

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA
VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

“Uso da torsemida como alternativa terapêutica em cães com degeneração mixomatosa valvar mitral em estágio refratário (estágio D): estudo prospectivo”

Trabalho de Conclusão – Aperfeiçoamento Nível III - Cardiologia

Vinicius Dayoub Gonçalves

Orientadora: Profa. Dra. Maria Helena Matiko Akao Larsson

2018

RESUMO

A doença degenerativa da valva mitral, também conhecida como insuficiência valvar crônica da mitral (IVCM), é a doença cardíaca mais prevalente em cães, apresenta predisposição etária, ou seja, quanto maior a idade do animal, maior a probabilidade do estabelecimento da doença. Afeta mais comumente cães de raças pequenas e machos, sendo que sua etiologia ainda não é totalmente elucidada. A principal consequência é a insuficiência cardíaca congestiva (ICC), caracterizada por manifestação clínicas como intolerância ao exercício, cansaço fácil, tosse, dispneia e cianose. Estas ocorrem principalmente devido ao aumento da pressão intra-atrial esquerda e à congestão, gerando ativação de mecanismos neuro-hormonais que causam alterações hemodinâmicas decorrentes do remodelamento cardíaco. Pacientes com degeneração mixomatosa podem ser classificados, de maneira didática, em estágios A, B1, B2, B2 avançado ou B3 (ACVIM Consensus, 2017), C e D de acordo com o remodelamento e presença de sintomatologia, sendo o último estágio representado por pacientes refratários à terapia convencional. Assim, a torsemida (diurético de alça) torna-se uma opção viável de diminuição de pré-carga e volemia nesta fase do tratamento.

Devido à escassez de trabalhos com este diurético em pacientes com degeneração mixomatosa valvar mitral no território brasileiro, optou-se por realizar seguimento desses pacientes em hospital-escola e avaliar melhora clínica, melhora de parâmetros ecocardiográficos, qualidade de vida, perfil renal e perfil eletrolítico após sua associação ao protocolo terapêutico até o desfecho principal (óbito por causas cardíacas) ou o final do período de seguimento.

1. INTRODUÇÃO

1.1 DMVM

A degeneração mixomatosa valvar mitral (DMVM), também conhecida como degeneração mixomatosa valvar, endocardiose e valvulite nodular, é uma afecção notoriamente relacionada aos cães. Acomete mais frequentemente o lado esquerdo do coração, promovendo alterações estruturais na valva mitral, porém estima-se que, em aproximadamente 30% dos casos, também haja envolvimento da valva tricúspide (ACVIM Consensus, 2017). É uma enfermidade que acomete mais comumente machos de raças de pequeno porte, porém é possível e comum encontrar cães com mais de 20 kg acometidos pela doença (FOX, 2012). Animais mais velhos de porte pequeno pagam maior tributo à DMVM, mas a presença das lesões (encontradas ou não na necrópsia) não significa que haverá desenvolvimento de manifestação clínica (OLSEN et al., 2003), variando com a predisposição individual ao desenvolvimento da doença cardíaca. Geralmente, a doença evolui de forma insidiosa em cães de pequeno porte, com a presença de sopro sistólico em foco mitral durante anos, muito antes de apresentarem sintomatologia de insuficiência cardíaca congestiva. Porém, quando a enfermidade ocorre em raças maiores, sua evolução geralmente é mais rápida do que aquela observada em raças menores (FOX, 2012). Apesar de ser a doença cardíaca mais frequente e estudada na Medicina Veterinária, a etiologia da DMVM ainda é uma incógnita. Há autores que sugerem que possa haver envolvimento de fatores hereditários em algumas raças, como por exemplo no Poodle e no Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) (SWENSON et al., 1996; OLSEN et al., 1999). O que se sabe, de fato, é que o aparato valvar mitral, na maioria das raças, apresenta aspecto e formato ovaloide, de forma que as cordoalhas tendíneas ficam grande parte do tempo com pouca sobrecarga pressórica pela baixa distensão. Conforme estudado por Wesselowski e colaboradores (2015), animais da raça CKCS apresentam, em sua maioria, aparato valvar mitral de forma circular, promovendo dessa forma uma maior

pressão nas cordoalhas e promovendo um efeito de estiramento nas mesmas, podendo então ser a causa e uma possível resposta da sua maior predisposição à rederida enfermidade. Segundo Fox (2012), a etiologia da DMVM explica-se histologicamente por degeneração do colágeno da matriz celular (presente nas cúspides e nas cordoalhas tendíneas), espessamento endotelial devido ao aumento de receptores na valva mitral e estresse dos folhetos valvares por excesso de trabalho, particularmente no lado esquerdo devido à pressão maior quando comparada com o lado direito do coração. A progressiva deformação das válvulas promove regurgitação de sangue em direção ao átrio durante a sístole, causando, assim, um aumento do trabalho do tecido cardíaco e consequente remodelamento e disfunção diastólica ventricular, sendo traduzido em aumento de pré-carga e pós-carga no ventrículo esquerdo e aumento da pressão venosa dentro do átrio esquerdo. Como consequência ao aumento da pressão venosa dentro do átrio esquerdo, há aumento da pressão hidrostática nas veias e capilares pulmonares, promovendo o desenvolvimento de congestão e consequente extravasamento de fluido para o interstício e alvéolos pulmonares, conhecido como edema pulmonar. Este aumento de pressão venosa no átrio esquerdo faz com que haja um aumento da resistência vascular nas arteríolas e na circulação pulmonar como mecanismo compensatório (mecanismo de defesa ao edema pulmonar (STEPIEN, 2009), aumentando a pós-carga no ventrículo direito com consequente hipertensão arterial pulmonar, piorando a insuficiência tricúspide e resultando no aumento da pré-carga no átrio direito, devido à piora da regurgitação, fazendo com que o animal entre num processo de insuficiência cardíaca congestiva direita, causando sintomas, como ascite, efusão pleural, hepato e esplenomegalias, edema de membros, entre outros (FOX, 2012).

Por tratar-se de uma enfermidade extremamente frequente, o estadiamento (ACVIM, 2017) torna-se importante para o acompanhamento do paciente e para serem traçadas estratégias terapêuticas adequadas. No **estágio A**, incluem-se os pacientes que apresentam alto risco de adquirirem doença cardíaca, mesmo não apresentando

alterações estruturais no coração, a exemplo dos animais da raça Cavalier King Charles Spaniel e, para nossa realidade, os Poodles. No **estágio B** são incluídos os pacientes que apresentam alterações estruturais, mas que ainda não apresentam manifestações clínicas de congestão, sendo divididos em B1 e B2. O **estágio B1** refere-se aos pacientes assintomáticos que não apresentam alterações radiográficas e ecocardiográficas sugestivas de cardiomegalia, porém à auscultação apresentam sopro sistólico audível; enquanto o **estágio B2** refere-se aos animais que apresentam sopro sistólico audível, regurgitação detectável ao exame ecocardiográfico e aumento de câmaras cardíacas, seja por método radiográfico e/ou ecocardiográfico. Até o *ACVIM Guidelines Consensus de 2009* sobre a DMVM, este estágio contemplava pacientes totalmente diferentes, variando de pacientes com disfunção diastólica discreta sem cardiomegalia a pacientes com disfunção diastólica importante, cardiomegalia e sinais característicos de congestão, como aumento da onda E, aumento da relação E/TRIV, veias pulmonares dilatadas e TRIV com diminuição de duração, sendo então pacientes totalmente distintos em relação à abordagem clínica e acompanhamento. Assim sendo, no *ACVIM Guidelines Consensus de 2017* também sobre DMVM houve uma atualização em que este estágio B2 foi subdividido em B2 inicial e B2 avançado. O B2 inicial refere-se ao paciente que não apresenta sinais de congestão apesar de ter aumento de átrio esquerdo, enquanto o B2 avançado apresenta sinais de congestão pelo ecocardiograma conforme sugerido por Schober e colaboradores (2010) e PREDICT Study (2012), como relação átrio-esquerdo/aorta (AE/Ao) > 1,6, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo normalizado pelo peso (DDVEd normalizado > 1,7) e onda E acima de 1,08 (SCHOBER, K et al, 2010). Estudos recentes, como no estudo EPIC (*Effects of Pimobendan in Dogs With Pre Clinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study – A Randomized Clinical Trial*) Boswood et al. (2016) demonstraram efeito benéfico com o tratamento desses pacientes com a Pimobendana, promovendo 14 meses de retardo no desenvolvimento de congestão quando comparado com o grupo controle. No

estágio C, os animais apresentam sinais de insuficiência cardíaca congestiva, como edema pulmonar e piora das manifestações clínicas como cansaço fácil, tosse e intolerância ao exercício. Tais pacientes requerem tratamento diferenciado com uso de vasodilatadores e diuréticos, de acordo com seu perfil clínico e hemodinâmico. Esses animais, em média, apresentam cerca de seis meses de sobrevida após o desenvolvimento do primeiro edema pulmonar (ACVIM Consensus, 2017). No **estágio D**, são incluídos animais com sinais de insuficiência cardíaca refratária à terapia convencional, sendo necessários ajustes em relação à frequência e doses dos medicamentos já instituídos. São pacientes que geralmente evoluem para óbito em menos de três meses (ACVIM Consensus, 2017). Pacientes desta fase são pacientes que, devido à cardiomegalia importante e fatores complicantes (como, por exemplo, ruptura de cordoalha tendínea e/ou hipertensão arterial pulmonar importante), comumente entram em quadro de edema pulmonar ou desenvolvem ascite a intervalos curtos.

1.2 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA (ICC)

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) constitui-se na principal consequência em animais com problemas cardíacos. Sendo a DMVM a doença mais comum em cães, há uma correlação muito positiva entre animais com sopro sistólico em foco mitral, em desenvolvimento da degeneração valvar, e presença de sintomas e achados condizentes com ICC (BORGARELLI, 2008). Trata-se de uma incapacidade, decorrente de inúmeras razões, do coração em promover uma boa perfusão aos tecidos satisfazendo suas demandas metabólicas, sendo, portanto, bastante deletéria à homeostase do organismo. A insuficiência é traduzida, fisicamente, como uma alteração morfológica do miocárdio frente a alguma causa de base. No caso da

DMVM, há o desenvolvimento da insuficiência devido à diminuição do débito cardíaco e uma consequente regurgitação sanguínea decorrente da degeneração valvar. As manifestações clínicas mais comuns, como congestão, intolerância ao exercício, tosse, síncope e cansaço fácil, são decorrentes das alterações hemodinâmicas e neuro-hormonais (ATKINS et al., 2009). O remodelamento cardíaco é seguido de uma série de ativações de mecanismos compensatórios e regulatórios da insuficiência cardíaca, como sistema nervoso autônomo simpático (SNAs), sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), liberação de vasopressina, peptídeos natriuréticos (ANP e BNP, sendo este último mais importante, usado como biomarcador da doença cardíaca) entre outros e que são importantes para o controle da progressão e do tratamento da enfermidade (SISSON, 2010). Para poder relacionar a gravidade da DMVM e, consequentemente, da ICC, são feitas avaliações rotineiras do estado geral do animal, como auscultação cardiopulmonar, avaliando o grau do sopro sistólico no foco mitral e presença, ou não, de ruídos pulmonares.

