

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia



Trabalho de Conclusão (TC) de Residência
Programa de Residência Multiprofissional em Saúde
Área de Atuação: Medicina Veterinária

Priscilla Silva Farias
Residente Nível II em Clínica Médica de Pequenos Animais
Orientador (a): Profa. Dra. Márcia de Oliveira Sampaio Gomes

São Paulo – SP,
2019



Trabalho de Conclusão (TC)

Programa de Residência Multiprofissional em Saúde – MEC

Ministério da Educação

“Avaliação ecocardiográfica do efeito da amlodipina no tratamento da insuficiência cardíaca em cães com doença mixomatosa valvar mitral”

Residente: Priscilla Silva Farias

Orientadora: Profa. Dra. Márcia de Oliveira Sampaio Gomes

São Paulo – SP,

2019

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: FARIAS, Priscilla Silva

Título: Avaliação ecocardiográfica do efeito da amlodipina no tratamento da insuficiência cardíaca em cães com doença mixomatosa valvar mitral

Monografia apresentada ao Programa de Residência Multiprofissional em Área da Saúde em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais – Opção Clínica Médica – do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Ao meu pai, pois sou fruto do teu amor e suor.

A minha mãe (*in memoriam*) por representar tanto amor, tanta força, sabedoria e humanidade. Você é minha estrela!

Aos meus animais, aos pacientes e suas famílias: vocês enchem meu coração com essa troca de energia. Muito obrigada!

RESUMO

A doença mixomatosa da valva mitral (DMVM) é a afecção mais frequentemente diagnosticada na prática da cardiologia veterinária de pequenos animais. Muito tem-se pesquisado sobre o tratamento da insuficiência cardíaca secundária a DMVM, no entanto o besilato de amlodipino ainda não apresenta evidência científica que comprove sua indicação. O presente trabalho teve como objetivo a avaliação do uso do besilato de amlodipino nos índices ecocardiográficos de cães com DMVM estágio C. Foi realizado um estudo clínico randomizado duplo-cego placebo-controle, utilizando-se 34 cães, tratados com terapia convencional, a saber: furosemida, espironolactona, enalapril e pimobendan, sendo então randomizados em dois grupos, um recebendo besilato de amlodipino e outro, placebo. Resultados: Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação aos parâmetros ecocardiográficos avaliados entre o grupo amlodipino e placebo. Conclusões: No presente estudo não foi observado benefício em relação aos parâmetros ecocardiográficos de função diastólica e preditivos de ICC. É necessário realizar mais estudos, com um maior n amostral e por um período maior de acompanhamento para concluir se não existe benefício mesmo ou se apenas outros parâmetros são alterados.

Palavras-chave: DMVM, cães, edema pulmonar, cardiologia, besilato de amlodipino.

ABSTRACT

The mitral valve myxomatous disease is the most often heart acquired condition diagnosed in small animal practice. The treatment of this disease and of heart failure have been the target of many research groups, however the amlodipine's besylate still has no scientific proof of its indication for treating heart failure in dogs. The present work aimed to evaluate the effect of amlodipine on echocardiographic parameters of diastolic function in dogs with stage C of mitral valve disease. It was designed a randomized clinical trial double-blinded, placebo-controlled, using 34 dogs treated with conventional therapy plus amlodipine or placebo. Results: No statistic difference was seen between groups regarding the echocardiographic parameters evaluated. Conclusions: The present study failed to prove any benefit of using amlodipine in dogs on stage C of DMVM regarding the echocardiographic parameters used to evaluate the diastolic function. It is necessary to conduct more studies, at least with a higher sample of individuals, to be able to conclude or suggest more accurate information regarding the benefit of using amlodipine in patients of this disease' stage.

Keywords: MMVD, dogs, pulmonary edema, cardiology, amlodipine besylate.

Lista de Abreviaturas e siglas

ACVIM: *American College of Veterinary Internal Medicine*

AE: átrio esquerdo

DMVM: Doença mixomatosa da valva mitral

DT: tempo de desaceleração

ICC: Insuficiência cardíaca congestiva

iECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

TDI: *Tissue doppler imaging*

TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico

US: Ultrassonografia

VE: ventrículo esquerdo

VD: ventrículo direito.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	10
2.1. Doença Mixomatosa da Valva Mitral em Cães: Prevalência e Características patológicas.....	10
2.2. Definição de Doença Cardíaca e da Insuficiência Cardíaca.	12
2.2.1. Classificação da Doença Mixomatosa Valvar	12
2.3. O ciclo cardíaco e a avaliação hemodinâmica: as funções diastólica e sistólica.....	13
2.4. Avaliação Ecocardiográfica da Função Diastólica.....	15
2.5. Edema Pulmonar Cardiogênico.....	17
2.6. Tratamento da DMVM	20
3. Materiais e Métodos.....	27
3.1. Animais	27
3.2. Grupos experimentais.....	28
3.3. Delineamento do Estudo	28
3.4. Avaliação ecocardiográfica	29
3.5. Análise Estatística.....	30
4. Resultados	30
5. Discussão	32
6. Conclusões	35
7. Referências Bibliográficas.....	35

1. INTRODUÇÃO

A doença mixomatosa da valva mitral (DMVM) é a cardiopatia adquirida mais comum em cães (CHETBOUL; TISSIER, 2012), atingindo uma prevalência de 14 a 40% dependendo da raça estudada, porcentagem que atinge maiores valores em pacientes geriátricos, sendo que até 85% dos cães podem demonstrar lesões a necrópsia com ou acima de 13 anos de idade (BUCHANAN, 2004). Cães de raças de pequeno porte são mais comumente afetados, embora raças de grande porte também possam ser acometidas pela doença (ATKINS et al., 2009).

Sua etiologia não está completamente elucidada, embora o caráter hereditário dessa cardiopatia já tenha sido relatado em várias raças caninas, a exemplo de espécimes das raças Dachshund (OLSEN et al., 1999) e Cavalier King Charles Spaniel, demonstrando que, trata-se de uma doença com base hereditária (LARSSON, 2019).

Em relação a etiopatogenia, a degeneração mixomatosa se refere a deposição de proteoglicanas e glicosaminoglicanas na matrix extracelular (MEC) dos folhetos valvares, ocorrendo também a fragmentação da elastina e alteração da disposição das fibras de colágeno, causando aspecto desordenado e enfraquecendo o tecido valvar (ORTON et al., 2012). Com a progressão da degeneração, ocorre enfraquecimento das cordoalhas tendíneas e desorganização dos folhetos, os quais levam ao espessamento dos folhetos, chegando a formar lesões nodulares inicialmente nas extremidades. O resultado deste processo é a coaptação prejudicada das válvulas, ocasionando regurgitação mitral (FOX et al., 2012)

Já sobre o tratamento da doença, nas últimas décadas muitos trabalhos se dedicaram ao manejo terapêutico da doença em cães. Dessa forma, em 2009 o ACVIM elaborou um *guideline* para a classificação e tratamento da DMVM nos diferentes estágios da doença, o qual foi revisado e publicado em 2019. Entretanto, algumas possibilidades terapêuticas ainda não possuem

comprovação de benefício nos pacientes tratados e, portanto, não há consenso quanto à recomendação ou contra-indicação de uso.

Em relação aos pacientes em estágio C compensados (que podem ser tratados em casa), há consenso quanto ao uso de furosemida ou torasemida via oral, iECA e pimobendan, espironolactona (KEENE et al., 2019), enquanto não há evidência sobre o uso de digoxina, diltiazem, antitussígenos e broncodilatadores.

Sendo assim, o presente trabalho teve como objetivo avaliar índices ecocardiográficos de ICC de cães em estágio C da DMVM tratados com terapia convencional acrescido de amlodipino (grupo tratado) ou placebo (grupo controle).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Doença Mixomatosa da Valva Mitral em Cães: Prevalência e Características patológicas.

A doença mixomatosa da valva mitral (DMVM) também conhecida como endocardiose e valvulite nodular é uma afecção notoriamente relacionada aos cães (ATKINS et al., 2009), sendo considerada a cardiopatia adquirida mais frequente em cães idosos de raças de pequeno porte, afetando cerca de 75 a 80% desta população (BUCHANAN, 2004). Em relação ao gênero é aproximadamente 1,5 vezes mais comum em machos em comparação às fêmeas (ATKINS et al., 2009).

A prevalência é maior em raças de pequeno porte, isto é, cães com menos de 20kg (ATKINS et al., 2009), nos quais a doença geralmente evolui de maneira insidiosa, com a presença de sopro sistólico em foco mitral por um longo período sem que haja manifestações clínicas. Apesar de ser mais prevalente em raças de menor porte, esta doença também ocorre em cães de raças grandes, incluindo cães com cardiomiopatia

dilatada, onde a DMVM pode se desenvolver concomitantemente (FOX et al., 2012). Nestes indivíduos, nota-se que ocorre uma progressão mais rápida da doença para quadros de insuficiência cardíaca congestiva (BORGARELLI, 2004) e, desta maneira, apresentam um prognóstico mais reservado.

