- Stepien, R. L. (2009). Pulmonary arterial hypertension secondary to chronic left-sided cardiac dysfunction in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 50, 34–43.
- Strickland, K.N. (2016). Pathophysiology and therapy of heart failure. In F.W.K. Smith, L.P. Tilley, M.A. Oyama & M.M. Sleeper (Eds.), *Manual of canine and feline cardiology*. (5th ed.), (pp. 287-312). St. Louis: Elsevier.
- Suzuki, R., Matsumoto, H., Teshima, T., & Koyama, H. (2013). Effect of age on myocardial function assessed by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy beagle dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 15(4), 243–252.
- Swann, J. W., Sudunagunta, S., Covey, H. L., English, K., Hendricks, A., & Connolly, D. J. (2014). Evaluation of red cell distribution width in dogs with pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Cardiology*, 16(4), 227–235.
- Swift, S. (2010). Aldosterone inhibitors. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine*. (7th ed.), (pp. 1223-1225) St. Louis, USA: Saunders Elsevier.
- Tai, T., & Huang, H. (2013). Echocardiographic assessment of right heart indices in dogs with elevated pulmonary artery pressure associated with chronic respiratory disorders, heartworm disease, and chronic degenerative mitral valvular disease. *VETERINARNI MEDICINA*, 58(12), 613–620.
- Takimoto, E., Champion, H. C., Manxiang Li, Belardi, D., Shuxun Ren, Rodriguez, E. R., Kass, D. A. (2005). Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nature Medicine*, 11(2), 214–222.
- Taylor, R. R., Covell, J. W., Sonnenblick, E. H., & Ross, J. (1967). Dependence of ventricular distensibility on filling of the opposite ventricle. *American Journal of Physiology -- Legacy Content*, 213(3), 711–718.
- Tidholm, A., Höglund, K., Häggström, J., & Ljungvall, I. (2015). Diagnostic Value of Selected Echocardiographic Variables to Identify Pulmonary Hypertension in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(6),

- Toyoshima, Y., Kanemoto, I., Arai, S., & Toyoshima, H. (2007). A Case of Long-Term Sildenafil Therapy in a Young Dog with Pulmonary Hypertension. *Journal of Veterinary Medical Science*, 69(10), 1073–1075.
- Uehara, Y. (1993). An Attempt to Estimate the Pulmonary Artery Pressure in Dogs by Means of Pulsed Doppler Echocardiography. *Journal of Veterinary Medical Science*, 55(2), 307–312.
- Visser, L. C., Scansen, B. A., Schober, K. E., & Bonagura, J. D. (2015). Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in conscious healthy dogs: Repeatability and reference intervals. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17(2), 83–96.
- Visser, L. c., Im, M. k., Johnson, L. r., & Stern, J. a. (2016). Diagnostic Value of Right Pulmonary Artery Distensibility Index in Dogs with Pulmonary Hypertension: Comparison with Doppler Echocardiographic Estimates of Pulmonary Arterial Pressure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(2), 543–552.
- Voelkel, N. F., Gomez-Arroyo, J., Abbate, A., Bogaard, H. J., & Nicolls, M. R. (2012). Pathobiology of pulmonary arterial hypertension and right ventricular failure. *The European Respiratory Journal*, 40(6), 1555–1565.
- Wharton, J., Strange, J. W., Møller, G. M. O., Growcott, E. J., Ren, X., Franklyn, A. P., Wilkins, M. R. (2005). Antiproliferative Effects of Phosphodiesterase Type 5 Inhibition in Human Pulmonary Artery Cells. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 172(1), 105–113.
- Yee, C. (2010). Syncope. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine*. (7th ed.), (pp. 275-277). St. Louis, USA: Saunders Elsevier.
- Yock, P. G., & Popp, R. L. (1984). Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*, 70(4), 657–662.
- Yuill, C. D., & O'Grady, M. R. (1991). Doppler-derived velocity of blood flow across the cardiac valves in the normal dog. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 55(2), 185–192.

Anexos

Anexo 1 – Demonstração da técnica para obtenção do índice cardíaco vertebral em radiografias laterais (adaptado de Dennis, Kirberger; Wrigley e Barr, 2001).



Legenda: L: comprimento da silhueta cardíaca; T4: quarta vértebra torácica; VHS: índice cardíaco vertebral; W: largura da silhueta cardíaca.

Anexo 2 – Recomendações terapêuticas do painel de especialistas ACVIM de acordo com a sua classificação da doença mixomatosa da válvula mitral (adaptado de Atkins et al., 2009).