O estadiamento clínico da ICC, portanto, é feito por meio da análise da gravidade destas manifestações clínicas apresentadas pelos animais, promovendo uma melhor elaboração de protocolos terapêuticos. Os animais são divididos nas classes **I, II, III e IV**, de acordo com a New York Heart Association (NYHA), onde o **grupo I** é caracterizado por animais assintomáticos; o **grupo II** por aqueles que apresentam sintomas em exercício intenso, com alguma fadiga durante o dia; **os do grupo III** apresentam manifestações clínicas durante suas atividades normais, porém são assintomáticos em repouso; e os do **grupo IV** apresentam desconforto e sintomas mesmo em repouso.

1.3 MEDICAÇÕES E PROTOCOLOS TERAPÊUTICOS NA DMVM.

Um dos grandes desafios da cardiologia veterinária é a elaboração de um protocolo terapêutico que consiga atenuar as manifestações de ICC do paciente com DMVM, sem provocar efeitos deletérios. Assim como na medicina humana, o mecanismo “vilão” no desenvolvimento da insuficiência cardíaca congestiva é a hiperativação dos mecanismos compensatórios neuroendócrinos, como o sistema renina-angiotensina-aldosterna (SRAA), as catecolaminas, o aumento do cortisol circulante, os peptídeos natriuréticos, entre outros. Estes benefícios na fase inicial da doença cardíaca, a longo prazo, promovem piora da pós-carga e do remodelamento cardíaco. Portanto, a base do tratamento é diminuir a ativação destes mecanismos.

O benefício dos tratamentos baseia-se na fisiopatogenia da DMVM, que promove um aumento da pré-carga e da pós-carga; portanto, agentes com poder inotrópico, vasodilatadores e diuréticos promovem uma melhora do estado geral e uma da melhor qualidade de vida, diminuindo as manifestações clínicas, como descrito por Hamlin et al. (1996).

Os agentes inibidores da enzima conversora de angiotensinogênio, conhecidos como iECAS, são vasodiladores mistos de ação bastante benéfica no controle da DMVM. O mais usado, o maleato de enalapril, age diminuindo a pós-carga, a congestão e a pressão pulmonar, e tem efeito sinérgico com a furosemida quando associados (ATKINS; HAGGSTRÖM. 2012), apresentando excreção quase que total pelos rins, sendo teoricamente pior à função renal quando comparado com o benazepril, por exemplo. Promove, de maneira sequencial, um bloqueio na cascata hormonal do sistema renina angiotensina aldosterona. Ensaios clínicos realizados no final dos anos 90 e início dos anos 2000 (IMPROVE , COVE, LIVE e QUEST Study, 1998 e 1995, 1995, 2003) evidenciaram resultados antagônicos em relação à sua

eficácia em pacientes com cardiomegalia sem congestão (estágio B2) quando comparados com resultados adquiridos por centros de pesquisa suecos (KVART et al, 2002; HAGGSTROM et al, 2008), porém nunca houve dúvida quanto ao benefício em pacientes sintomáticos (estágios C e D) (ACVIM, 2017).

Sabe-se que beta-bloqueadores, como o atenolol e o propranolol, podem ser usados em animais com DMVM, particularmente em animais no estágio B2, cuja função sistólica ainda esteja preservada, por tratar-se de um fármaco inotrópico negativo. Sua escolha baseia-se na manutenção da função ventricular esquerda e no retardo do desenvolvimento da degeneração valvar, porém, devido à sua ação inotrópica negativa, não é uma opção tão corriqueira nos protocolos da doença (ATKINS; HÄGGSTRÖM. 2012). Geralmente está mais associada aos protocolos de pacientes hipertensos com hiperativação de receptores adrenérgicos, como no caso dos pacientes com hiperadrenocorticism.

A pimobendana, um inodilatador, é a medicação mais usada e sem dúvida uma das medicações mais importantes dentro da medicina veterinária. Seu mecanismo de ação promove aumento da contratilidade miocárdica por meio do aumento da sensibilidade ao cálcio intracelular (BOSSWOOD, 2010), além de inibir a enzima fosfodiesterase III, aumentar a concentração de óxido nítrico (NO) no endotélio vascular por inibição do GMPc, ocasionando melhora do débito cardíaco por diminuir pressão venosa dentro do átrio esquerdo e por aumentar contratilidade, melhorando, assim, a perfusão tecidual (BOSSWOOD et al, 2016). Assim, além de melhora clínica, há uma diminuição da ativação do SRAA por melhorar a taxa de filtração glomerular, com reflexos no débito cardíaco. Estudos no Japão (SUZUKI et al, 2011, MIZUNO et al, 2017) demonstram que a pimobendana tem efeitos muito importantes na diminuição da pressão atrial esquerda em pacientes congestos, devido ao seu efeito inodilatador, e que também acelera a recuperação de pacientes em edema pulmonar quando

comparado ao grupo controle sem adição de pimobendana ao protocolo (MIZUNO et al., 2017). Até 2016, havia evidência de seu uso apenas para animais sintomáticos (estágio C), porém em 2016 publicou-se um ensaio clínico com cerca de 400 animais, chamado estudo EPIC (*Effects of Pimobendamide in Dogs With Pre Clinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study – A Randomized Clinical Trial*), onde Boswood et al. (2016), demonstraram efeito benéfico com o tratamento desses pacientes com a Pimobendana, promovendo 14 meses de retardo no desenvolvimento de congestão quando comparado com o grupo controle.

A pimobendana, fármaco com efeito estimulante do miocárdio, possui ação dupla: inibe a enzima fosfodiesterase III promovendo vasodilatação e aumenta a sensibilidade dos miofilamentos cardíacos ao influxo de cálcio. Portanto, possui o chamado efeito inodilatador. Apesar de ser usado, frente aos resultados mais recentes (BOSSWOOD et al, 2016) em pacientes com cardiomegalia sem congestão, é também um fármaco associado ao tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, ou seja, em edema pulmonar. No Brasil, a pimobendana só está disponível para uso por via oral, porém na Europa há comercialização deste fármaco para uso injetável hospitalar. Logo, deve ser utilizada apenas em pacientes com reflexo de deglutição preservado e sem riscos de óbito à manipulação. Sua ação inodilatadora promove diminuição da pré-carga e melhora do débito cardíaco, sendo assim muito benéfica para o paciente descompensado. Estudos recente (MIZUNO et al, 2017) demonstram que, além de promover resolução mais rápida do edema pulmonar, a pimobendana retarda a reincidência do edema pulmonar em animais com insuficiência cardíaca congestiva. Além disso, estudo experimental com uso de pimobendana, em pacientes com ruptura de cordão tendíneo e edema pulmonar cardiogênico agudo, demonstrou diminuição importante da pressão atrial, diminuindo assim o risco de congestão (SUZUKI et al, 2011).

A espironolactona, por sua vez, é geralmente utilizada como fármaco auxiliar à

terapia escolhida para o cão sintomático com DMVM (estágio C) (ATKINS; HÄGGSTRÖM. 2012), pois, apesar de ser um diurético fraco, tem como função a inibição da ação da aldosterona no ducto coletor do néfron, promovendo então uma função poupadora de potássio, importante naqueles animais que já estão em uso prolongado de furosemida, apresentando efeito sinérgico, além de comprovadamente promover efeito antifibrótico no tecido miocárdico (ATKINS et al., 2009). Trata-se de outro fármaco que age no bloqueio sequencial da cascata do SRAA. Atualmente, a pergunta que paira no ar é se a espironolactona é benéfica para pacientes em estágios mais precoces da degeneração mixomatosa valvar, como por exemplo em animais do estágio B2 avançado (a exemplo da pimobendana), porém ainda não há estudos publicados relacionados a este tema.

Os vasodilatadores, como o dinidrato de isossorbida, anlodipino e hidralazina são fármacos geralmente associados em fases mais tardias da doença (estágio C e D) pois são fármacos associados quando o paciente não apresenta resposta benéfica ao tratamento convencional. A isossorbida é um venodilatador que tem como ação primária a inibição do GMPc e aumento do NO no endotélio vascular, sendo assim ótimo para pacientes hipervolêmicos com aumento de pressão venosa, como nos pacientes com DMVM. Estudos comprovam que seu uso pode diminuir até em 20 mmHg a pressão dentro do átrio esquerdo em pacientes congestos (YAMAMOTO et al, 2013), sendo então uma boa alternativa. A hidralazina é um dilatador arterial que causa vasodilatação importante do leito vascular arterial por mecanismo ainda não totalmente elucidado. Por promover dilatação arterial, causa diminuição importante da pós-carga e promove diminuição importante do estímulo de tosse nesses pacientes. O anlodipino é um dilatador arterial que age por inibição de canal de cálcio intracelular na musculatura lisa arterial, apresenta boa resposta em pacientes congestos por diminuir a pós-carga, diminuindo, conseqüentemente, a pressão venosa atrial esquerda, melhorando assim o débito cardíaco.

O citrato de sildenafil, um vasodilatador específico da artéria pulmonar, é o

tratamento de eleição para hipertensão arterial pulmonar. É um inibidor específico da fosfodiesterase V, uma enzima encontrada, quase que na sua totalidade, no endotélio vascular das artérias, arteríolas e circulação pulmonares como um todo. Tem sua indicação principal em hipertensão arterial pulmonar pré-capilar, porém em alguns casos usa-se em casos de hipertensão arterial pulmonar pós-capilar quando o paciente apresenta sinais clínicos muito marcantes ou gradiente de pressão muito alto ($> 80\text{mmHg}$). A contraindicação principal ao uso dessa medicação em pacientes com alteração pós-capilar baseia-se na teoria de que o aumento da resistência vascular pulmonar, em pacientes com aumento importante de átrio esquerdo, seja uma alteração compensatória de modo a evitar que a pressão hidrostática sobrepuje a resistência vascular destas veias e leve à congestão, porém isto ainda é motivo de discussão (CORNET et al, 2010).