A etiologia da DMVM não está completamente elucidada e é caracterizada pela degeneração crônica e progressiva da valva acometida, levando a insuficiência na coaptação de suas cúspides e consequentemente permitindo a regurgitação de sangue do ventrículo para o átrio durante a sístole ventricular (MENCIOTTI; BORGARELLI, 2017). A degeneração acomete mais frequentemente o lado esquerdo do coração, onde é possível identificar ao ecocardiograma alterações estruturais na valva mitral, que está insuficiente em diferentes graus (ATKINS et al., 2009). Porém estima-se que, em aproximadamente 30% dos casos também haja acometimento da valva tricúspide (ATKINS et al., 2009).

A patogenia desta afecção está centrada na degeneração dos folhetos valvares devido à deposição de proteoglicanos e glicosaminoglicanos na matriz extracelular, além da fragmentação da elastina e desorganização do colágeno do tecido valvar (ORTON et al., 2012). O termo DMVM deriva, portanto, da caracterização histológica da lesão, já que há o surgimento de lesões denominadas mixoides que alteram a estrutura de quatro camadas da valva, aumentando a espessura da camada esponjosa e causando a degeneração da camada fibrosa (RICHARDS et al., 2012).

Estudos recentes indicam que a gênese do processo degenerativo se relaciona ao controle de vias de sinalização que regulam genes essenciais para a homeostase da composição da matriz extracelular (ORTON et al., 2012). Acredita-se que certas vias de sinalização são dependentes de fatores mecânicos e químicos, e ativadas pelo estímulo mecânico à valva e aparato valvar.

2.2. Definição de Doença Cardíaca e da Insuficiência Cardíaca.

O termo “doença cardíaca” é usado como sinônimo de patologia cardíaca, neste caso a degeneração mixomatosa que ocorre na(s) valva(s) atrioventricular (es) (KEENE et al., 2019). A doença cardíaca pode estar presente em diferentes fases e dependendo de sua natureza, progressão, idade e condição geral do paciente pode ou não levar a evolução para insuficiência cardíaca congestiva (ATKINS et al., 2009). Achados *post-mortem* mostraram que cerca de 58% dos cães acima dos 9 anos de idade apresentaram doença degenerativa valvular avançada, e quando alterações discretas foram incluídas, a prevalência post-mortem subiu para 90%. A proporção exata de cães que progride para a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) ainda não é precisamente conhecida (PETRUS; GIMENES; MANTOVANI, 2019).

Já o termo “insuficiência cardíaca” se refere as manifestações clínicas desenvolvidas devido a disfunção cardíaca (KEENE et al., 2019). No caso da DMVM, a regurgitação mitral eleva as pressões de enchimento, isto é, sobrecarga de volume das câmaras esquerdas (PETRUS; GIMENES; MANTOVANI, 2019), causando déficits na função de relaxamento, entre outras alterações com a progressão da doença. A disfunção pode se manifestar com o acúmulo de líquidos no parênquima pulmonar ou cavidades, devido ao aumento progressivo das pressões venosas (KEENE et al., 2019).

2.2.1. Classificação da Doença Mixomatosa Valvar

Segundo o Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária (ACVIM) a DMVM é classificada em quatro estágios (KEENE et al., 2019):

- Estágio A: refere-se a pacientes com predisposição genética/racial, mas que no momento da avaliação não apresentam nenhuma alteração estrutural cardíaca.

- Estágio B: identifica cães com alteração estrutural; nestes é possível auscultar sopro sistólico em borda esternal esquerda (foco mitral) e algumas alterações patológicas são vistas na valva mitral. Pacientes deste grupo não apresentam sinais clínicos secundários a insuficiência cardíaca. Este estágio é subdividido em duas classes: B1 e B2, de acordo com a necessidade ou não de tratamento medicamentoso.
- Estágio C: Denota pacientes com sinais de insuficiência cardíaca congestiva atuais ou prévios. Podemos ter pacientes neste estágio que requerem cuidados intensivos-hospitalares, enquanto outros estão compensados das manifestações de insuficiência cardíaca e são tratados em casa, diariamente.
- Estágio D: Denota os pacientes em estágio final da doença que já apresentam manifestações clínicas refratárias a terapia convencional. São animais que podem estar compensados e sendo tratados em casa ou podem requerer cuidados hospitalares, se descompensados, assim como no estágio C.

2.3. O ciclo cardíaco e a avaliação hemodinâmica: as funções diastólica e sistólica.

O ciclo cardíaco é compreendido por duas fases: a sístole e a diástole, caracterizadas respectivamente como contração e relaxamento das quatro câmaras cardíacas, alterando as pressões dentro destas bem como resultando nos movimentos característicos das valvas (RIEDESEL; KNIGHT, 2006). O ciclo repete-se a cada batimento e inclui a sístole (contração isovolumétrica, fase de ejeção), diástole (relaxamento e enchimento isovolumétricos) até nova sístole (RIEDESEL; KNIGHT, 2006). Os ciclos dos ventrículos irão diferir apenas em suas pressões máximas, sendo a pressão do ventrículo direito (VD) muito inferior à do ventrículo esquerdo (VE) (RIEDESEL; KNIGHT, 2006).

Dinamicamente, o período diastólico corresponde 2 vezes o período sistólico e pode ser dividido nas seguintes fases: a) protodiástole, que compreende o início do relaxamento ventricular e a pressão nos ventrículos

continuam a cair abaixo das pressões nas artérias aorta e pulmonar; ocorre um breve fluxo retrógrado e há o fechamento das valvas semilunares (RIEDESEL; KNIGHT, 2006). b) relaxamento isovolumétrico, que compreende o período em que ocorre diminuição significativa das pressões ventriculares sem que haja alteração de volume (RIEDESEL; KNIGHT, 2006). c) fase rápida de enchimento ventricular (representada pela onda E no ecocardiograma) se inicia quando há a abertura das valvas AV, com aumento do volume ventricular; d) diástase, quando há o enchimento lento ventricular e e) contração atrial contribuindo com cerca de 20% do volume ventricular (GUYTON; HALL, 2011).

Estima-se que 80% do preenchimento do VE ocorra na fase de enchimento rápido (onda E), fazendo com que haja rápido aumento da pressão intraventricular sem que haja aumento do volume dentro das câmaras ventriculares (GUYTON; HALL, 2011). Em termos fisiológicos a fase de enchimento rápido representa uma complexa interação entre o fenômeno de sucção ventricular (*elastic recoil*) decorrente de relaxamento ativo e as propriedades viscoelásticas passivas do miocárdio, isto é, a complacência ventricular (BOON, 2011). Durante o período de equilíbrio pressórico atrioventricular, ocorre movimento passivo de sangue do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo, sendo essa fase denominada de diástase (BOON, 2011).

Em termos fisiológicos a fase de enchimento rápido representa uma complexa interação entre o fenômeno de sucção ventricular (*elastic recoil*) decorrente de relaxamento ativo e as propriedades viscoelásticas passivas do miocárdio, isto é, a complacência ventricular (BOON, 2011). Após o equilíbrio pressórico entre o átrio e ventrículo esquerdos, o átrio irá agir como uma bomba, contribuindo com aproximadamente 20% do enchimento ventricular, iniciando-se a fase de contração atrial ou enchimento ventricular lento ou tardio (ecocardiograficamente chamado de onda A), havendo fechamento das valvas AV (RIEDESEL; KNIGHT, 2006).

É importante mencionar que a perfusão do músculo cardíaco que flui pelas artérias coronárias ocorre no período diastólico, visto que durante a sístole o fluxo nas artérias coronárias intramiocárdicas e na microcirculação

é impedido pelas altas forças compressivas extravasculares exercidas pelo miocárdio adjacente (BUSS, 2006). O fluxo sanguíneo é proveniente das artérias coronárias direita e esquerda, que se originam da aorta a partir do seio de Valsalva ou seio aórtico, sendo que as artérias coronárias maiores são frequentemente denominadas artérias de condutância, que cursam ao longo da superfície epicárdica e enviam ramos que penetram no miocárdio para suprir todas as camadas e regiões do coração (BUSS, 2006).

A sístole, por definição, é o período onde ocorre a contração do músculo cardíaco e abordando as fases da sístole ventricular, temos a contração isovolumétrica - no início da contração, a pressão no lúmen ventricular é quase igual à dos átrios e as valvas flutuam quase em aposição (RIEDESEL; KNIGHT, 2006).

Assim que a pressão ventricular excede a dos átrios, as valvas AV se fecham e o músculo inicia a contração com aumento rápido da pressão intraventricular sem que haja alteração do volume; quando a pressão excede as pressões nas artérias aorta e pulmonar, as valvas semilunares se abrem e o sangue é acelerado em direção as mesmas (RIEDESEL; KNIGHT, 2006).