Recomendações terapêuticas de acordo com o painel de especialistas ACVIM		
Classe	Consensual*	Sem consenso
A	Sem tratamento nem alteração da dieta.	
B₁	Sem tratamento nem alteração da dieta; Reavaliação em 12 meses.	
B₂		IECAs (+++); β-bloqueadores (---); Tratamento dietético (+++).
C_A	Furosemida; Pimobendan; Oxigenioterapia; Abdominocentese e toracocentese se necessário; Sedação.	IECAs (+++); Nitroglicerina (pomada 2%) (---).
C_C	Furosemida; IECAs; Pimobendan; Tratamento dietético.	Espironolactona (+++); Se fibrilação atrial persistente: Digoxina (+++) ou Diltiazem (+-); Continuar β-bloqueadores (+++); Supressores da tosse (+-); Broncodilatadores (+-).
D_A	Furosemida; Pimobendan; Abdominocentese e toracocentese se necessário; Ventilação respiratória assistida se necessário; Vasodilatadores arteriais (nitroprussiato de sódio, hidralazina, amlodipina).	IECAs (+++); Nitroglicerina (pomada 2%) (---); Pimobendan (dose maior- <i>off-label</i>) (+-); Infusão contínua de nitroprussiato de sódio ou dobutamina; Sildenafil (---); Broncodilatadores (---).
D_C	Furosemida; Espironolactona se não tiver sido já utilizada; Hidroclorotiazida; IECAs; Pimobendan; Não iniciar β-bloqueadores nesta fase, só continuar se necessário; Tratamento dietético.	Hidroclorotiazida (+++); Não descontinuar β-bloqueadores (+++); Se fibrilhação atrial persistente: Digoxina (+++); Pimobendan (dose maior- <i>off-label</i>) (+-); Sildenafil (+/-); Se ritmo sinusal: Digoxina (---); Supressores de tosse (---); Broncodilatadores (---).

Legenda: ACVIM: *American College of Veterinary Internal Medicine*; * todos os membros do painel de especialistas de ACVIM estão de acordo; +++: recomendado pela maioria do painel de especialistas de ACVIM; +-: recomendado apenas por alguns membros do painel de especialistas de ACVIM; ---: recomendado pela minoria do painel de especialistas de ACVIM.

Anexo 3 – Resultados do grupo controle.

Nº	Raça	Idade (anos)	Sexo	Peso (Kg)	FC (bpm)	Rácio AE:Ao	Perfil AP	Onda E (m/s)	Onda A (m/s)	Rácio E:A
1	SRD	12	F	100	25	1,20	tipo I	0,60	0,40	1,50
2	<i>Yorkshire Terrier</i>	12	F	130	1,1	1,04	tipo I	0,42	0,36	1,17
3	SRD	8	F	120	18	1,00	tipo I	0,51	0,20	2,55
4	SRD	7	M	85	29,8	1,10	tipo I	0,38	0,28	1,36
5	<i>West Highland White Terrier</i>	12	F	90	5,0	1,30	tipo I	0,44	0,38	1,16
6	SRD	4	M	120	35	1,20	tipo I	0,47	0,28	1,68
7	<i>Labrador Retriever</i>	7	M	90	30	1,30	tipo I	0,61	0,39	1,56
8	<i>Labrador Retriever</i>	11	M	170	30	1,10	tipo I	0,39	0,24	1,63
9	<i>Labrador Retriever</i>	8	F	100	36,8	1,30	tipo I	0,56	0,42	1,33
10	<i>Irish WolfHound</i>	4	F	90	54	1,14	tipo I	0,57	0,36	1,58
11	<i>Labrador Retriever</i>	13	M	130	48	1,00	tipo I	0,55	0,38	1,44
12	<i>Labrador Retriever</i>	8	F	120	25	1,30	tipo I	0,75	0,50	1,50
13	SRD	10	F	140	6	1,20	tipo I	0,51	0,36	1,40
14	<i>Labrador Retriever</i>	8	M	140	35	1,20	tipo I	0,71	0,49	1,40
15	<i>Pug</i>	12	M	170	8	1,00	tipo I	0,68	0,35	1,90

Legenda: AE: atrio esquerdo; Ao: aorta; AP: artéria pulmonar; F: fêmea; FC: frequência cardíaca; M: macho; SRD: sem raça definida.

Anexo 4 – Resultados do grupo de canídeos com doença mixomatosa da válvula mitral.