De acordo com o estadiamento da DMVM (A, B1, B2, C e D) e os respectivos quadros clínicos, alguns protocolos podem ser desenvolvidos. Os animais do estágio A e do estágio B1 da IVCM são assintomáticos, diferindo apenas na presença ou não de sopro à auscultação e presença de processo degenerativo valvar, portanto não necessitam ser tratados. Os animais do grupo B2 são, apesar de inúmeros artigos, estudos prospectivos e discussões, ainda uma incógnita quanto ao tratamento. Atkins (2012) é a favor do tratamento destes animais com iECAS, como o maleato de enalapril, devido ao seu efeito vasodilatador e manutenção da pós-carga, além dos efeitos protetores em tecidos cardíacos, renais e vasculares. Porém, no mesmo estudo, Häggström (2012) mostrou-se contrário a esta conduta, pois além dos animais serem assintomáticos, não há evidências científicas, em estudos prospectivos, que mostrem a eficácia dos iECA em atenuar o desenvolvimento da DMVM. Os animais do grupo C, por sua vez, são sintomáticos, que apresentam (além do sopro sistólico no foco da valva mitral) tosse, cansaço fácil, dispneia, congestão pulmonar e, se não houver intervenção, edema pulmonar. Nessa fase, quando em emergência, administra-

se, geralmente, furosemida em *bolus* (intravenoso) para controle do edema e realiza-se oxigenioterapia, além de infusão de nitroprussiato de sódio ou nitroglicerina para diminuição da pré e pós-carga. Após isso, quando controlados, esses animais recebem, geralmente, por via oral, furosemida (doses variadas de acordo com o estadiamento), maleato de enalapril (0,5 mg/kg BID), espironolactona (1-3 mg/kg SID) e pimobendana (0,2 a 0,3 mg/kg BID). Já os animais em estágio D são refratários e cujos tratamentos estão ficando mais restritos. Portanto, além de aumentar as doses dos fármacos já prescritos anteriormente, geralmente associa-se digoxina devido à presença de arritmias supraventriculares como taquicardia supraventricular ou fibrilação atrial (inotrópico positivo e antiarrítmico supraventricular - 0,004 mg/kg BID), isossorbida (venodilatador), hidroclorotiazida (diurético), hidralazina (arterodilatador), anlodipino (vasodilatador) e outros agentes diuréticos e vasodilatadores, a fim de diminuir a pré e pós-carga e evitar o desenvolvimento de congestão.

A furosemida, entre todos os fármacos utilizados para o tratamento da DMVM, é um dos únicos fármacos que possui flexibilidade em relação à dosagem, sendo utilizada entre 1-5 mg/kg, podendo chegar ao intervalo de até 8 horas, de acordo com o estadiamento.

1.4 FUROSEMIDA

A administração intravenosa ou por via oral de diuréticos de alça, como a furosemida, constitui-se no alicerce do tratamento de animais com DMVM em ICC aguda ou descompensada, principalmente nos pacientes em congestão e edema pulmonar com sobrecarga hemodinâmica devido ao aumento da pré-carga e pós carga (FELKER et al., 2009), enquanto o uso da via de administração oral torna-se a via de escolha para tratamento e atenuação dos sintomas em animais cuja situação não é emergencial (FELKER et al., 2009). Tem como principal mecanismo sua ação nos receptores das bombas $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ ATPase localizados na região ascendente da alça de Henle. O uso da furosemida explica-se pela diminuição da pré-carga, por diminuição da volemia ocasionada pela regurgitação valvar, evitando edema pulmonar, atenuando represamento de fluido periférico e diminuindo os sintomas da ICC decorrentes da DMVM, porém, sempre são feitas muitas considerações a respeito dos riscos e benefícios desta medida terapêutica ao organismo e, principalmente, à função renal (McMURRAY et al., 2012).

Não há muitas comprovações a respeito dos efeitos a longo termo dos diuréticos de alça nos animais; portanto, deve-se preconizar sempre a menor dose terapêutica possível, a fim de se evitar que o tratamento se torne refratário (ABDEL-QADIR et al., 2010) e provoque efeitos adversos, como alterações na filtração glomerular e na função tubular. A refratariedade acontece devido ao processo de hipertrofia da alça ascendente da alça de Henle, diminuindo a quantidade e a sensibilidade dos receptores à ação da furosemida, diminuindo assim paulatinamente sua ação. Além disso, é comprovado que o uso de altas doses de furosemida em *bolus*, por via intravenosa, e o uso de altas dosagens de forma crônica por via oral ativam mecanismos neuroendócrinos de compensação – sistema nervoso autônomo

simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona, alterando a pressão arterial, piorando a função renal e promovendo distúrbios eletrolíticos, como desequilíbrio na relação sódio-potássio (PALAZZUOLI et al., 2014).

A dose e a frequência da furosemida usadas em pacientes com ICC são variáveis de acordo com a gravidade do caso e a resposta individual do paciente; porém é utilizada, geralmente, por via intravenosa em *bolus de 2 a 4mg/kg* a cada 4 a 6 horas após o início do quadro de edema pulmonar e, em pacientes crônicos, é administrada por via oral, a cada 8 a 12 horas na dose entre 1-5 mg/kg (KITTLESON, 1998). Cabe lembrar que, em cães hígidos, estudos demonstram que a furosemida apresenta biodisponibilidade de aproximadamente 77% e meia-vida de 1 a 2 horas (EL SAYED et al, 1981); portanto, em pacientes crônicos estes valores tendem a diminuir sobremaneira. Assim, o tratamento com diuréticos de alça deve sempre ser restrito a pacientes em que haja real necessidade do seu uso (hipervolêmicos), como pacientes classificados no estágio C da classificação do ACVIM Consensus – 2017, e baseados em estudos que apresentem evidência científica, a fim de evitar uma sobrecarga renal e resistência desnecessárias.

Dessa forma, deve-se sempre analisar, em intervalos curtos, a função renal do animal com DMVM, de modo a tratar a moléstia sem sobrecarregar o rim, evitando o desenvolvimento de uma síndrome cardiorrenal e outras possíveis comorbidades.

1.5 TORASEMIDA

A torsemida (1-isopropyl-3[(4-m-toluidino-3-pyridyl) sulphonyl]urea) é um diurético de alça que também tem o mecanismo de ação baseado na inibição da reabsorção de água por meio da ação nos receptores $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ ATPase na região ascendente da alça de Henle.

Em medicina humana, é sabido que a torsemida possui maior biodisponibilidade, maior meia-vida e um período de ação maior que a da furosemida. Inclusive, o estudo TORIC (2002) (Torasemide in Congestive Heart Failure), realizado nos Estados Unidos da América, demonstrou uma mortalidade muito menor, melhora clínica importante e redução da rehospitalização de pacientes quando comparada à furosemida e ao grupo placebo. Estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos realizados em cães saudáveis demonstraram que doses aproximadas a 10% da dose da furosemida promoveram efeitos diuréticos semelhantes ao efeito da furosemida, sendo então declarada um diurético 10x mais potente, além de promover efeito diurético por 12 horas, o dobro do promovido pela furosemida.

Além disso, possui comprovadamente efeito antifibrótico no miocárdio por promover ação antagônica à da aldosterona, à semelhança da espironolactona. Estudos realizados no Japão (HORI et al, 2007) demonstraram que a administração a longo prazo da torasemida não promoveu resistência quando em comparação com a furosemida, porém o mecanismo desta ausência de resistência ainda não é totalmente elucidado, haja visto que apresentam mecanismo de ação parecidos. Ainda, no mesmo estudo (HORI et al, 2007), evidenciou-se que o uso da torasemida em doses 10% à dose da furosemida promoveu maior concentração urinária de aldosterona quando comparadas à furosemida, provando assim maior ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o que pode agravar o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva.

Apesar de promover efeito diurético 10 vezes maior que o efeito da furosemida,

ambos diuréticos podem promover piora da azotemia após administração, a longo prazo. Peddle e colaboradores (2012) avaliaram a resposta da torasemida em substituição à furosemida em cães com degeneração mixomatosa valvar mitral (DMVM) classificados como estágio D (estágio refratário), cuja resposta mostrou-se benéfica em relação à qualidade de vida, à melhora clínica e à tolerância ao fármaco (ausência de azotemia ou piora da mesma).

Dessa forma, devido à ausência de estudos no Brasil com este diurético de alça, a intenção deste estudo prospectivo é avaliar sua resposta em relação à qualidade de vida, aos exames laboratoriais e sua comparação com a furosemida em relação à azotemia.

1.6 SINDROME CARDIORRENAL

O coração e o rim são envolvidos diretamente na fisiologia normal do organismo. Enquanto o coração promove um bom débito cardíaco, mantendo assim uma boa perfusão e, conseqüentemente, uma boa oxigenação tecidual, o rim é responsável pelos equilíbrios hídrico, eletrolítico e ácido-básico, bem como pela homeostase do organismo. Entretanto, isso só é possível se ambos os órgãos estiverem hígidos e com suas funções mantidas (BONGARTZ et. al., 2005), pois ambos têm efeitos deletérios, um sobre o outro, quando insuficientes ou em processo de falência devido aos processos de “feedback” neuro-hormonais, envolvendo o SRAA e a liberação de ANP-BNP pelo miocárdio de acordo com a concentração sérica de sódio (BERL, 2006). Diuréticos de alça, como a furosemida, constituem-se na base do tratamento do paciente cardiopata em ICC aguda (ou descompensada), por promover diminuição da pré e da pós-carga, melhorando os quadros de edema pulmonar. Esses animais, geralmente, são ou serão usuários destes fármacos por longo período,

porém, seu uso a longo prazo pode causar danos renais e contribuir para o desenvolvimento da síndrome cardiorrenal (McMURRAY et al., 2012). Por essa razão, a síndrome cardiorrenal (SCR) é dividida em cinco tipos (POUCHELON et al, 2015; RONCO, 2008), de modo a facilitar a abordagem da doença.

SCR tipo 1: é caracterizada por perda rápida da função cardíaca, como por exemplo um animal com DMVM em ICC aguda, induzindo uma lesão renal também aguda. Tal condição é relativamente frequente, sendo que um número significativo de cães possui lesão renal pré-existente (ADAM, 2005). Caracteriza-se pela perda aguda da função cardíaca, causando hipoxemia e lesão hemodinamicamente mediada nos tecidos hipoperfundidos. Essa hipoperfusão promove uma queda na taxa de filtração glomerular renal que, para autopreservação, ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona, resultando em vasoconstrições local e periférica e retenção de água e sódio, com intuito de preservar a pressão hidrostática intravascular e a pressão arterial, fazendo com que a monitoração deste parâmetro seja importante no controle da síndrome. O coração, em contrapartida, promove a liberação dos peptídeos natriuréticos atrial e ventricular (ANP e BNP), porém, neste estágio, o rim encontra-se não responsivo a estes hormônios (POUCHELON et al, 2015; RONCO, 2008). Pacientes nessa fase podem estar em choque cardiogênico, com desenvolvimento de edema pulmonar, devido à degeneração valvar crônica (DMVM). Assim sendo, a conduta terapêutica é de suma importância, já que a função renal está bastante debilitada e a resposta ao tratamento oral com diuréticos, como a furosemida, pode não ser suficiente (ELLISON, 1999). Logo, diuréticos administrados por via intravenosa em associação às monitorações da função renal e da pressão arterial sistólica devem surtir melhor efeito.

SCR tipo 2: é causada por anomalias cardíacas crônicas, como insuficiência cardíaca congestiva crônica, com consequente perda crônica da função renal devido aos mesmos fatores fisiopatológicos descritos para a SCR tipo 1. Porém, nesta fase, o

rim faz uma autoadaptação à hipoperfusão causada pelo coração, promovendo um processo cicatricial (fibrose) pós-apoptótico. Assim, há desenvolvimento de anemia (pela diminuição da secreção de eritropoietina pelo aparelho justaglomerular), azotemia, retenção de sódio e água, anormalidades no equilíbrio cálcio-fósforo, porém, apesar disso, o rim ainda encontra-se funcional, apesar da perda significativa de néfrons. Logo, nestes pacientes, o uso de diuréticos de alça, por via oral, é mais indicado (POUCHELON et al, 2015; RONCO, 2008).