A ejeção máxima: período que compreende o momento da abertura das valvas semilunares até a elevação máxima da curva de pressão arterial – cerca de 75% do sangue ejetado flui por este período (RIEDESEL; KNIGHT, 2006). Por fim temos a fase de ejeção reduzida, que ocorre após o pico máximo da curva de pressão ser atingido; o escoamento de sangue começa a exceder a taxa de ejeção e causa a redução da pressão (RIEDESEL; KNIGHT, 2006).

2.4. Avaliação Ecocardiográfica da Função Diastólica

A função diastólica está relacionada a capacidade do coração em receber e acomodar o sangue proveniente dos átrios (SOUZA et al., 2019) e isto envolve a capacidade de relaxamento do músculo cardíaco,

complacência ventricular, pressão atrial esquerda, função sistólica do AE, frequência cardíaca e ritmo cardíaco (TILLEY et al., 2011).

A avaliação ecocardiográfica da função diastólica de pacientes com DMVM em ICC é de suma importância, pois traz informações úteis sobre a hemodinâmica do paciente, progressão da doença, sobre a pressão de enchimento ventricular por meio da avaliação do fluxo transvalvar mitral (SOUSA et al., 2019) sendo possível extrair alguns parâmetros preditores de congestão e propensão a descompensação (IC aguda) tais como o TRIV, velocidades das ondas E e A, relação E/E', relação E/TRIV (SCHOBER et al., 2010) entre outros.

Para a avaliação do fluxo transmitral, o ecocardiografista pode obter o corte apical 4 câmaras ou 2 câmaras; deve-se manter o cursor do doppler na modalidade pulsado alinhado com o fluxo da via de entrada do VE logo abaixo da valva mitral, sendo possível obter a velocidade da onda E, o tempo de desaceleração da onda E e a velocidade da onda A (SOUSA et al., 2019). Para a obtenção do TRIV, faz-se o corte apical 5 câmaras e o cursor do doppler pulsado é alinhado com os fluxos aórtico e mitral (SOUSA et al., 2019). Além disso é possível utilizar o doppler tecidual para avaliação da velocidade anular da valva mitral, por estes cortes ecocardiográficos; todas as informações extraídas pela avaliação do fluxo transvalvar mitral permitem, juntas, acessar a função diastólica (SOUSA et al., 2019).

As velocidades dos fluxos transmitral, incluindo as ondas E e A, indicam a função diastólica miocárdica e refletem as pressões de enchimento ventricular (CHETBOUL; TISSIER, 2012), e muito embora alguns fatores como a idade do paciente, a frequência cardíaca, a pré-carga, o relaxamento miocárdico, complacência ventricular, e o volume possam influenciar as velocidades dos fluxos transmitral (SCHOBER et al., 2008), alguns estudos demonstraram elevação nos valores das velocidades com a progressão da doença em cães (PATEL et al., 2000; SCHOBER et al., 2010).

Estágios iniciais de disfunção diastólica frequentemente levam a um padrão de fluxo transmitral de relaxamento retardado (SCHOBER et al.,

2010), e com o avanço da doença, a pressão de enchimento ventricular se eleva de tal modo que sobrepõe a influência dominante no enchimento ventricular, levando ao padrão pseudo-normal (SOUSA et al., 2019). O estágio final da disfunção diastólica é caracterizado por um padrão restritivo de enchimento, o que indica alta pressão de enchimento nas câmaras esquerdas e possível ICC (SCHOBER et al., 2010).

O TRIV corresponde ao início da diástole quando o ventrículo relaxa sem alterar sua conformação (SOUSA et al., 2019). Em cães em ICC, o TRIV tende a estar diminuído, visto que a sobrecarga de volume atrial eleva a pressão desta câmara promovendo aumento da velocidade do fluxo sanguíneo no início da diástole e abertura precoce da valva mitral, portanto diminuindo o tempo de relaxamento isovolumétrico (PETRUS et al., 2018). Com a progressão da doença, há piora da função diastólica podendo deteriorar-se ao ponto de evoluir para o padrão de enchimento restritivo do VE, considerado específico para disfunção diastólica avançada, alta pressão de enchimento e ICC (SCHOBER et al., 2010).

Geralmente, uma velocidade de onda E excedendo 1,5m/s fortemente sugere uma sobrecarga de volume, o que causa aumento marcante da pressão no AE e alta pressão de enchimento do VE (DONGHYUN et al., 2018), o que por sua vez reflete uma regurgitação mitral importante com grande impacto hemodinâmico (DONGHYUN et al., 2018).

Como o aumento da pressão no átrio esquerdo é uma característica encontrada em pacientes com ICC esquerda, independente da causa de base, e como clinicamente não é possível mensurá-la, os parâmetros ecocardiográficos acima mencionados e explicados permitem uma estimativa da presença ou não de congestão e elevação da pressão no AE (SCHOBER et al., 2010), com risco de edema pulmonar cardiogênico.

2.5. Edema Pulmonar Cardiogênico

O edema pulmonar por definição é o acúmulo de líquido no interstício ou leito alveolar do parênquima pulmonar decorrente do aumento da pressão hidrostática nos capilares pulmonares, da diminuição da pressão oncótica, alterações na drenagem linfática e mudanças na permeabilidade vascular (GONÇALVES; GOLDFEDER, 2019). É uma emergência médica de alta morbidade e motivo frequente de internação de pequenos animais em unidades de terapia intensiva. Uma das principais causas é a DMVM.

O paciente pode se apresentar com taquipneia, dispneia expiratória ou mista, tosse, cianose, posição ortopnéica e, ocasionalmente, síncope. São pacientes hipoxêmicos, ou seja, com baixa saturação arterial de O₂, e que podem descompensar a qualquer momento e apresentam alto risco de óbito (GONÇALVES; GOLDFEDER, 2019).

No que diz respeito a fisiopatologia do edema pulmonar cardiogênico no paciente canino, o que ocorre é a incapacidade do coração em acomodar sangue, isto é, devido a excessiva sobrecarga de volume há consequente aumento da pressão hidrostática (pós-capilar) nas veias e nos capilares pulmonares, culminando então no acúmulo de líquido no parênquima pulmonar (DIANA et al., 2009). Estes pacientes podem também apresentar deficiência em ejetar sangue, havendo diminuição do débito cardíaco (DC) e piora da isquemia (GONÇALVES; GOLDFEDER, 2019).

A pressão venosa sofre aumento durante a progressão da degeneração e consequente insuficiência mitral. Isso ocorre porque com a piora da fração regurgitante e ativação crônica dos mecanismos compensatórios, o paciente entra em estado de congestão como consequência da sobrecarga de volume. A sobrecarga de volume por sua vez acarreta aumento da pressão nas câmaras esquerdas, a enfatizar a pressão em AE, que quando muito elevada dificulta a entrada de sangue vindo das veias pulmonares para o AE (ETTINGER e FELDMAN, 2016).

O aumento da pressão em AE leva ao aumento da pressão hidrostática em vênulas e capilares pulmonares, que se sobrepõem ao aumento da resistência vascular nas mesmas e surgimento do edema (GONÇALVES; GOLDFEDER, 2019).

O diagnóstico desta condição é baseado na história clínica, achados de exame físico como taquipneia, crepitação bilateral focal ou difusa com predileção para lobos caudodorsais, e auscultação de sopro holossistólico em foco mitral de alta intensidade (GONÇALVES; GOLDFEDER, 2019). Em pacientes descompensados, a avaliação pulmonar através da ultrassonografia (US) torácica é de grande valia para o clínico na sala de emergência (LISCIANDRO, 2013).

Por meio da ultrassonografia torácica é possível extrair informações importantes na abordagem inicial do paciente dispneico, visto que o exame pode ser realizado com mínima contenção, com o paciente em decúbito esternal, trazendo menor risco de piora da condição clínica uma vez que são pacientes frequentemente muito instáveis para realização de radiografia torácica (LISCIANDRO, 2013). Tais informações ajudam a diferenciar a dispneia causada por doença respiratória vs. cardíaca, bem como discriminar, em caso de doença respiratória, se é do trato superior ou inferior (LISCIANDRO, 2013).

A US torácica avalia a presença de artefatos chamados de “linhas A”, os quais são causadas pela presença de ar dentro dos alvéolos num pulmão hígido ou artefatos denominados “linhas B”, que são linhas verticais com aspecto de “cauda de cometa”, ocasionadas pela presença de líquido no interstício (GONÇALVES; GOLDFEDER, 2019). Estes últimos puderam ser comparados as linhas “Kerley” visualizadas na radiografia devido ao espessamento dos septos interalveolares, sendo mostrado por Lichtenstein et al. (1997) como correspondentes.

As linhas B são consideradas sentinelas para a evolução do edema pulmonar, representando aumento do líquido no parênquima pulmonar (“*wet lung*”) como previamente citado, e estas geralmente precedem o acúmulo de líquido no espaço alveolar e a consolidação pulmonar, que é mais grave (LISCIANDRO, 2013).