Nº	Raça	ACVIM	Idade (anos)	Sexo	Peso (kg)	FC (bpm)	SC	Medicação	Rácio AE:Ao	VD	Perfil AP	Onda E (m/s)	Onda A (m/s)	Rácio E:A	RT (m/s)	IP (m/s)	Raio-X
1	Poodle	C _c	9	F	4,1	140	sopro II tosse	benazepril	1,55	normal	tipo I	0,60	0,39	1,54			
2	Bichon maltês	B ₂	12	F	5,4	142	sopro III,	benazepril	1,56	normal	tipo I	0,68	0,5	1,36			
3	Yorkshire Terrier	B ₁	11	F	5,3	130	sopro II,		1,19	normal	tipo I	0,60	0,51	1,18			
4	Poodle	B ₂	18	M	5,4	120	sopro II		1,56	normal	tipo I	0,50	0,32	1,56			
5	SRD	B ₂	12	M	9,3	140	sopro V	benazepril, espirolactona	1,50	normal	tipo I	0,81	0,52	1,56			
6	Poodle	B ₂	15	F	4,00	115		benazepril	1,00	normal	tipo I	0,60	0,39	1,54			
7	SRD	B ₁	11	F	7	126	sopro V		1,40	normal	tipo I	0,53	0,33	1,61			
8	SRD	B ₂	12	M	7	150	sopro I		1,40	normal	tipo I	0,75	0,55	1,36			
9	SRD	B ₁	10	F	7	150	sopro		1,00	normal	tipo I	0,64	0,37	1,73			
10	SRD	B ₁	9	M	5,9	100	sopro		1,30	normal	tipo I	1,00	0,66	1,52			
11	SRD	B ₂	8	F	4	140	sopro		1,40	normal	tipo I	0,55	0,3	1,80			
12	SRD	B ₁	14	F	8	120	sopro IV		1,10	normal	tipo I	0,70	0,37	1,90	1,40		
13	SRD	B ₁	10	F	7	130	sopro		1,20	normal	tipo I	0,79	0,45	1,80			
14	SRD	B ₁	12	M	10	140	sopro II		1,10	normal	tipo I	0,48	0,33	1,50			
15	SRD	B ₂	12	M	6	150	sopro IV	benazepril	1,40	normal	tipo I	0,60	0,34	1,76			
16	SRD	B ₁	13	F	15	150	sopro	enalapril	1,10	normal	tipo I	0,64	0,34	1,88			
17	SRD	B ₁	11	M	5	100	sopro III		1,10	normal	tipo I	0,51	0,28	1,80			

Legenda: ACVIM: *American College of Veterinary Internal Medicine*; AE: átrio esquerdo; Ao: aorta; AP: artéria pulmonar; bpm: batimentos por minuto; F: fêmea; FC: frequência cardíaca; IP: Insuficiência artéria pulmonar; M: macho; m/s: metro por segundo; RT: regurgitação tricúspide; SC: sinais clínicos; SRD: sem raça definida; VD: ventrículo direito.

Anexo 4 (continuação)

Nº	Raça	ACVIM	Idade (anos)	Sexo	Peso (kg)	FC (bpm)	SC	Medicação	Rácio AE:Ao	VD	Perfil AP	Onda E (m/s)	Onda A (m/s)	Rácio E:A	RT (m/s)	IP (m/s)	Raio-X
18	SRD	C _c	14	M	7	160	sopro IV tosse	pimobendan, furosemida, enalapril, diltiazem	2,40	dilatado	tipo I	0,51	0,26	1,96	1,80		
19	Cocker	B ₂	17	M	13	100			1,50	normal	tipo I	0,53	0,23	2,30			
20	Teckel	C _c	10	M	7	120	Sopro IV tosse	pimobendan, furosemida, enalapril	2,60	normal	tipo I	0,68	0,44	1,54	1,2		
21	SRD	B ₁	15	F	15	100			1,20		tipo I	0,48	0,28	1,70			
22	SRD	C _c	12	M	6	150	sopro IV	enalapril	1,60	normal	tipo I	0,56	0,27	2,00			
23	SRD	B ₂	9	F	6,7	110	sopro III		1,80	normal	tipo I	0,34	0,19	1,79			
24	SRD	B ₁	8	M	9	140	sopro III	enalapril	1,20	normal	tipo I	0,50	0,28	1,78			
25	SRD	B ₁	13	F	15	100	sopro IV	enalapril e espironolactona	1,40	normal	tipo II	0,43	0,23	1,86	1,50		Pulmão normal
26	<i>Poodle</i>	B ₁	13	F	3,4	100	sopro II,	pimobendan, IECAs	1,20	normal	tipo II	0,65	0,35	1,85	1,20		Pulmão normal
27	SRD	C _c	13	M	9	150	sopro IV tosse	benazepril, pimobendan, furosemida, espironolactona	2,10	normal	tipo II	1,00	0,56	1,80	2,30		Pulmão normal
28	SRD	C _a	14	F	5	100	sopro VI dispneia	pimobendan, espironolactona, benazepril, furosemida	2,20	normal	tipo II	0,59	0,34	1,74	1,40		Edema pulmão
29*	<i>Poodle</i>	C _c	15	M	5	140	ascite		1,40	dilatado	tipo II	0,79	0,58	1,40	3,10		
30*	SRD	C _c	13	F	14	200	ascite		2,80	dilatado	tipo II	1,32	0,59	2,24	2,80		
31*	SRD	C _c	13	F	5	150	ascite	benazepril	2,00	dilatado	tipo II	0,55	0,19	2,89	3,00	1,3	

Legenda: ACVIM: *American College of Veterinary Internal Medicine*; AE: átrio esquerdo; Ao: aorta; AP: artéria pulmonar; bpm: batimentos por minuto; F: fêmea; FC: frequência cardíaca; IP: Insuficiência artéria pulmonar; M: macho; m/s: metro por segundo; RT: regurgitação tricúspide; SC: sinais clínicos; SRD: sem raça definida; VD: ventrículo direito, * canídeos com hipertensão pulmonar.