SCR tipo 3: chamada de síndrome renocárdica aguda é caracterizada por falência abrupta e primária dos rins, induzindo disfunção cardíaca secundária, isto é uma insuficiência cardíaca. É uma síndrome menos comum e frequente que a tipo 1, porém isso pode ser devido à ausência de estudos retrospectivos a respeito do assunto (RONCO, 2008; POUCHÉLON et al, 2015). A falência renal pode afetar o coração devido muitos fatores como: hiperidratação causando edema pulmonar, hiperpotassemia induzindo arritmias e, inclusive, parada cardíaca, e uremia, causando disfunção na contração miocárdica. Além disso, a acidemia pode provocar vasoconstrição pulmonar, promovendo uma hipertrofia ventricular direita, decorrente da hipertensão pulmonar e ocasionando, também, um efeito inotrópico negativo (BLAKE, et al, 1996; FIGUERAS et al., 1976; BRADY et al, 2000).

SCR tipo 4: é uma síndrome renocárdica crônica, ou seja, a síndrome é causada por uma lesão renal crônica primária, como, por exemplo, em pacientes nefropatas com doença renal crônica (DRC). A DRC promove uma diminuição da taxa de filtração glomerular, levando a uma consequente queda do débito cardíaco, logo podendo induzir uma hipertrofia cardíaca bilateral compensatória e decréscimo da função diastólica, porém, a manifestação dessas alterações depende da gravidade da insuficiência renal do paciente (RONCO, 2008). Estima-se que mais de 50% das mortes de pacientes nefropatas sejam decorrentes de acidentes cardiovasculares

(HERZOG, 2002).

SCR tipo 5: é decorrente de alterações sistêmicas e ocorre quando o rim e o coração entram em falência simultaneamente, devido a processos agudos ou crônicos. Há pouca informação sobre este tipo de síndrome cardiorrenal, porém há um consenso a respeito de quanto pior o estado clínico do paciente, pior a condição cardiorrenal (RONCO, 2008)

2. JUSTIFICATIVA

Tendo em vista que a DMVM é uma das doenças mais comuns em cães de pequeno porte, apresentando alta morbidade e mortalidade variável em animais de meia-idade a velhos, torna-se importante um estudo prospectivo analisando a interação entre fármacos nas suas mais variadas classificações. É sabido que pacientes classificados como estágio D da doença valvar (refratários) são, geralmente, pacientes que apresentam quadros de edema pulmonar em intervalos muito curtos ou drenagens de ascite em intervalos muito curtos, mesmo com todo o ajuste de frequência e doses dos fármacos já estabelecidos previamente. Dessa forma, com o advento da torasemida no Brasil, torna-se uma alternativa viável ao protocolo terapêutico, haja visto que são pacientes refratários e que, provavelmente, já possuem resistência à ação da furosemida.

Dessa forma, este estudo tem como tentativa elucidar os efeitos da torasemida em relação à vida do paciente e ao desenvolvimento da doença valvar nesses pacientes refratários, podendo ser uma alternativa de fácil acesso ao clínico e ao cardiologista frente a este tipo de caso desafiador.

3. OBJETIVOS

Avaliar os efeitos da torasemida como alternativa terapêutica à furosemida no protocolo do paciente com degeneração mixomatosa valvar mitral (DMVM), avaliando dose e frequência instituídas, melhora clínica (diminuição dos intervalos de drenagem ou de quadros de dispneia), avaliação de qualidade de vida, avaliação de perfil renal (ureia e creatinina) e sódio e potássio seriados, mensalmente.

4. HIPOTESE

A DMVM é uma doença extremamente comum e que acomete mais cães machos, de meia-idade e de raças pequenas. O estágio mais avançado da doença (estágio D) inclui pacientes refratários à terapia convencional, tornando-se importante a associação de fármacos alternativos, como a torasemida. A torasemida é um diurético de alça 10 vezes mais potente que a furosemida, sendo que há pouquíssimos estudos com este fármaco no Brasil. Teoriza-se que, nesses pacientes refratários, à semelhança de estudos em humanos e estudos em cães realizados em outros centros veterinários, a torasemida teria efeito benéfico em relação à qualidade de vida e à melhora clínica, podendo piorar a azotemia na mesma proporção que a furosemida.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi realizado no Serviço de Cardiologia do Hospital Veterinária/Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia-USP utilizando pacientes do Serviço, diagnosticados com DMVM estágio D, no período de abril/2018 a novembro/2018, num total de sete meses. Cada paciente entrou no estudo após a consulta em que foi prescrita torasemida na dose estabelecida de 10% à dose usual da furosemida, ou seja, 0,2 mg/kg a cada 12 horas, sendo mantido todo o tratamento já previamente estabelecido. Todo paciente deveria estar sendo tratado com: pimobendana 0,25 a 0,5mg/kg BID a TID; espironolactona 2mg/kg SID, iECA (enalapril ou benazepril) 0,5mg/kg BID, digoxina 0,005mg/kg BID (em caso de presença de fibrilação atrial) e anlodipino 0,1mg/kg SID ou outro vasodilatador.

Após isso, realizou-se a leitura individual de cada prontuário para obtenção das informações referentes à identificação do animal (idade, gênero, raça, peso), exame físico, perfil renal e relação sódio-potássio seriadas e aquisição de informação a respeito da melhora clínica e da qualidade de vida desses pacientes. Os dados colhidos foram de quatro consultas de retorno, de modo a ter uma avaliação mais confiável dos dados.

Os dados foram tabulados e suas frequências calculadas, para permitir a realização de testes estatísticos descritivos quanto à classificação da doença valvar, dosagem média da torasemida e frequência, alterações nas frequências de quadros de edema pulmonar e/ou drenagens de ascite, possíveis alterações nos níveis séricos de ureia e creatinina seriadas e avaliação da qualidade de vida após a prescrição da torasemida.

6. RESULTADOS

A coleta dos dados foi realizada no período de abril de 2018 a novembro de 2018, por meio do acompanhamento dos pacientes via consulta e da análise minuciosa dos prontuários dos mesmos. No total, foram selecionados 10 animais para o acompanhamento do trabalho, todos eles atendendo aos critérios estabelecidos primariamente: pacientes classificados no estágio D da doença valvar (ATKINS et al., 2009), sendo tratados, ao menos, com as seguintes medicações: pimobendana, furosemida, iECA, espironolactona e algum vasodilatador (anlodipino, hidralazina, isossorbida) com as devidas variações de dose e frequência. Todos os pacientes deveriam ser, no máximo, classificados como doentes renais estágio II (IRIS, 2017) e não se limitaram as comorbidades associadas, haja visto que todos os pacientes eram idosos e isso dificultaria sobremaneira a randomização dos mesmos no acompanhamento.

Dentre os 10 animais do projeto, houve uma clara predominância de machos, representando 70% (n=7). Todos os pacientes tinham mais de 10 anos de idade, sendo a média de idade dos pacientes de 158 meses de idade, aproximadamente 13 anos. Houve uma prevalência de pacientes sem definição racial (40% do total), porém Shih Tzu e Poodle compuseram um total de 40% dos animais.

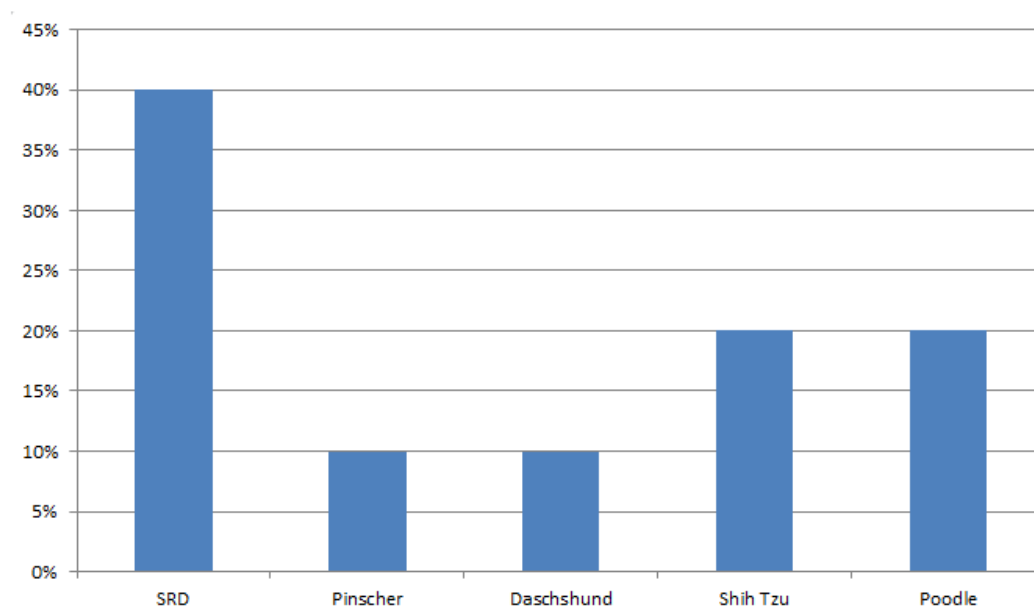


Figura 1. Raça dos pacientes que foram randomizados para o estudo.

Todos os pacientes do estudo tinham menos de 15kg, sendo a média do peso de 8,7kg, aproximadamente.