Além disso, as linhas B foram encontradas em pacientes com edema pulmonar intersticial antes do início de sinais radiográficos ou manifestações clínicas mais evidentes (AGRICOLA et al., 2005). Com estas

informações o clínico ou intensivista consegue tomar decisões terapêuticas mais assertivas mais rapidamente, havendo maior chance de sucesso da terapia.

2.6. Tratamento da DMVM

Por seu caráter crônico e progressivo, o manejo terapêutico dessa doença tem sido amplamente estudado nas últimas décadas, sobretudo por meio de diversos estudos clínicos baseados no emergente conceito de Medicina Veterinária Baseada em Evidências. Assim sendo, em 2009 o ACVIM elaborou um *guideline* para a classificação e tratamento da DMVM, o qual foi revisado e publicada nova versão em 2019. No entanto, algumas possibilidades terapêuticas ainda não possuem comprovação de benefício nos pacientes tratados e, portanto, não há consenso quanto à recomendação ou contraindicação de uso.

Não há recomendação de tratamento de cães nos estágios A e B1, enquanto a classe B2 é alvo de muita discussão quanto à melhor conduta a ser instituída. Existem argumentos contra e a favor da terapia medicamentosa de cães nessa classe, sendo as drogas potencialmente benéficas citadas por Atkins e Häggström (2012) os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA), os inodilatadores (ACVIM 2016), os antagonistas de receptores beta-adrenérgicos e os bloqueadores de receptor mineralocorticoide.

No que concerne ao nível de evidência científica maior, há dois grandes estudos clínicos prospectivos, duplos-cego e com grupo controle que investigaram a eficácia da terapia medicamentosa com IECA em cães em estágio B da DMVM, sendo estes o *Scandinavian Veterinary Enalapril Prevention Trial (SVEP)* e o *Veterinary Enalapril Trial to Prove Delay in Onset of Failure (VETPROOF)*.

Ambos os estudos possuem desenhos similares, sendo o desfecho primário o tempo até o primeiro edema pulmonar cardiogênico.

No entanto, estes estudos demonstraram resultados diferentes, sendo constatado no SVEP que não houve diferença entre o grupo tratado e o grupo placebo no tempo até o diagnóstico de insuficiência cardíaca e nem tampouco na análise de sobrevida.

Já o estudo VETPROOF constatou ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos no tocante ao tempo até o primeiro edema, mas numa subanálise demonstrou benefício do grupo tratado na mortalidade por todas as causas e no número de cães sem insuficiência cardíaca nos dias 500 e 1500.

Os resultados discordantes podem ser relacionados ao fato de que o estudo SVEP incluiu apenas cães da raça Cavalier King Charles Spaniel sendo a população heterogênea quanto ao estágio da doença (com e sem evidência radiográfica de cardiomegalia). Além disso, a dose utilizada no estudo SVEP foi mais baixa do que aquela aplicada no estudo VETPROOF (0,37 e 0,46 mg/kg a cada 24 horas, respectivamente).

No que diz respeito à classe C, há consenso quanto à utilização de oxigenioterapia, sedação, pimobendan, nitroprussiato de sódio em infusão contínua e furosemida, no que diz respeito aos pacientes da Classe C1, que requerem tratamento hospitalar intensivo. Não há concordância quanto à utilização ou não de emplastro de nitroglicerina e iECA nesses pacientes. Cita-se o possível uso de dobutamina e de hidralazina, mas não há consenso quanto à sua recomendação (KEENE et al., 2019).

Já no estágio C2, no qual os pacientes em insuficiência cardíaca podem ser tratados em casa, há consenso quanto ao uso de furosemida ou torasemida via oral, iECA, pimobendan e espironolactona (KEENE et al., 2019), enquanto não há concordância quanto à administração de digoxina, beta-bloqueadores, diltiazem, antitussígenos e broncodilatadores.

Já a classe D, representada por pacientes refratários à terapia convencional, quando manejados em ambiente hospitalar podem ser tratados de maneira similar aos animais classificados no estágio C1, com a

diferença de que nessa fase, o uso de hidralazina e/ou amlodipino é indicado, com consenso entre os autores.

Em relação à Classe D2, constituída por pacientes refratários tratados em casa, indica-se o uso de furosemida, com aumento na frequência de administração ou com a substituição de uma das doses diárias por aplicação subcutânea, além de pimobendan e iECA. Em relação ao amlodipino, não há recomendação de administração ou contraindicação, devido à falta de evidência científica para a utilização desse fármaco.

Existem poucos trabalhos que testaram a eficácia do uso do besilato de amlodipino em cães com DMVM, em qualquer um dos estágios da doença. O nível de evidência científica para sua utilização nesse contexto é baixo, pois um dos únicos estudos disponíveis na literatura foi feito de maneira não-cega e não-randomizada (PROSEK; SISSON et al., 2004), apesar de ter demonstrado resultados promissores.

O princípio teórico da utilização do amlodipino no paciente com valvopatia de mitral é a redução da pós-carga, de modo a diminuir a fração regurgitante e, portanto, a sobrecarga de volume tanto do átrio esquerdo quanto do ventrículo esquerdo. Tal redução pode diminuir, em teoria, a possibilidade de fibrilação atrial, devido à desaceleração da dilatação atrial esquerda, e o estímulo da tosse, em função da diminuição da compressão do brônquio principal esquerdo (ATKINS; HÄGGSTRÖM, 2012).

Por sua ação vasodilatadora, o besilato de amlodipino aumenta reflexamente a frequência cardíaca e possui, também, efeito inotrópico positivo, de modo a aumentar o débito cardíaco (BURGES et al., 1989), outro aspecto que justifica sua utilização em pacientes com insuficiência cardíaca. Sua utilização é recomendada em pacientes refratários à terapia convencional da DMVM, mas não há estudos avaliando sua aplicabilidade em pacientes no estágio C da doença.

Um estudo conduzido por Oyama e colaboradores (2003) observou que cães com DMVM tratados com amlodipino apresentam redução de cerca de 10% da pressão sistólica, diminuição de 21% do volume regurgitante mitral e redução de 15% da fração regurgitante mitral. Esses cães também apresentaram diminuição significativa do diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, quando comparado com os valores desses parâmetros antes do início do tratamento.

Suzuki et al. (2012) observaram diminuição da pressão atrial esquerda e da razão entre a área de máxima regurgitação do jato e área atrial esquerda após o tratamento de cães com insuficiência mitral cirurgicamente induzida, utilizando 0,2 mg/kg de amlodipino a cada 12 horas.

A principal restrição à utilização do amlodipino em pacientes com DMVM é a possível ativação do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) nos mesmos, devido à alteração do fluxo sanguíneo renal secundária à vasodilatação e queda da pressão arterial sistêmica (PAS) ocasionadas pelo fármaco (ATKINS et al., 2007). Sabe-se que a ativação crônica do SRAA é prejudicial aos cães valvopatas, por determinar retenção de sódio, vasoconstrição, estímulo simpático e aumento do volume plasmático, além de fibrose miocárdica, podendo agravar o processo de insuficiência cardíaca (ATKINS et al., 2009).

Atkins et al. (2007) demonstraram que o tratamento com amlodipino, no limite de dose superior, em cães adultos normais ocasiona ativação do SRAA, evidenciado pelo aumento da excreção de aldosterona urinária em até três vezes. Porém, o uso de iECA como o enalapril, em associação com a amlodipina, bloqueia o SRAA e normaliza o nível de aldosterona.

Devido a isso, Atkins et al. (2007) sugerem que a administração de amlodipina a pacientes hipertensos ou com insuficiência cardíaca seja acompanhada por iECA, bloqueadores de receptores de aldosterona

(espironolactona), bloqueadores de receptores de angiotensina ou por alguma combinação desses fármacos.

Dessa forma, faltam evidências científicas que comprovem que o uso do amlodipino favorece ou prejudica o desfecho de cães com DMVM, em qualquer estágio da doença. Hipotetiza-se que a ativação do SRAA possa ocorrer nesses pacientes, mas também se aventa a possibilidade de que a redução da pós-carga possa trazer benefícios clínicos evidentes, desacelerando a progressão da doença.

2.7. Uso de Bloqueadores do Canal de Cálcio em Medicina Veterinária/ Propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas do Amlodipino

O amlodipino é uma dihidropiridina de segunda geração que pertence à família dos bloqueadores de canais de cálcio utilizado em medicina desde 1960 e em medicina veterinária desde 1980 (HAYES, 2018). Os bloqueadores dos canais de cálcio têm sido comumente utilizados para o tratamento da hipertensão arterial e doenças cardíacas como cardiomiopatias e, em medicina humana, para angina, no tratamento da ICC e arritmias (HAYES, 2018). Em medicina veterinária sua principal aplicação é no controle da hipertensão arterial sistêmica, sobretudo em felinos (SNYDER; SADEK; JONES, 2001).