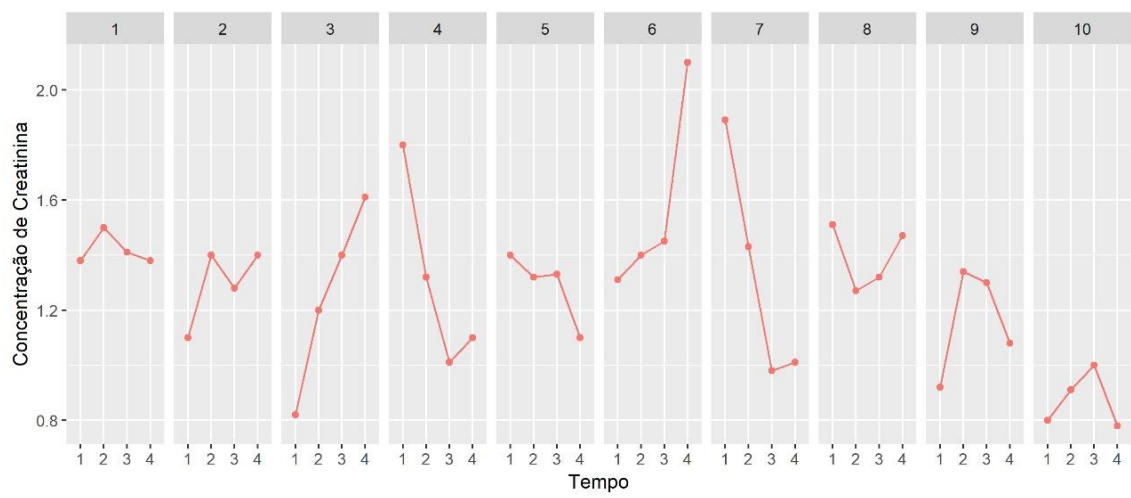
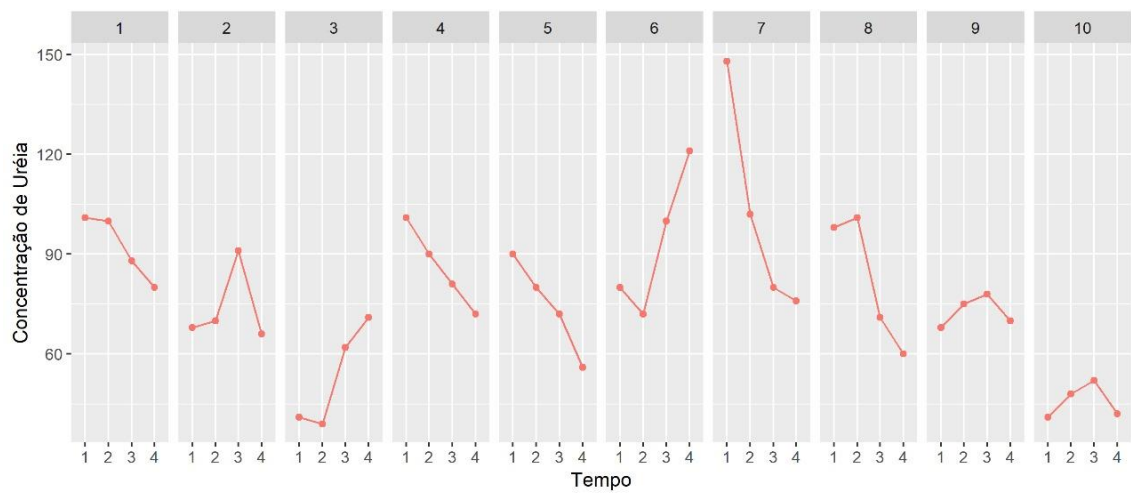
Todos os pacientes (n=10) estavam sendo tratados com pimobendana a cada 8 horas, com dose variando entre 0,3 e 0,5mg/kg (média 0,39 mg/kg). Em relação aos iECA, 60% dos pacientes estavam sendo medicados com maleato de enalapril a cada 12 horas, com dose média de 0,41 mg/kg, enquanto os 40% restantes estavam sendo medicados com benazepril também a cada 12 horas com dose média de 0,48 mg/kg. Todos os pacientes (n=10) estavam sendo medicados com espironolactona com dose média de 1,8 mg/kg uma vez ao dia. Entre os pacientes, 80% estava sendo medicado com o dilatador arterial, anlodipino, com dose média de 0,12 mg/kg uma vez ao dia, e 70% dos pacientes estavam sendo medicados com o venodilatador dinidrato de isossorbida a cada 24 horas com dose média de 0,88/kg uma vez ao dia. No total, metade dos pacientes (n=5) estava sendo medicado

com a associação anlodipino-isossorbida, além das outras medicações previamente relatadas.

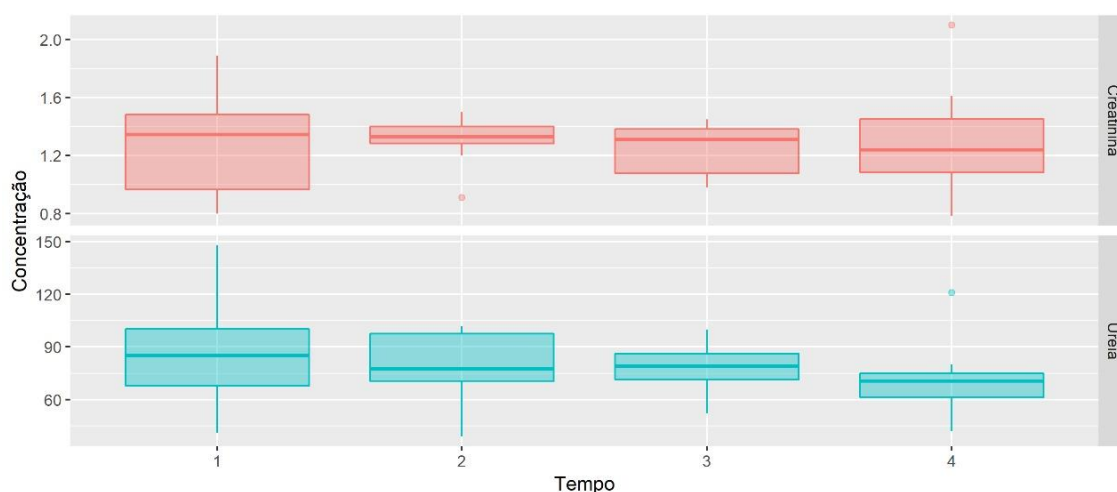
Todos os pacientes (n=10) estavam sendo medicados com furosemida na dose média de 3,3 mg/kg a cada 8 horas, dose representativa de 9,9 mg/kg/dia, no momento da randomização. A partir do momento que foi adentrada a torsemida ao protocolo, a furosemida foi substituída pela torsemida.

A comorbidade mais frequente dentre os pacientes randomizados foi a doença renal crônica, sendo encontrada em 60% dos pacientes. Hiperadrenocorticismos e processos tumorais (hepático e esplênico), ambos, representaram 20% das comorbidades.

Todos os pacientes tiveram determinados, de maneira seriada (mensalmente), os valores de ureia e creatinina, sendo o primeiro valor a mensuração basal com o paciente ainda sem tratado com torasemida e as outras três mensurações após a inclusão da torasemida no protocolo. Nenhum paciente apresentou aumentos significativos de ureia e creatinina após sua inclusão e, após análise estatística (Teste de Friedman), não houve diferença estatística em relação aos níveis de creatinina (valor de $p = 0,90$) e ureia (valor de $p = 0,26$) antes e depois da inclusão de torasemida no protocolo terapêutico. Além disso, mesmo mantendo a espironolactona no protocolo (diurético poupador de K^+), não houve alteração, estatisticamente significativa, nos níveis de sódio e potássio, antes e depois do uso de torsemida (também submetidos ao Teste de Friedman).



F



Figuras 2, 3 e 4. Variação da ureia e creatinina nos tempos 1 (antes da torsemida) e tempos 2, 3 e 4 (após torsemida) com o tempo nos paciente randomizados no estudo.

Nenhum paciente apresentou piora em relação aos sinais de desidratação ao exame físico, após o início da torasemida, mantendo hidratação, tempo de preenchimento capilar, pressão arterial e mucosas brilhantes durante os retornos.

Seis pacientes (60%) apresentaram fibrilação atrial e foram medicados com antiarrítmicos. Entre estes, três recebiam, apenas, digoxina na dosagem média de 0,0038 mg/kg a cada 12 horas, dois pacientes eram medicados com a associação digoxina-amiodarona, esta última na dose média de 5,6 mg/kg uma vez ao dia, e o último e sexto paciente era tratado com a associação digoxina-amiodarona-diltiazem, este último na dose de 2,2 mg/kg a cada 12 horas. A frequência cardíaca (FC) média desses pacientes era de 178 bpm, porém este último paciente apresentava FC média de 198bpm, mesmo com as três medicações.

Quase metade dos pacientes (40% do total) apresentava hipertensão arterial pulmonar (HAP) pós-capilar de grau importante, todos eles com ascite e tendo que ser submetidos a drenagens frequentes. Dentre estes, estão os pacientes com

hiperadrenocorticismo. Um dos pacientes com HAP importante estava sendo tratado com citrato de sildenafil devido à presença de episódios de síncope frequentes.

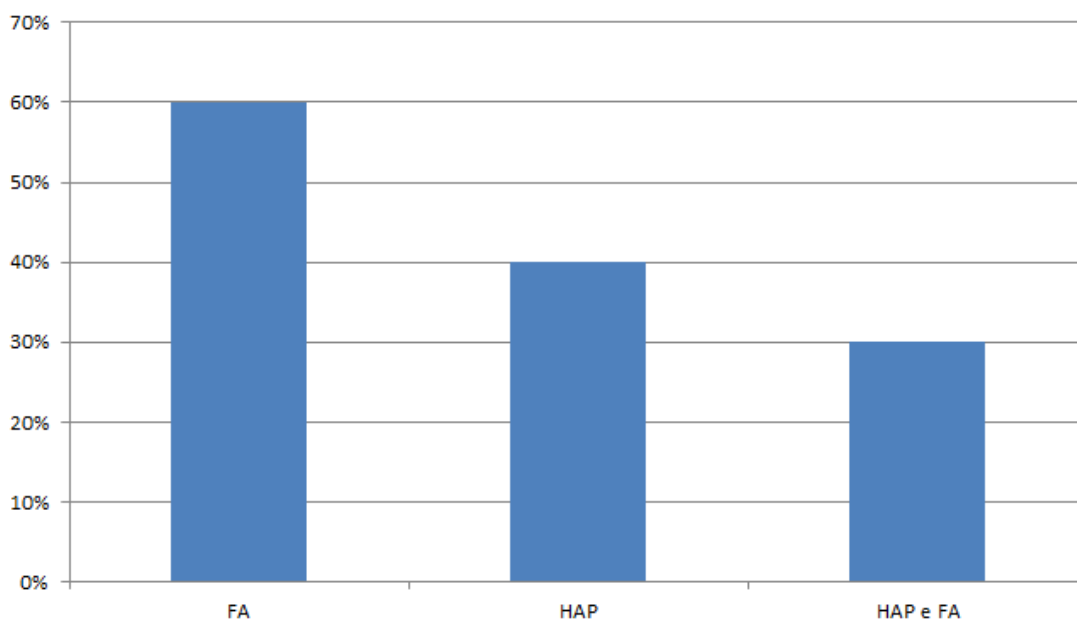


Figura 5. Prevalência da presença de complicações associadas à doença valvar nos pacientes randomizados para o estudo.

Durante a anamnese desses pacientes, durante os retornos, além dos inquéritos comumente feitos em relação ao sistema cardiovascular, realizou-se anamnese voltada em relação à qualidade de vida, questionando-se a respeito da atividade, qualidade sono, conforto, se estava latindo mais e em relação ao apetite após inclusão da torasemida no protocolo. Os tutores deram notas de 0 a 5 em todos estes critérios, sendo 0 a ausência de mudança e 5 mudança importante em relação à anterior. Dentre todos os critérios, o que mais apresentou mudança em relação ao momento que estavam sendo medicados com a furosemida foi o “dormir”, com todos os tutores relatando melhora na qualidade do sono e ausência de crises de dispneia noturna, referindo pacientes conseguindo dormir em decúbito lateral e, muitas vezes,

decúbito dorsal – a nota média de todos os pacientes (n=10) foi de 4,2/5,0. Todos os outros critérios tiveram nota média acima de 3, sugerindo melhora moderada em todos os aspectos após início da torsemida no protocolo.

TABELA ANALÓGICA DE QUALIDADE	
0	Ausência de mudança
1	Melhora discreta
2	Melhora discreta a moderada
3	Melhora moderada
4	Melhora moderada a importante
5	Melhora importante

Figura 6. Descrição do significado de cada nota na anamnese, durante a avaliação da qualidade de vida dos pacientes randomizados para o estudo.