O mecanismo de ação dos bloqueadores dos canais de cálcio, em geral, é baseado na diminuição do influxo de cálcio intracelular, determinando a inibição da atividade do nó sinoatrial e da condução atrioventricular, além da redução do inotropismo cardíaco e da contratilidade dos vasos. O amlodipino, no entanto, tem ação maior sobre os vasos e menor sobre os miócitos, de modo que alguns a classificam como “vaso-seletiva” (TISSIER et al., 2005).

No pH fisiológico (7,4), o grupo amina é ionizado dando a sua molécula uma carga positiva. Essa carga é responsável pelas propriedades únicas do amlodipino, que a difere dos outros bloqueadores de canais de

cálcio, mesmo aqueles pertencentes a sua própria classe (KWAN et al., 1995). Estudos mostram que o amlodipino se liga e dissocia dos receptores de forma mais lenta do que a nifedipina (YAMADA et al., 1994; KWAN et al., 1995). Isso confere ao amlodipino um início de ação mais lento e um efeito de longa-duração em comparação com as outras drogas da classe das dihidropiridinas (COOKE; SNYDER, 1998).

Em cães, os parâmetros farmacocinéticos do amlodipino são conhecidos por meio de estudos conduzidos na década de 80 (STOPHER et al., 1988). A dose do amlodipino para cães varia de 0,2 mg/kg/dia (SNYDER; COOKE, 2005) a 1,0 mg/kg/dia (BROWN, 1997) por via oral. Sabe-se que a meia-vida plasmática desse fármaco é de 30 horas e que o tempo até a obtenção da concentração plasmática máxima é de 6 horas, sendo que há também um efeito cumulativo, de modo que um platô plasmático é atingido após uma a duas semanas de uso (TISSIER et al., 2005).

A biodisponibilidade do fármaco, quando administrado aos cães por via oral, é de 88%. A metabolização do amlodipino é realizada principalmente no fígado, por reações de fase I, e os metabólitos resultantes não são ativos (TISSIER et al., 2005). Sua eliminação é feita por meio da urina e das fezes (NELSON; COUTO, 2009).

No que diz respeito à farmacodinâmica do amlodipino, sua ação baseia-se no bloqueio seletivo de canais de cálcio do tipo L, o que promove relaxamento da musculatura lisa vascular (BURGES; MOISEY, 1994; YAMADA et al., 1994), sendo que a sua ação é mais significativa nas artérias e pouco importante nas células excitáveis do tecido miocárdico, exercendo assim, efeitos mínimos sobre a contratilidade miocárdica (BURGES; MOISEY, 1994; NORDLANDER et al., 1995).

Outros mecanismos pelos quais ele causa vasodilatação é através ativação da enzima óxido nítrico sintase (ZHANG; HINTZE et al., 1998) e pela redução dos níveis de endotelina, um peptídeo que possui potente efeito vasoconstritor (KRAMER et al., 1992). Em suínos com ICC, o

amlodipino reduz 40% o nível plasmático de endotelina, em comparação com animais não tratados (KROMBACH et al., 1999).

Além do efeito vasodilatador, os bloqueadores de canais de cálcio foram capazes de reduzir a fibrose miocárdica em ratos hipertensos (SUSIC et al., 1999), previnem a fibrose renal (EPSTEIN, 1998) e diminuiu a deposição de colágeno na matriz extracelular “*in vitro*” em cultura de fibroblastos de pacientes humanos (ROTH et al., 1996). O amlodipino também pode provocar vasodilatação coronariana e, em ratos, comprovou efeito em desacelerar a hipertrofia e o remodelamento vascular (SHARIFI et al., 1998).

Em relação aos parâmetros ecocardiográficos, suínos tratados com amlodipino tiveram uma redução no diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo e aumento da fração de encurtamento, quando comparados com o grupo não tratado (KROMBACH et al., 1999; McELMURRAY et al., 2001). Além disso, o volume sistólico ejetado pelo ventrículo esquerdo foi 50% maior e o débito cardíaco 30% maior nos porcos tratados com amlodipina em comparação com os animais não tratados (KROMBACH et al., 1999).

A infusão intravenosa de altas doses de amlodipina em ratos reduz a pressão arterial sistêmica em 12 mmHg e não altera o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular. Entretanto, aumenta o fluxo urinário e a excreção renal de sódio, demonstrando assim que além do seu efeito vasodilatador, ela também pode causar diurese e natriurese (JOHNS, 1988).

Packer e colaboradores (1996), em um estudo clínico com pacientes humanos com insuficiência cardíaca, observaram que o grupo tratado com amlodipina apresentou uma redução de 16% no risco de morte e 9% no risco de desenvolver eventos cardiocirculatórios primários (edema pulmonar, infarto do miocárdio e taquiarritmias ventriculares) em comparação ao grupo placebo. Quando esses mesmos pacientes foram subdivididos em um grupo que apresentava insuficiência cardíaca secundária a causas isquêmicas e outro grupo secundária a causas não-

isquêmicas (cardiomiopatia dilatada primária), o grupo de causas não-isquêmicas apresentou redução de 46% no risco de morte e 31% no risco de desenvolver eventos cardiocirculatórios primários, em comparação ao grupo placebo.

Em geral, tanto no que tange à utilização desse fármaco em animais com insuficiência cardíaca, quanto em animais hipertensos, faltam estudos clínicos que comprovem seus benefícios, sendo o nível de evidência científica para sua aplicação baixo e, por vezes, baseado na experiência pessoal do profissional.

Considerando-se todos os efeitos da amlodipina e seus possíveis benefícios no tratamento da DVDCM, a pergunta deste estudo é: cães com DVDCM em estágio C tratados com besilato de amlodipino apresentam redução da pós-carga e da sobrecarga de volume de câmaras cardíacas esquerdas, promovendo melhora nos índices ecocardiográficos preditores de congestão?

3. Materiais e Métodos

3.1. Animais

Foram estudados 34 cães com diagnóstico de DMVM em estágio C, de acordo com a classificação do ACVIM 2009, sendo incluídos cães de pequeno porte, machos e fêmeas de raças variadas, com idade superior a cinco anos.

Os animais foram triados pelo Serviço de Cardiologia do HOVET-FMVZ-USP, sendo facultada a participação no projeto aos tutores dos cães. Os tutores que aceitaram a participação de seus animais no presente estudo assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, elaborado pelos pesquisadores responsáveis e aprovado previamente pela Comissão de Ética e Uso de Animais (CEUA) da FMVZ-USP, número xxxxxxxx.

Além da seleção dos animais de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão citados nas seções subsequentes, foi feita uma seleção subjetiva de proprietários que se mostraram de fato comprometidos com o presente estudo, explicitando-se os objetivos do ensaio clínico em questão e a potencial agregação de conhecimento no que tange o tratamento da DMVM em cães.

3.2. Grupos experimentais

Os cães elegíveis a participar do estudo foram randomizados em 2 grupos com 17 cães em cada, sendo que um dos grupos recebeu placebo e o outro recebeu amlodipina. Os cães do grupo tratado receberam besilato de amlodipina nas doses de: 1,0 mg para cães de 3,0 a 3,9 kg, 1,5 mg para cães de 4,0 a 5,9 kg, 2,2 mg para cães de 6,0 a 8,5 kg e 3,2 mg para cães de 8,6 a 12,0 kg, sendo que cada cão recebeu em média 0,3 mg/kg SID de besilato de amlodipina. Os cães do grupo placebo receberam uma cápsula por dia de placebo, idêntica as cápsulas do grupo tratado. Todos os cães (do grupo placebo e do grupo amlodipina), no momento de inclusão no estudo, receberam tratamento com terapia convencional, a saber: furosemida 2 mg/kg BID, enalapril 0,5 mg/kg BID, espironolactona 2 mg/kg SID e pimobendana 0,25 mg/kg BID. O reajuste das doses dos medicamentos da terapia convencional foi permitido de acordo com a necessidade de cada paciente.

3.3. Delineamento do Estudo

O estudo foi do tipo prospectivo, duplo-cego e randomizado. Os animais passaram por período de 30 dias de adaptação à medicação recomendada, de modo que o tratamento pregresso com medicações diversas não representasse um viés de avaliação do estudo. Após tal período, os cães foram randomizados para um dos dois grupos experimentais, iniciando-se a terapia com amlodipino ou placebo e após

sete a 10 dias, foram reavaliados com o objetivo de identificar possível aparecimento de efeitos colaterais ao tratamento. Os cães que apresentaram hipotensão ou azotemia com manifestações clínicas de crise urêmica nesta primeira avaliação, foram excluídos do estudo. Os cães foram acompanhados por um período de cinco meses e passaram por avaliação clínica e ecocardiográfica 30 dias após a randomização e depois a cada dois meses.

3.4. Avaliação ecocardiográfica

Os exames ecocardiográficos foram realizados por dois médicos veterinários treinados, que não tiveram acesso aos dados da ficha clínica do paciente e não sabiam se o cão estava recebendo o besilato de amlodipino ou placebo. Para realização do ecocardiograma transtorácico, os animais foram posicionados em decúbito lateral, contidos sem sedação ou anestesia, conforme recomendações da American Society of Echocardiography, com modificações sugeridas por Chetboul (2002) e Boon (2011), utilizando o equipamento GE® modelo Vivid-i, nos modos bidimensional, M, Doppler (pulsado, contínuo e colorido) e Doppler tecidual com registro simultâneo do ECG.