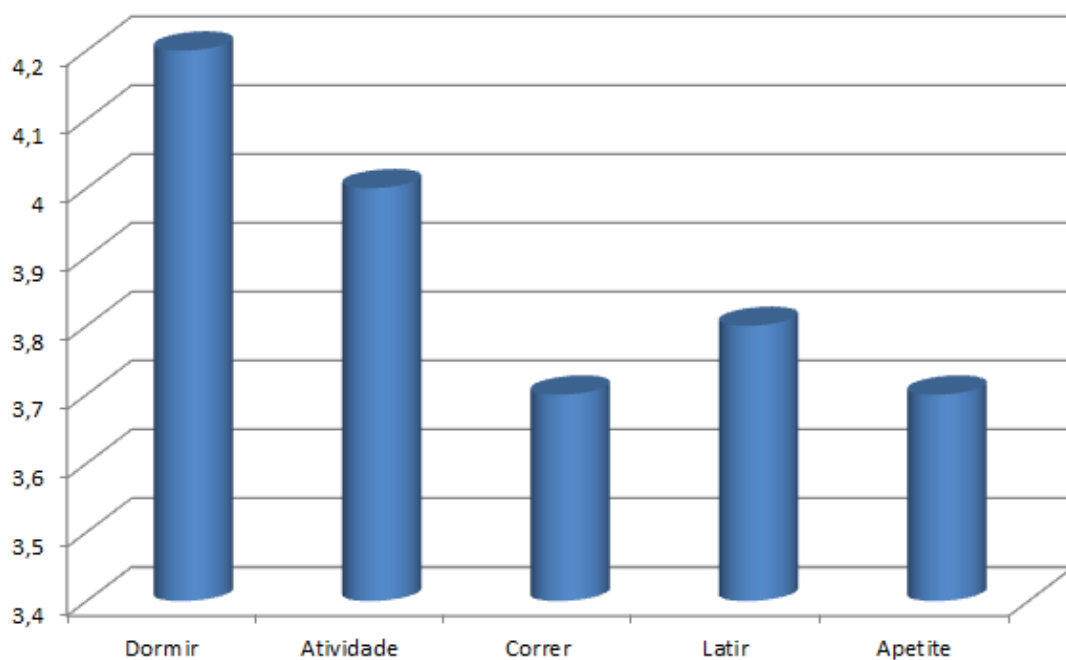


Figura 7. Média de cada nota na anamnese durante a avaliação da qualidade de vida dos pacientes randomizados para o estudo.

Dentre os 10 pacientes, 60% (n=6) apresentava como principal manifestação clínica a presença de ascite, cada um com intervalos variados de drenagem, porém a média entre todos os pacientes era de 10 dias. A quantidade drenada variava desde 500 mL a 3,5 L, sempre de aspecto serossanguinolento. Todos apresentavam HAP de grau, no mínimo, moderado. Dentre estes animais, um apresentou melhora importante em relação à drenagem e desde então não formou mais efusão. Todos (n=6) pacientes com ascite tiveram diminuição da quantidade drenada e aumento do intervalo de drenagem para intervalos mensais. Antes da torasemida, os pacientes vinham em média a cada 9,2 dias para drenagem de ascite, sendo acompanhados atualmente de maneira mensal.

Os outros quatro pacientes (40%) apresentavam, como principal manifestação clínica, episódios sucessivos de edema pulmonar e todos (100%) animais apresentavam fibrilação atrial, como complicação decorrente da doença valvar. Estes pacientes apresentavam quadros de dispneia expiratória e congestão (edema pulmonar) num intervalo aproximado 30 dias, sendo sempre hospitalizados e internados para oxigenioterapia e medicação injetável. Após associação da torasemida no protocolo, um dos pacientes não apresentou mais quadros de edema pulmonar, sendo até então o paciente que apresentou melhor resposta. Outro paciente ficou aproximadamente 180 dias sem apresentar quadros de edema pulmonar, outra observação muito benéfica. Os outros dois pacientes apresentaram resposta benéfica, manifestando edema pulmonar após três meses do início da torsemida, um deles indo a óbito neste episódio.

Dois pacientes foram a óbito durante o acompanhamento, sendo um deles óbito relacionado a causas cardíacas, após o término do acompanhamento do estudo (quadro de edema pulmonar). Outro paciente foi a óbito devido à eutanásia, pois começou a apresentar quadro convulsivo frequente.

7. DISCUSSÃO

No total, foram acompanhados no estudo 10 cães com degeneração mixomatosa valvar mitral no estágio D, de acordo com os critérios definidos pelo ACVIM Consensus 2017. Trata-se de um número amostral baixo, porém há algumas considerações a serem feitas. Estes pacientes são bem menos frequentes no atendimento, pois não são todos os animais que conseguem apresentar sobrevida suficiente para chegar ao estágio refratário da doença; muitos tutores não conseguiam vir periodicamente nos retornos, o que inviabilizava a coleta correta dos dados. Um trabalho realizado nos EUA em 2012 (PEDDLE et al., 2012) de maneira prospectiva randomizou sete animais em ICC para avaliação do uso da torasemida em comparação à furosemida, evidenciando a dificuldade de agrupar animais assim classificados e a dificuldade de realizar um trabalho prospectivo nesta condição (risco alto de óbito).

Houve maior prevalência de pacientes machos (70%), proporção bem maior do que a descrita na literatura (ATKINS et al., 2009; ACVIM Consensus, 2017), porém esta prevalência é em relação à degeneração mixomatosa nos mais variados estágios, e não especificamente no estágio D. É sabido que na medicina humana (SANDRIGO et al., 2009) o gênero masculino apresenta predisposição maior ao desenvolvimento de ICC quando comparado às mulheres, porém homens apresentam fator de risco muito maior para tabagismo, sedentarismo e alcoolismo que as mulheres, e todos estes são fatores que aumentam esta predisposição (SANDRIGO et al, 2009).

A idade média dos pacientes foi de, aproximadamente, 13 anos (158 meses). Trata-se de idade esperada e que corrobora com os achados da literatura, onde a maioria dos pacientes em ICC estão acima da faixa de 10 anos (ACVIM Consensus, 2017).

Animais sem definição racial, neste estudo, representaram a maioria dos pacientes do trabalho, com 40% do total (n=4). As outras raças com mais representantes foram Poodle e Shih Tzu, raças sabidamente muito predispostas ao desenvolvimento da degeneração mixomatosa valvar mitral (ATKINS et al., 2009). A resposta a respeito do porquê o Poodle e o Shih Tzu apresentam grande predisposição ainda está em aberto, porém pode ser apenas uma resposta à superpopularização da raça no Brasil. Estudos com ecocardiografia 3D na raça Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) mostraram que animais desta raça apresentam o ânulo do aparato mitral mais arredondado do que de outras raças, o que pode promover piora da coaptação valvar e piora progressiva do processo de degeneração (MENCIOTTI et al., 2017), porém faltam estudos em relação às outras raças.

Os pacientes, no momento que entraram no estudo, tiveram valores de creatinina, ureia, sódio e potássio mensurados. Em seguida, depois de incluir a torasemida, na dose de 0,2,mg/kg a cada 12 horas, os pacientes tiveram retornos mensais para coleta dessas mesmas informações. Os dados foram tabulados e após Teste de Friedman, evidenciou-se que, após quatro meses de uso de torasemida, as variações nos níveis de ureia, creatinina, sódio e potássio não apresentaram diferenças estatísticas, sugerindo então que, apesar de 10 vezes mais potente que a furosemida, a torasemida não promove piora progressiva da função renal quando comparada à furosemida, desde que paciente seja acompanhado, periodicamente e com a devida cautela. O que talvez pudesse ter sido adicionado ao trabalho como critério de avaliação seria o exame de urina (urina tipo I) e determinação do biomarcador de lesão renal precoce SDMA, a fim de comparar um grupo com torasemida e o outro grupo sem torasemida, porém faltam trabalhos. Peddle e colaboradores, em 2012, evidenciaram que a torasemida promove aumento importante na diurese e melhora na qualidade de vida, porém também não evidenciaram aumentos significativos na ureia e creatinina.

Os diuréticos de alça, como a furosemida e torasemida, promovem diurese importante e podem assim diminuir a pré-carga, podendo inclusive levar à redução do débito cardíaco e gerando hipotensão arterial sistêmica em alguns pacientes. Devido a esse processo de diminuição do débito cardíaco, o uso de diuréticos de alça causa hiperativação do SRAA, o que pode piorar o curso da ICC. Dessa forma, deve-se sempre associar iECA ao protocolo desses pacientes (ATKINS et al., 2009; OYAMA et al., 2011). O que não se sabe ao certo é se a torasemida promove mais ativação do SRAA do que a furosemida, faltam estudos. Talvez a dosagem de aldosterona urinária nesses pacientes pudesse ajudar. Pelo fato da torasemida ser antagonista da aldosterona, teoriza-se que haja menor ativação do SRAA, porém faltam estudos. Durante os retornos, nenhum paciente apresentou pressão arterial sistólica (PAS) mensurada por método Doppler Vascular menor que 100 mmHg, mantendo-se normotensos durante todo o período de observação do trabalho. Nenhum paciente apresentou sinais de desidratação, mucosas ressecadas e TPC aumentado, evidenciando que, apesar de aumentar a diurese, esses pacientes não chegaram a apresentar desidratação clínica durante a avaliação periódica.

Dois pacientes (20%) apresentava hiperadrenocorticismismo que é uma das doenças hormonais mais comuns em cães que, por aumentar consideravelmente os níveis de cortisol e muitas vezes da aldosterona, contribui sobremaneira para uma pior evolução dos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (YAMAMOTO et al., 2011). Porém, a doença mais comum nos animais do estudo foi a doença renal crônica (DRC). Sessenta por cento dos animais apresentava algum tipo de lesão estrutural ao US (DRC estágio I) ou mesmo aumento de níveis séricos de ureia e creatinina (DRC estágio II). Pacientes com ICC apresentam maior predisposição às lesões renais devido a alguns fatores, como a diminuição do débito cardíaco e da consequente queda da taxa de filtração glomerular; e do uso crônico de diuréticos que promovem alterações tubulares de maneira progressiva (PEDDLE et al., 2012; CHETBOUL et al.,

2017). Vale ressaltar que mesmo nos pacientes com lesões renais prévias, o uso da torasemida não promoveu agudizações ou piora progressiva da função renal, provando ser seguro para seu uso, desde que haja cautela e cuidado com os rins.

Em média, os pacientes do trabalho estavam com uma dose de aproximada de furosemida 9,9 mg/kg/dia, dose extremamente alta. Estudos na medicina humana (SANDRIGO et al., 2009) comprovaram que quanto maior a dose da furosemida, menor a sobrevida. Porém estudo retrospectivo recente na medicina veterinária (RUSH et al., 2018) evidenciou que os pacientes com DMVM estágio D que tiveram maior sobrevida foram aqueles com maiores doses de furosemida, o que vai em contraponto ao que é dito pela medicina humana há anos.

Seis pacientes (60%) deles apresentaram fibrilação atrial durante o acompanhamento. Todos eles com aumento importante de átrio esquerdo e já em tratamento. A presença da fibrilação atrial (FA) é um fator prognóstico muito importante em pacientes com DMVM, onde os que apresentam FA apresentam menor sobrevida (PARIAUT, 2017). A FA é uma complicação importante para a piora da congestão por aumentar muito a frequência cardíaca, piorando o enchimento ventricular e, conseqüentemente, piorando a pressão venosa no átrio esquerdo, além de piorar a complacência atrial devido à disfunção elétrica do tecido atrial. Os pacientes deste trabalho, mesmo tratados, mantiveram em média FC de 178 bpm. Pacientes com ICC tendem a ter a FC mais elevada devido aos mecanismos neuroendócrinos compensatórios que estão sempre mais ativados, como o sistema simpático. Um paciente com congestão e com FA apresentou piora importante da arritmia, portanto uma das manobras de se tentar baixar a frequência cardíaca, além do uso de antiarrítmicos, é diminuir a congestão por meio do uso de diuréticos, porém a maioria dos animais que usam diuréticos de forma crônica apresentam resistência à sua ação.

A resistência relacionada à furosemida é algo comum. Acontece devido à hipertrofia do segmento ascendente da Alça de Henle promovida pelo seu uso crônico. As células tubulares promovem um *turn-over* e se hipertrofiam, diminuindo assim a expressão de receptores de membrana e, conseqüentemente, diminuindo sua eficácia (PEDDLE et al., 2012). O uso da torasemida baseia-se na alternativa para driblar esse processo, sendo que trabalhos recentes evidenciam (PEDDLE et al., 2012; OYAMA, 2011; MENTZ et al., 2016; CHETBOUL et al., 2017; PAULIN et al., 2016) que a torsemida promove diurese muito maior que a furosemida nesses pacientes, sendo então muito mais eficaz e “driblando” esta hipertrofia. Isso pode ser explicado pelo mecanismo de ação duplo da torasemida, que também inibe a aldosterona no túbulo contorcido distal e assim promove diurese por natriurese.

Durante a anamnese, foi realizado questionário a respeito da qualidade de vida, com perguntas que diziam respeito à rotina do animal em seu domicílio. No geral, foram perguntas relacionadas como o paciente dormia, se estava mais ativo ou não, se corria, se brincava, se mantinha apetite. Todas as perguntas foram respondidas objetivamente numa escala de 0 a 5, conforme ilustrado na Figura 3. Todos os pacientes apresentaram melhora moderada de todos estes itens elencados no questionário, evidenciando melhora clara na qualidade de vida destes animais.

Dentre os 10 animais, quatro apresentavam quadros de edema pulmonar e seis vinham aos retornos periódicos para drenagem de ascite. Os pacientes com ascite vinham, em média, a cada 9,2 dias para drenagem, sendo drenadas quantidades que variavam de 500 mL a 3,5 L. Todos estes pacientes com ascite apresentavam HAP, no mínimo, de grau moderado. Após inclusão da torasemida, as quantidades drenadas foram diminuídas a ponto do intervalo de retorno de todos os pacientes, em média, terem sido aumentados para 30 dias, com tutores relatando paciente em bom estado geral durante mais tempo. Os quatro pacientes que apresentavam quadros constantes de edema pulmonar (em média um episódio por mês) apresentaram excelente

resposta após uso da torasemida. Um dos pacientes não apresentou mais quadros de edema pulmonar e outro paciente permaneceu 180 dias sem episódios de dispnéia expiratória, enquanto os outros dois tiveram melhora clínica importante e aumento do intervalo das crises, em média, para 73 dias, mais que o dobro que anteriormente observado. O que mais chama a atenção em relação aos dados é como os pacientes com edema pulmonar apresentaram resposta significativamente melhor em relação aos intervalos quando comparados aos animais com ascite. Isso pode ser explicado porque a maioria dos animais com ascite apresentavam HAP importante que, por aumento da pressão no átrio direito, pode promover edema de mucosas gástrica e intestinal, fazendo com que haja menor absorção das medicações por via oral quando comparado aos pacientes que faziam edema pulmonar, que apresentavam melhor absorção da torasemida ao nível de trato gastrointestinal.

Dentre os pacientes acompanhados, apenas dois foram a óbito, porém ambos depois do período de acompanhamento de quatro meses. Um deles entrou em edema pulmonar e, após internação externa ao HOVET/USP, foi a óbito por angústia respiratória; o outro foi eutanasiado pois, devido à HAP importante, começou a apresentar quadros muito frequentes de convulsão, até que entrou em *status epilepticus* e foi realizado o procedimento. A literatura revela que a sobrevida desses pacientes é de menos de 6 meses (ACVIM Consensus, 2017), porém os animais deste trabalho estão classificados como estágio D há mais de 12 meses, contrariando a literatura. Isso pode estar relacionado aos hábitos culturais (faz-se menos eutanásia no Brasil) como também a fatores idiossincráticos do paciente.

8. CONCLUSÃO

Pacientes DMVM estágio D apresentam-se frequentemente congestos, com sinais de ICC direita ou esquerda. Estes animais são medicados com doses e frequências altas de diuréticos, geralmente a furosemida, que promove o chamado efeito de resistência na Alça de Henle após seu uso crônico. Dessa forma, o uso da torasemida é uma saída viável a esse processo e pode ajudar sobremaneira na manutenção do paciente e na sua melhora clínica. O presente estudo evidenciou que a torasemida, apesar de sabidamente mais potente que a furosemida, não apresentou piora estatisticamente significativa na função renal quando comparada com a furosemida e promoveu melhora clínica evidente nos pacientes. Evidenciou-se, também, que pacientes sem hipertensão arterial pulmonar de grau importante apresentam melhor resposta, provavelmente por apresentarem melhor absorção intestinal dos medicamentos administrados por via oral.

Porém, devido ao pouco número de trabalhos realizados com essa medicação na medicina veterinária, ainda há poucas respostas em relação à sobrevida destes pacientes e também de pacientes no estágio C da doença valvar, mas pelos trabalhos já realizados, mostra-se como uma boa alternativa à terapia convencional em pacientes refratários.

9. BIBLIOGRAFIA

ABDEL QADIR H.M., TU J.V., YUN, L. Diuretic dose and long-term outcomes in elderly patients with heart failure after hospitalization. *Am Heart J*. 2010 Aug;160(2):264-271

ACVIM Guideline Consensus. An update about degenerative mitral valve disease. What changed in 8 years. *EUA*, 2017.

ADAMS KF JR, FONAROW GC, EMERMAN CL, LEJEMTEL TH, COSTANZO MR, ABRAHAM WT, BERKOWITZ RL, GALVAO M, HORTON DP; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design and preliminary observations from the first 100000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1797-804.

ATKINS C.E., BROWN, W.A., COATS J.R. et al. Effects of long-term administration of enalapril on clinical indicators of renal function in dogs with compensated mitral regurgitation. *JAVMA*, Vol 221, No. 5, September 1, 2002.

ATKINS CE, GALLO AM, KURZMAN ID, ET AL. Risk-factors, clinical signs, and survival in cats with a clinical-diagnosis of idiopathic hypertrophic

ATKINS, C., BONAGURA, J., ETTINGER, S., FOX, P., GORDON, S., HÄGGSTRÖM, J., HAMLIN, R., KEENE, B., LUIS-FUENTES, V. AND STEPIEN, R. 2017. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *J. Vet. Intern. Med.* 23: 1142–1150.

ATKINS, C.; HAGGSTROM. Pharmacologic management of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology* v14, p165-184, 2012.

BEAUMIER, A., RUSH, J.E., YANG, V.K. et al. Clinical findings and survival time in dogs with advanced heart failure. *J Vet Intern Med*. 2018 May;32(3):944-950

BENJAMIN M. BRAINARD, VMD, DACVA, DACVECC; TERESA C. DEFRANCESCO, DVM, DACVIM, DACVECC; BERNARD D. HANSEN, DVM, MS, DACVIM, DACVECC; BRUCEW. KEENE, DVM, MSC, DACVIM AND AMIE KOENIG, DVM, DACVIM, DACVECC. Outcome of positive-pressure ventilation in dogs and cats with congestive heart failure: 16 cases (1992–2012). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 24(5) 2014, pp 586–593

BOCCHI EA, VILAS-BOAS F, PERRONE S, CAAMAÑO AG, CLAUSELL N, MOREIRA MDA C, THIERER J, GRANCELLO HO, SERRANO JUNIOR CV, ALBUQUERQUE D, ALMEIDA D, BACAL F, MOREIRA LF, MENDONZA A, MAGAÑA A, TEJEDA A, CHAFES D, GOMEZ E, BOGANTES E, AZEKA E, MESQUITA ET, REIS FJ, MORA H, VILACORTA H, SANCHES J, SOUZA NETO DD, VUKSOVIC JL, MORENO JP, ASPE Y ROSAS J, MOURA LZ, CAMPOS LA, ROHDE LE, JAVIER MP, GARRIDO GARDUÑO M, TAVARES M, CASTRO GÁLVEZ P, SPINOZA R, CASTRO DE MIRANDA R, ROCHA RM, PAGANINI R, CASTANO GUERRA R, RASSI S, LAGUDIS S, BORDIGNON S, NAVARETTE S, FERNANDES W, PEREIRA BARRETTO AC, ISSA V, GUIMARÃES JI; Grupo de Estudos de Insuficiência Cardíaca; Brazilian Society of Cardiology; Argentine Federation of Cardiology; Argentine Society of

Cardiology; Chilean Society of Cardiology; Costa Rican Association of Cardiology; Colombian Society of Cardiology; Equatorian Society of Cardiology; Guatemalan Association of Cardiology; Peruvian Society of Cardiology; Uruguayan Society of Cardiology; Venezuelan Society of Cardiology; Mexican Society of Cardiology; Mexican Society of Heart Failure; Interamerican Society of Heart Failure. I Latin American Guidelines for the Assessment and Management of Decompensated Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85 Suppl 3:49-94; 1-48

BOON, J.A. Manual of veterinary echocardiography. Baltimore: Williams & Wilkins, 2011. 478p.

BORGARELLI, M., SAVARINO, P., CROSARA, S., et al. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *J Vet Intern Med* 2008;22:120–128.

BORGARELLI, M., ZINI, E., D'AGNOLO, G. Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. *J Vet Cardiol* 2004;6:27–34.

BOSWOOD A, HÄGGSTRÖM J, GORDON SG, WESS G, STEPIEN RL, OYAMA MA, KEENE BW, BONAGURA J, MACDONALD KA, PATTESON M, SMITH S, FOX PR, SANDERSON K, WOOLLEY R, SZATMÁRI V, MENAUT P, CHURCH WM, O'SULLIVAN ML, JAUDON JP, KRESKEN JG, RUSH J, BARRETT KA, ROSENTHAL SL, SAUNDERS AB, LJUNGVALL I, DEINERT M, BOMASSI E, ESTRADA AH, FERNANDEZ DEL PALACIO MJ, MOISE NS, ABBOTT JA, FUJII Y, SPIER A, LUETHY MW, SANTILLI RA, UECHI M, TIDHOLM A, WATSON P.. Effect of Pimobendan in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study-A Randomized Clinical Trial. *J Vet Intern Med.* 2016 Nov;30(6):1765-1779. 34

BUCHANAN, J.W. Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Adv Vet Sci Comp Med J Vet Cardiol* 2004;6:6–7

BUCHANAN, J.W.; BÜCHELER, J. Incidence of cardiomyopathy—74 cases (1985–1989). *J Am Vet Med Assoc* 1992; 201:613–618.