Foi avaliada a função diastólica do VE com base nos padrões do fluxo transmitral, nos modos Doppler pulsado e tecidual, utilizando-se as relações E/A e E/E', TRIV e relação E/TRIV, parâmetros avaliados no corte apical quatro câmaras na janela paraesternal esquerda (SCHOBER et al., 2010). A mensuração dos diâmetros internos do VE, diastólico (DIVED) e sistólico (DIVEs), foi feita pelo modo M, no corte transversal ao nível dos músculos papilares, na janela paraesternal direita.

A fração de ejeção (Fej) e fração de encurtamento (Fenc) foram calculadas pelo método geométrico utilizando a fórmula de Teichholz. Ainda nesta janela, ao nível da base cardíaca, foi mensurado as dimensões do AE e da aorta (Ao), sendo calculada a relação AE/Ao (HANSSON et al., 2002).

3.5. Análise Estatística

Inicialmente, foram realizadas estatísticas descritivas com frequências simples das variáveis idade, sexo e raça. Foram determinadas média e desvio padrão das variáveis quantitativas (medicações e variáveis do ecocardiograma) de acordo com o grupo e o tempo avaliado. Em seguida, as variáveis foram testadas para a distribuição normal com o teste Shapiro-Wilk e optou-se pela abordagem paramétrica dos dados.

Para avaliação da diferença entre tempos e grupos ao mesmo tempo, utilizou-se a ANOVA dois fatores com Tukey como post-hoc. Para avaliação das diferenças entre grupos em cada tempo em separado, utilizou-se o teste T de Student. Para melhor visualização dos resultados, produziu-se gráficos do tipo boxplot diferenciando-se entre grupos e tempos para todas as variáveis.

4. Resultados

Neste estudo foram acompanhados pelo período de 5 meses, 34 cães de variadas raças com doença mixomatosa da valva mitral estágio C (ACVIM) divididos em 2 grupos: grupo tratado com terapia convencional e amlodipino, e grupo tratado com terapia convencional e placebo, atendidos no HOVET-USP no período de março de 2016 a novembro de 2018 no serviço de cardiologia de pequenos animais da Universidade de São Paulo.

Em relação a idade dos animais, a maior parte deles se encontrava na faixa etária de 9 – 16 anos, sendo que 60,6% dos animais eram do grupo 12 anos ou mais, como pode ser visualizado no gráfico abaixo.

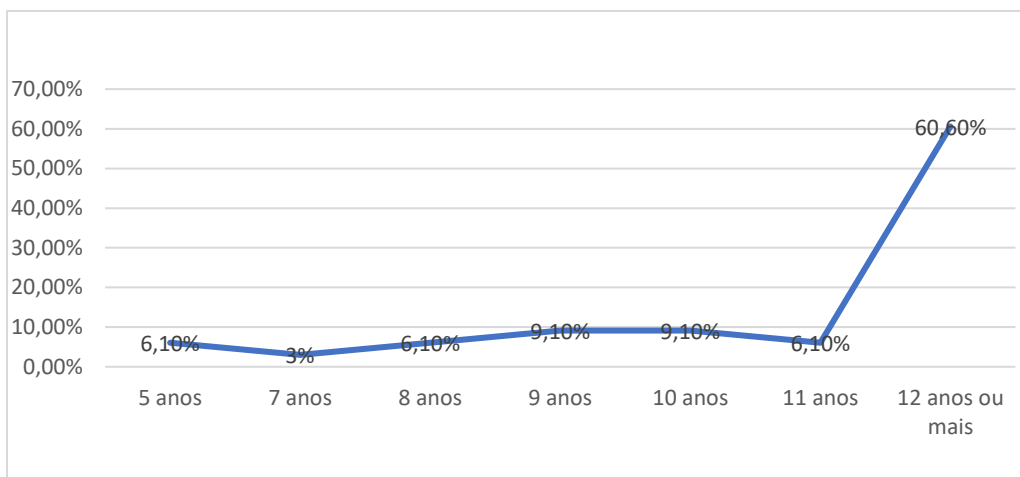


Gráfico 1. Porcentagem dos animais estudados em relação ao parâmetro idade.

Já em relação ao sexo, 55,9% dos animais que participaram do estudo eram fêmeas e 44,1% eram machos. Aproximadamente 35,3% dos cães estudados eram cães sem raça definida (SRD), seguido da raça Poodle (17,6%), Dachshund, Yorkshire terrier e Pinscher (11,8%), Shih-tzu (5,9%), Maltês (2,9%) e Chihuahua (2,9%).

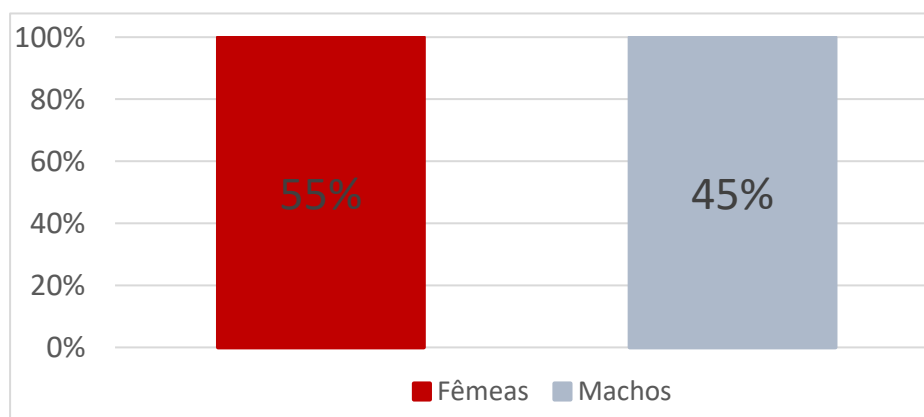


Gráfico 2. Porcentagem dos animais estudados em relação ao parâmetro sexo.

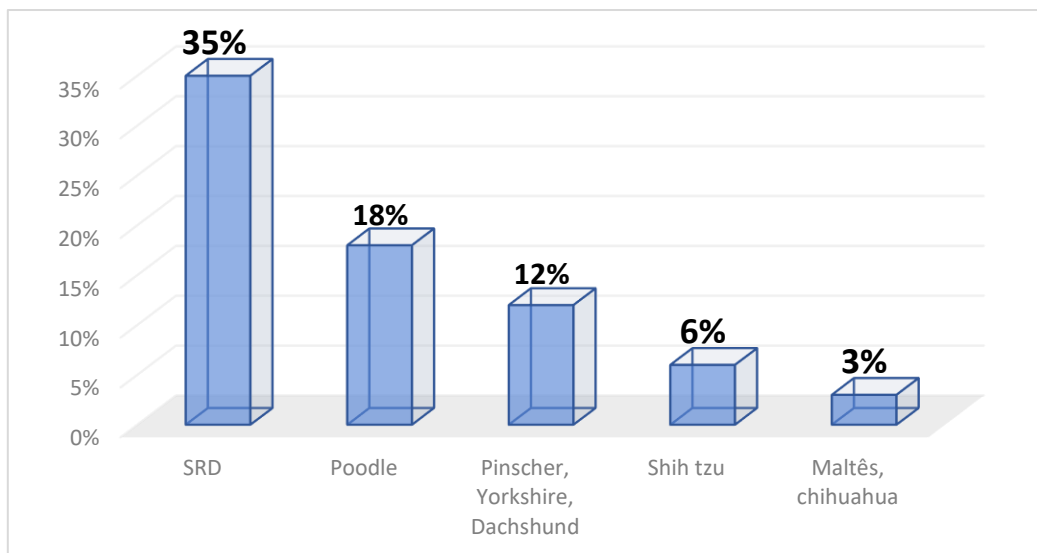


Gráfico 3. Porcentagem dos animais estudados em relação ao parâmetro raça.

Não houve diferença estatística entre os grupos, em cada tempo avaliado, com relação a avaliação das variáveis do ecocardiograma nos animais estudados (Tabela 1).

Tabela 1. P-valor da avaliação das diferenças das variáveis do ecocardiograma entre grupos em cada tempo avaliado.

Variáveis	T0	T5
Relação AE/Ao	0,823	0,563
DIVE diástole normalizado	0,289	0,257
DIVE sístole normalizado	0,165	0,249
Fração de encurtamento (Teicholz)	0,209	0,296
Fração de Ejeção (Teicholz)	0,197	0,185
Velocidade Onda E	0,709	0,749
Relação E/ E'	0,184	0,980
Relação E/ A	0,992	0,412
Relação E/TRIV	0,077	0,385

AE: átrio esquerdo; Ao: aorta; DIVE: diâmetro interno do ventrículo esquerdo; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico.

5. Discussão

. No presente estudo, a porcentagem de cães com 12 anos ou mais foi de 60,6%, corroborando com os achados de outros autores como Atkins et al.

(2009), Borgarelli; Haggstrom (2017) entre outros na literatura veterinária. Neste trabalho 55,9% dos animais eram fêmeas diferentemente do que é relatado por Atkins et al (2009) em que a doença é aproximadamente 1,5 vezes mais comum em machos que em fêmeas.

Dos pacientes que apresentam a doença, aproximadamente 30% destes animais apresentam progressão para insuficiência cardíaca congestiva e eventualmente vem a óbito em consequência da doença (BORGARELLI; HAGGSTROM, 2010). O aumento das pressões de enchimento é uma característica presente na insuficiência cardíaca independente da causa de base (SCHOBER et al., 2010). A regurgitação crônica de mitral causa mudanças hemodinâmicas que levam a sobrecarga de volume atrial esquerda e consequente aumento de sua pressão (MENCIOTTI; BORGARELLI, 2017).

Assim como neste trabalho, estudos realizados por Schober et al. em 2008 e 2010, com pacientes em insuficiência cardíaca induzida por marcapasso e cães com DMVM ou cardiomiopatia dilatada, demonstraram que a relação E:TRIV, a determinação da classe diastólica funcional com uma combinação da avaliação destas variáveis e frequência respiratória no repouso puderam predizer com mais acurácia a presença ou não de ICC nos pacientes estudados.

Neste estudo, a avaliação da função diastólica foi acessada por meio da análise dos fluxos transmitral (onda E e A'; relação E/A, diâmetro interno do VE na diástole normalizado (DIVE_{dn}), relação E/TRIV, relação E/E'), em tempos pré-determinados: tempo 0 (T0) e tempo 5 meses (T5). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos diferentes tempos avaliados.

Estes achados são similares aos encontrados por Suzuki et al. (2012) onde não houve diferenças significativas nos parâmetros ecocardiográficos de cães em ICC induzida experimentalmente tratados com amlodipino. Neste mesmo estudo, os autores perceberam diferença entre os valores basais do grupo tratado e os valores após a administração do amlodipino em relação a razão da área do jato regurgitante pela área do AE (AJR/AAE), a qual foi significativamente menor após 7 dias do uso da medicação. Além da AJR/AAE,

os pacientes tratados com amlodipino apresentaram aumento significativo do volume sistólico e débito cardíaco.

Um outro trabalho reportou a avaliação de parâmetros ecocardiográficos após a administração de amlodipino em felinos hipertensos, no qual os autores Snyder et al. (2002) não observaram alterações estatisticamente significativas após o uso da medicação.

Em contrapartida, estudos mais antigos em suínos como modelo animal de ICC publicados por Krombach et al. (1999) e Mcelmurray et al. (2001) descrevem que os animais tratados com amlodipino tiveram uma redução no diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo e aumento da fração de encurtamento, quando comparados com o grupo não tratado. Além disso, houve aumento de 50% do volume sistólico ejetado pelo VE e débito cardíaco 30% maior nos suínos tratados com amlodipina em comparação aos animais não tratados (KROMBACH et al., 1999).

Em teoria, pelo fato do amlodipino ser um fármaco arteriodilatador utilizado para reduzir a resistência vascular sistêmica, a diminuição da pós-carga facilita o trabalho do coração em pacientes com ICC, reduzindo a fração regurgitante e aumentando o débito cardíaco. De fato, foi visto que em cães com regurgitação de mitral, o amlodipino foi capaz de reduzir as pressões arteriais sistólica e média, aumentou o débito cardíaco e reduziu, portanto, o volume de sangue regurgitado relativamente pela valva mitral (SUZUKI et al., 2012). No entanto, o presente estudo não realizou métodos diretos para realizar a estimativa da pressão atrial esquerda ou avaliação da área regurgitante.

Em virtude de as variáveis ecocardiográficas utilizadas para a avaliação da função diastólica (ondas E e A, TRIV, relação E/TRIV, E/E') sofrerem importante influência de fatores como frequência cardíaca, pré-carga, complacência ventricular e contratilidade miocárdica (TILLEY et al., 2011), não se pode indiretamente inferir se o amlodipino foi capaz de reduzir a fração de RM e a pressão em AE baseando-se nestas medidas ecocardiográficas, pois tais variáveis não são moduladas apenas pelas pressões nas câmaras cardíacas.

Além disso, o estudo contou com um baixo número amostral, de apenas 17 animais em cada grupo experimental, número que certamente não consegue representar de fato a população-alvo do estudo. Pode-se dizer também que ambos os grupos são heterogêneos em relação a vários quesitos como diferentes raças, início da doença e sua progressão.

6. Conclusões

Não foi possível concluir se introduzir o besilato de amlodipino traz benefícios aos pacientes, melhora dos sinais clínicos e retardo da progressão da doença no presente estudo. A ideia de introduzir o amlodipino tem como objetivo reduzir a pós-carga e, por conseguinte, diminuir a fração regurgitante e assim contribuir indiretamente para a diminuição da pressão no AE parece promissora, mas no presente trabalho não houve diferença entre os dois tratamentos. É necessário realizar mais estudos e com um número amostral maior para tirar conclusões mais bem fundamentadas.

7. Referências Bibliográficas

AGRICOLA, E.; BOVE, T.; OPPIZZI, M.; MARINO, G.; ZANGRILLO, A.; MARGONATO, A.; PICANO, E. "Ultrasound comet-tail images": a marker of pulmonary edema: a comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. *Chest*, v. 125, n. 5, p. 1690-1695, 2005.

ATKINS, C.; BONAGURA, J.; ETTINGER, S.; FOX, P.; GORDON, S.; HAGGSTROM, J.; HAMLIN, R.; KEENE, B.; LUIS-FUENTES, V.; STEPIEN, R. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular disease. *Journal of veterinary internal medicine*, v. 23, p. 1142-1150, 2009.

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

ATKINS, C. E.; KEENE, B. W.; BROWN, W. A.; COATS, J. R.; CRAWFORD, M. A.; DEFRADESCO, T. C.; ... & MEURS, K. M. (2007). Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231(7): 1061-1069, 2007.

ATKINS C. E.; RAUSCH W. P.; GARDNER S. Y.; DE FRANCESCO T. C.; KEENE B. W.; LEVINE J. F. The effect of amlodipine and the combination of amlodipine and enalapril on the renin-angiotensin-aldosterone system in the dog. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 30(5):394–400, 2007.

BORGARELLI, M.; HAGGSTROM, J. Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: Natural history, clinical presentation and therapy. *Veterinary clinics: small animal practice*, v.40, p. 651-663, 2010.

BOON, J. *Veterinary Echocardiography*. 2nd Edition, John Wiley & Sons, 632p., 2011.

BUCHANAN, JW. Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine Journal Veterinary Cardiology*, v.6, p.6–7, 2004.

BURGES, R.A.; DODD, M.G.; GARDINER, D.G. Pharmacologic profile of amlodipine. *The American Journal of Cardiology*, 64:10–20, 1989.

BUSS, D. D. Circulações especiais – Capítulo 20 In: DUKES, H. H. DUKES Fisiologia dos animais domésticos, 12th Edição, Rio de Janeiro, Editora: Guanabara-Koogan, 2006.

CHETBOUL, V.; TISSIER, R. Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *Journal of veterinary cardiology*, v. 14, p. 127-148, 2012.

COOKE, K. L.; SNYDER, P. S. Calcium channel blockers in veterinary medicine. *J Vet Intern Med*, v. 12, p. 123-131, 1998.

DIANA, A.; GUGLIELMINI, C.; PIVETTA, P.; SANACORE, A.; DI TOMMASO, M.; LORD, P. F.; CIPONE, M. Radiographic features of cardiogenic pulmonary edema in dogs with mitral regurgitation: 61 cases (1998-2007). *JAVMA*, v. 235, n. 9, 2009.

EPSTEIN, M. Calcium antagonists and renal protection: emerging perspectives. *J. Hypertens.*, v. 16, p. S17-S25, 1998.

ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C.; COTÉ, E. *Textbook of veterinary internal medicine*. 8th Edition, Elsevier, 2 volumes, 2181p., 2017.

FOX, P. R. Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *Journal of veterinary cardiology*, 14(1): 103-126, 2012.

GONÇALVES, V. D.; GOLDFEDER, G. T. Edema Pulmonar Cardiogênico – Capítulo 20 In: LARSSON, M.H.M.A. *Tratado de Cardiologia de cães e gatos*. 1^a Edição, Editora: Interbook, 472p., 2019.


GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2011.

HAN, D.; LEE, D-G.; JUNG, D-I. Echocardiographic evaluation of heart failure in dogs with myxomatous mitral valve disease: a retrospective study. *Journal of Biomedical Transl Res.*, v. 19, p. 79-85, 2018.