CHETBOUL, V., POUCHELON, J.L., MENARD, J. et al. Short-Term Efficacy and Safety of Torasemide and Furosemide in 366 Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease: The TEST Study. *J Vet Intern Med.* 2017 Nov;31(6):1629-1642.

CORCORAN, B. M., BLACK, A., ANDERSON, H. Identification of surface morphologic changes in the mitral valve leaflets and chordae tendineae of dogs with myxomatous degeneration. *Am J Vet Res* 2004;65:198–206.

CORNET A.D., HOFSTRA J.J., SWART E.L. et al. Sildenafil attenuates pulmonary arterial pressure but does not improve oxygenation during ARDS. *Intensive Care Medicine* 2010 May;36(5):758-64.

COSIN, J., DIEZ J., TORIC INVESTIGATORS. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail.* 2002 Aug;4(4):507-13.

DEFRANCESCO TC. Management of cardiac emergencies in small animals. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2013 Jul;43(4):817-42. doi: 10.1016/j.cvsm.2013.03.012.

EL SAYED, M.G., ATEF, M., EL-GENDI, A.Y et al. Disposition kinetics of furosemide in dogs. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1981 Sep;253(1):4-10

HAGGSTROM J, BOSWOOD A, O'GRADY M et al. 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. J Vet Intern Med 2008;22:1124–1135

HARADA, K.; UKAI, Y.; KANAKUBO, K. et al. Comparison of the diuretic effect of furosemide by different methods of administration in healthy dogs. J Vet Emerg Crit Care, v. 25, n.3, p.364-71, 2015.

HORI, Y., TAKUSAGAWA, F., IKADAI, H. et al. Effects of oral administration of furosemide and torsemide in healthy dogs. Am J Vet Res. 2007 Oct;68(10):1058-63.

KITTLESON, M.D., MEURS, K.M., MUNRO, M.J., KITTLESON, J.A., LIU, S.K., PION, P.D. AND TOWBIN J.A. (1999). Identification of a hereditary form of hypertrophic cardiomyopathy in Maine Coon Cats: an animal model of human disease. Circulation Diseases. p454-471.

KVART C., HAGGSTROM J., PEDERSEN H.D. et al. Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. J Vet Intern Med. 2002 Jan-Feb;16(1):80-8.

L. FERASIN, T. DEFRANCESCO. Management of acute heart failure in Cats. Journal of Veterinary Cardiology (2015) 17, S173eS189
laboratory, radiographic and quality of life

LUIS FUENTES V, WILKIE LJ. Asymptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy: Diagnosis and Therapy. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2017 Sep;47(5):1041-1054.

MANGINI SANDRIGO, PIRES PV, BRAGA FG, BACAL F. Insuficiência cardíaca descompensada. e-Einstein. 2013;11(3):383-91

MASASHI MIZUNO, SHIGEKI YAMANO, SHUICHI CHIMURA, ATSUSHI HIRAKAWA, YOSHIMI UKAI, TAMOTSU SAWADA, SHIGEKI MAETANI, ARANE TAKAHASHI, TAKESHI MIZUNO, MCMURRAY JJ, ADAMOPOULOS S, ANKER SD, AURICCHIO A, BÖHM M, DICKSTEIN K, FALK V, FILIPPATOS G, FONSECA C, GOMEZ-SANCHEZ MA, JAARSMA T, KØBER L, LIP GY, MAGGIONI AP, PARKHOMENKO A, PIESKE BM, POPESCU BA, RØNNEVIK PK, RUTTEN FH, SCHWITTER J, SEFEROVIC P, STEPINSKA J, TRINDADE PT, VOORS AA, ZANNAD F, ZEHER A, BAX JJ, BAUMGARTNER H, CECIONI C, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), et al: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart

Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012, 33:1787–1847.

MENCIOTTI G., BORGARELLI M., AHERNE M. et al. Mitral valve morphology assessed by three-dimensional transthoracic echocardiography in healthy dogs and dogs with myxomatous mitral valve disease. J Vet Cardiol. 2017 Apr;19(2):113-123

MENTZ, R.J., HASSELBLAD, V., DEVORE, A.D. et al. Torsemide versus Furosemide in Patients with Acute Heart Failure (From the ASCENDHF

MEURS ET AL. (2013) MEURS KM, STERN JA, SISSON DD, KITTLESN MD, CUNNINGHAM SM, AMES MK, ATKINS CE, DEFRANCESCO T, HODGE TE, KEENE BW, REINA DORESTE Y, LEUTHY M, MOTSINGER-REIF AA, TOU SP. Association of dilated cardiomyopathy with the striatin mutation genotype in boxer dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine. 2013;27:1437–1440. doi: 10.1111/jvim.12163 35

MEURS, K.M., KITTLESN, M.D., WARE, W.A., MILLER, M.W., WOMACK, J.E. AND TOWBIN, J.A. (2000) Nine polymorphisms within the head and hinge region of the feline cardiac beta-myosin heavy chain gene. Anim. Genet., 31, 231

MIZUKOSHI, MASAOKI ENDO, AND MASAMI UECHI. Efficacy of pimobendan on survival and reoccurrence of pulmonary edema in canine congestive heart failure. Japan Animal Specialty Medical Institute Inc., JASMINE Veterinary Cardiovascular Medical Center. The Journal of Veterinary Medical Science. 2016

MIZUNO, M.; YAMANO S.; CHIMURA S. et al. Efficacy of pimobendan on survival and reoccurrence of pulmonary edema in canine congestive heart failure. J Vet Med Sci., v. 20, n.1, p. 29-34, 2017.

NJ SUMMERFIELD, A BOSWOOD, MR O'GRADY, SG GORDON, J DUKES-MCEWAN, MA OYAMA, S SMITH, M PATTESON, AT FRENCH, GJ CULSHAW, L BRAZ-RUIVO, A ESTRADA, ML O'SULLIVAN, J LOUREIRO, R WILLIS, AND P WATSON. Efficacy of Pimobendan in the Prevention of Congestive Heart Failure or Sudden Death in Doberman Pinschers with Preclinical Dilated Cardiomyopathy (The PROTECT Study). J Vet Intern Med. 2012 Nov; 26(6): 1337–1349

NOHRIA A, TSANG AW, FANG JC, LEWIS EF, JARCHO JA, MUDGE GH. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2003;41(10):1797-804.
of torasemide-induced diuresis in the dog. J. vet. Pharmacol. Therap.191-202. 2016.

OLSEN, L.H., MORTENSEN, K., MARTINUSSEN, T. Increased NADPH-diaphorase activity in canine myxomatous mitral valve leaflets. J Comp Pathol 2003;129:120–130.

PARIAUT, R. ATRIAL FIBRILLATION: CURRENT THERAPIES. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2017 Sep;47(5):977-988

PAULIN, A., SCHNEIDER, M., DRON, F. A pharmacokinetic/pharmacodynamic model capturing the time course of torasemide-induced diuresis in the dog. J. vet. Pharmacol. Therap..v4, p201-211. 2016.

PEDDLE, G.D., GRETCHEN, E.S., REYNOLDS, C.A. et al. 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 (2012) 14, 253e259.

POUCHELON, J.L., ATKINS C.E., BUSSADORI, C et al. Cardiovascular-renal axis disorders in the domestic dog and cat: a veterinary consensus statement. J Small Anim Pract. 2015 Sep;56(9):537-52.

REYNOLDS C.A., BROWN D.C., RUSH J,E et al. Prediction of first onset of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease: the PREDICT cohort study. J Vet Cardiol. 2012 Mar;14(1):193-202

SANDRIGO M , PV PIRES , FGM BRAGA, F BACAL. Insuficiência cardíaca descompensada. Einstein, v.11, n.3, p. 383-391, 2013.

SCHOBER K.E., HART T.M., STERN J.A et al. Detection of congestive heart failure dogs by Doppler echocardiography. J Vet Intern Med. 2010 Nov-Dec;24(6):1358-68.

SISSON, D. Pathophysiology of Heart Failure. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman (Eds.), Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat (7th ed., Vol. 2, pp. 1143–1159). St. Louis Mo.:Elsevier Saunders,

SMITH,P.J.; FRENCH,A.T.; VAN ISRAEL,N.; SMITH,S.G.W.; SWIFT,S.T.; LEEF,A.J.; CORCORAN,B.M.; DUKES-MCEWAN,J. Efficacy and safety of pimobendan in canine heart failure caused by myxomatous mitral valve disease. Journal of Small Animal Practice.v.46, p.121-130, 2005.

STEPIEN R.L. Pulmonary arterial hypertension secondary to chronic left-sided cardiac dysfunction in dogs. Journal of Small Animal Practice (2009) 50 (Suppl. 1), 34–43.

SUMNER C, ROZANSKI E. Management of respiratory emergencies in small animals. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2013 Jul;43(4):799-815

SUZUKI S.; FUKUSHIMA R.; ISHIKAWA T. et al. The effect of pimobendan on left atrial pressure in dogs with mitral valve regurgitation. J Vet Intern Med., v. 25, n. 6, p.1328-33, 2011.

SWENSON L., HAGGSTROM, J, KVART, C., JUNEJA, R. K. Relationship between parental cardiac status in Cavalier King Charles Spaniels and prevalence and severity of chronic valvular disease in offspring. J Am Vet Med Assoc 1996; 08:200

THE CONSENSUS TRIAL STUDY GROUP. Effects of Enalapril on mortality in severe congestive heart failure. N Engl J Med 316 (23): 1429-1434, 1987.

THE COVE STUDY GROUP. Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: results of the Cooperative Veterinary Enalapril Study Group. The COVE Study Group. J Vet Intern Med. 1995 Jul-Aug;9(4):243-52.

THE IMPROVE STUDY GROUP. Acute and Short-Term Hemodynamic, Echocardiographic, and Clinical Effects of Enalapril Maleate in Dogs With Naturally Acquired Heart Failure:-Results of the Invasive Multicenter PROspective Veterinary Evaluation of Enalapril Study. Journal of Veterinary Internal Medicine, Vol9. No 4 (July-August), 1995: pp 234-242

THOMAS H. EDWARDS, DVM; AMANDA ERICKSON COLEMAN, DVM, DACVIM; to mitral valve disease. Journal of Veterinary Cardiology (2012) 14, 253e259

Trial). The American Journal of CardiologyV2. 205-241. 2016.

VOLLMAR AC, FOX PR. Long-term Outcome of Irish Wolfhound Dogs with Preclinical Cardiomyopathy, Atrial Fibrillation, or Both Treated with Pimobendan, Benazepril Hydrochloride, or Methyldigoxin Monotherapy. J Vet Intern Med. 2016 Mar-Apr;30(2):553-9.

YAMAMOTO, Y.; SUZUKI, S.; HAMABE, L. et al. Effects of a sustained-release form of isosorbide dinitrate on left atrial pressure in dogs with experimentally induced mitral valve regurgitation. J Vet Intern Med., v. 27, n. 6, p. 1421-1426, 2013.