HAYES, C.L. An update on calcium channel blocker toxicity in dogs and cats. *Vet clin small anim.*, v. 18, p.02-15, 2018.

JOHNS, E. J. A study of the renal actions of amlodipine in the normotensive and spontaneously hypertensive rat. *Br. J. Pharmacol.*, v. 94, p. 311-318, 1988.

KEENE, B. W.; ATKINS, C. E.; BONAGURA, J. D.; PHILIP, F. R.; HAGGSTROM, J.; LUIS-FUENTES, V.; OYAMA, M.A.; RUSH, J. E.; STEPIEN, R.; UECHI, M. ACVIM Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, v. 33, p. 1127-1140, 2019.

KRAMER, B. K.; NISHID, A. M.; KELLY, R. A.; SMITH, T. W. Endothelins. Myocardial actions of a new class of cytokines. *Circulation*, v. 85, p. 350-356, 1992. 

KROMBACH, R. S.; CLAIR, M. J.; HENDRICK, J. W.; MUKHERJEE, R.; HOUCK, W. V.; HEBBAR, L.; KRIBBS, S. B.; DODD, M. G.; SPINALE, F. G. Amlodipine therapy in congestive heart failure: hemodynamic and neurohormonal effects at rest and after treadmill exercise. *Am J Cardiol*, v. 84, p. 3L-15L, 1999.

KWAN, Y. W.; BANGALORE, R.; LAKITSH, M.; et al. Inhibition of cardiac L-type calcium channels by quaternary amlodipine: Implications for pharmacokinetics and access to dihydropyridine binding site. *J Mol Cell Cardiol*, v. 27, p. 253-262, 1995.

LICHTENSTEIN, D.; MÉZIERE, G.; BIDERMAN, P.; GEPNER, A.; BARRÉ, O. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *American Journal of respiratory critical care medicine*, v. 156, n. 5, p. 1640-1646, 1997.

LISCIANDRO, G.R. The vet blue lung scan. Chapter 10 In: *Focused ultrasound techniques for the small animal practitioner*. Willey Blackwell, 1st Edition, 2013.

McELMURRAY, J. H.; MUKHERJEE, R.; PATTERSON, T. M.; GOLDBERG, A.; KING, M. K.; HENDRICK, J. W.; GAY, D. M.; CLAIR, M. J.; JOLLY, J. R.; SPINALE, F. G. Comparison of amlodipine or nifedipine treatment with developing congestive heart failure: effects on myocyte contractility. *Journal of Cardiac Failure*, v. 7, n. 2, p. 158-164, 2001.

MENCIOTTI, G.; BORGARELLI, M. Review of diagnostics and therapeutic approach to canine myxomatous mitral valve disease. *Veterinary Sciences*, v.4, p. 1-15, 2017.

NELSON, R.; COUTO, C. G. Abordagem terapêutica da insuficiência cardíaca. In: NELSON, R.; COUTO, C. G. *Medicina interna de pequenos animais*. Elsevier Brasil, p. 53-73, 2015.

NORDLANDER, M.; ABRAHAMSSON, T.; AKERBLOM, B.; THALEN, P.; HASSLE, A. Vascular versus myocardial selectivity of dihydropyridine calcium antagonists as studied in vivo and in vitro. *Pharmacol Toxicol*, v. 76, p. 56-62, 1995.

OLSEN, L.H.; FREDHOLM, M.; PEDERSEN, H.D. Epidemiology and inheritance of mitral valve prolapse in dachshunds. *J. vet internal med*, v. 13, p. 448-456, 1999.

ORTON, E. C.; LACERDA, C. M.; MACLEA, H. B. Signaling pathways in mitral valve degeneration. *Journal of Veterinary Cardiology*. 14:7-17, 2012.

PETRUS, L. C.; CASTRO, J. R.; MANTOVANI, M. M.; GIMENES, A. M.; DUARTE, C.N.; GOLDFEDER, G.T.; SCHWARTZ, D.S.; LARSSON, M.H.M.A. Left atrial size and contractile function in healthy dogs and dogs with chronic mitral valve disease. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 38, n.8, 2018.

- PETRUS, L.C.; GIMENES, A.M.; MANTOVANI, M. M. Degeneração Mixomatosa Valvar – Capítulo 9 In: LARSSON, M.H.M.A. Tratado de Cardiologia de cães e gatos. 1ª Edição, Editora: Interbook, 472p., 2019.
- PROSEK, R.; SISSON, D. D.; OYAMA, M. A.; BIONDO, A.W.; SOLTER, P.E. Plasma endothelin-1 immunoreactivity in normal dogs and dogs with acquired heart disease. *J Vet Intern Med.*, v.18, p. 840-844, 2004.
- RICHARDS, J. M.; FARRAR, E. J.; KORNREICH, B. G.; MOÏSE, N. S.; BUTCHER, J. T. The mechanobiology of mitral valve function, degeneration, and repair. *Journal of Veterinary Cardiology* 14(1): 47-58, 2012.
- RIEDESEL, D.H.; KNIGHT, D.H. Atividade Mecânica do coração – capítulo 14 In: DUKES, H. H. DUKES Fisiologia dos animais domésticos, 12th Edição, Rio de Janeiro, Editora: Guanabara-Koogan, 2006.
- ROTH, M.; EICKELBERG, O.; KOHLER, E.; ERNE, P.; BLOCK, L. H. Ca²⁺ channel blockers modulate metabolism of collagens within the extracellular matrix. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, v. 93, p. 5478-5482, 1996.
- SCHOBER, K.E.; STERN, J.A.; DACUNHA, TOSCANO-PEDRAZA, A.M.; SHEMANSKI, D.; HAMLIN, R.L. Estimation of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in dogs with pacing-induced heart failure. *J. Vet. Intern. Med.*, v.22, p.578-585, 2008.
- SCHOBER, K. E.; HART, T. M.; STERN, J. A.; LI, X.; SAMII, V. F.; ZEKAS, L. J.; SCANSEN, B. A.; BONAGURA, J. D. Detection of Congestive Heart Failure in Dogs by Doppler Echocardiography. *Journal of veterinary internal medicine*, v. 24, p. 1358-1368, 2010.
- SHARIFI, A. M.; LI, J. S.; ENDEMANN, D.; SCHIFFRIN, E. L. Effects of enalapril and amlodipine on small-artery structure and composition, and on endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *Journal of hypertension*, 16(4), 457-466, 1998.
- SNYDER, P. S.; SADEK, D.; JONES, G. L. Effect of amlodipine on echocardiographic variables in cats with systemic hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15:52, 2001.
- SOUSA, M.G.; GOLDFEDER, G. T.; SILVA, V. B. C.; DOS SANTOS, J. P. Exame Ecocardiográfico. Capítulo 6 IN: LARSSON, M.H.M.A. Tratado de Cardiologia de cães e gatos. 1ª Edição, Editora: Interbook, 472p., 2019.
- STOPHER, D. A.; BERESFORD, A. P.; MACRAE, P. V.; HUMPHREY, M. J. The metabolism and pharmacokinetics of amlodipine in humans and animals. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 12: 55, 1988.
- SUSIC, D.; VARAGIC, J.; FROHLICH, E. D. Pharmacologic agents on cardiovascular mass, coronary dynamics and collagen in aged spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.*, v. 17, p. 1209-1215, 1999.
- SUZUKI, S.; FUKUSHIMA, R.; ISHIKAWA, T.; YAMAMOTO, Y.; HAMABE, L.; KIM, S. Comparative effects of amlodipine and benazepril on left atrial pressure in dogs with experimentally induced mitral valve regurgitation. *BMC Veterinary Research*, 8:166, 2012.

TILLEY, L. P.; SMITH JR, F. W. Electrocardiography. In: TILLEY, L.P.; SMITH JR, F.W.; OYAMA, M.A.; SLEEPER, M.M. *Manual of canine and feline cardiology*. 5.ed. Saunders Elsevier: St Louis. P: 49-76, 2016.

TISSIER, R.; PERROT, S.; ENRIQUEZ, B. Amlodipine: one of the main antihypertensive drugs in veterinary therapeutics. *Journal of Veterinary Cardiology*, 7(1):53-58, 2005.

THOMAS, W. P.; GABER, C. E.; JACOBS, G. J.; KAPLAN, P. M.; LOMBARD, C. W.; MOISE, N.; MOSES, B. L. Recommendations for Standards in Transthoracic Two-Dimensional Echocardiography in the Dog and Cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7(4), 247-252, 1993.

YAMADA, S.; SUGIMOTO, N.; UCHIDA, S.; DEGUCHI, Y.; KIMURA, R. Pharmacokinetics of amlodipine and its occupancy of calcium antagonist receptors. *J Cardiovasc Pharmacol*, v. 23, p. 466–472, 1994.

ZHANG, X.; HINTZE, T. H. Amlodipine Releases Nitric Oxide From Canine Coronary Microvessels An Unexpected Mechanism of Action of a Calcium Channel–Blocking Agent. *Circulation*, 97(6): 576-580, 1998.