

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**MARCELO OLIVEIRA CHAMELETE**

**USO DE BLOQUEADOR DE RECEPTOR DE  
ANGIOTENSINA- VALSARTAN EM CÃES COM  
DEGENERAÇÃO VALVAR MIXOMATOSA**

**ALEGRE – ES**

**2012**

**MARCELO OLIVEIRA CHAMELETE**

**USO DE BLOQUEADOR DE RECEPTOR DE  
ANGIOTENSINA- VALSARTAN EM CÃES COM  
DEGENERAÇÃO VALVAR MIXOMATOSA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do Título de **Mestre em Ciências Veterinárias**, linha de pesquisa em Diagnóstico e Terapêutica das enfermidades clínico-cirúrgicas.

Orientador: Prof. Dr. Fabiano Séllos Costa

Co-Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Karina Preising Aptekmann

**ALEGRE – ES**

**2012**

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)  
(Biblioteca Setorial de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Espírito Santo, ES,  
BRASIL)

---

Marcelo Oliveira Chamelete  
A445e      Uso de bloqueador de receptor de angiotensina-valsartan em cães  
com degeneração valvar mixomatosa .  
102 f. : il.

Orientador: Fabiano Séllos Costa.  
Coorientadora: Karina Preising Aptekmann  
Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Universidade  
Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências Agrárias.

1. Clínica médica veterinária. 2. Cardiologia 3. Canino. I. Costa,  
Fabiano Séllos. II. Aptekmann, Karina Preising. III. Universidade Federal  
do Espírito Santo. Centro de Ciências Agrárias. IV. Título.

CDU: 619

---

MARCELO OLIVEIRA CHAMELETE

## **Uso de bloqueador de receptor de angiotensina- Valsartan em cães com degeneração valvar mixomatosa**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências Veterinárias, linha de pesquisa em Diagnóstico e terapêutica das enfermidades clínico-cirúrgicas.

Aprovada em \_\_\_\_\_

### **COMISSÃO EXAMINADORA:**

---

Prof. Dr. Fabiano Séllos Costa  
Universidade Federal do Espírito Santo  
Orientador

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Karina Preising Aptekmann  
Universidade Federal do Espírito Santo  
Co-Orientadora

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Tatiana Champion  
Centro Universitário Vila Velha

---

Prof. Dr. Lenir Cardoso Porfírio  
Universidade Federal do Espírito Santo

Dedico à minha família.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a minha família, amigos e meus orientadores.

Muito obrigado a todos.

## RESUMO

Das doenças cardíacas caninas, a degeneração valvar mixomatosa é a de maior prevalência na rotina da clínica médica, podendo levar a insuficiência cardíaca. Sabe-se que é uma doença de caráter crônico e progressivo sem cura, cujo controle depende, principalmente da inibição da ativação dos mecanismos compensatórios neuroendócrinos. A melhor estratégia da terapia depende da gravidade da doença e fatores individuais, tornando o tratamento da doença desafiador, e precipitando a necessidade de monitorização constante do paciente. Um bloqueio da ativação de mecanismos compensatórios mais amplo tem sido utilizado em insuficientes cardíacos humanos com os fármacos bloqueadores de receptores de angiotensina II (BRAs). Muitas são as pesquisas demonstrando os benefícios da utilização dos BRAs em insuficientes cardíacos humanos, porém em cães a pesquisa ainda é escassa. No presente trabalho objetivou-se revisar a degeneração valvar mixomatosa em cães e o tratamento padrão, assim como revisar a utilização dos BRAS. Objetivou-se também com essa pesquisa, avaliar os efeitos do bloqueador de receptor de angiotensina II, o valsartan em 20 semanas em cães com degeneração valvar mixomatosa. Foram obtidos dados clínicos, eletrocardiográficos, ecocardiográficos, laboratoriais antes da introdução do valsartan a 0,5 mg/kg a cada 24 horas e a cada quatro semanas até completarem-se 20 semanas. Pode-se notar que a relação Ae/Ao em nenhum momento foi maior que 1,7, apesar do constante remodelamento, não havendo diferença significativa entre o momento inicial e o final. O índice de volume sistólico se manteve aumentado durante todo o experimento, e o índice de volume diastólico aumentou no M3 mas retornou ao valor semelhante igual ao do início. A pressão arterial sistêmica sistólica não apresentou alteração estatística. Não houve alteração de valores hematológicos, porém a elevação das as enzimas hepáticas sugeriram sobrecarga hepática. A ausência de efeitos colaterais e a manutenção de fatores clínicos, eletrocardiográficos, laboratoriais e ecocardiográficos, importantes para o bom prognóstico, revela que o valsartan na dose de 0,5 mg/kg pode ser uma opção eficaz e segura em cães com insuficiência cardíaca congestiva de corrente da doença valvular crônica.

**Palavras-chave:** Cães; cardiopatia; degeneração mixomatosa; doença valvular; sobrecarga de volume.

## ABSTRACT

Of canine heart disease, mitral endocardiosis is the most prevalent in routine clinical care. It is known that this disease has a chronic and incurable progressive course, whose therapeutic control depends, mainly, on the inhibition of activation of compensatory neuroendocrine system. The severity of the disease and individual factors, will guide which is the best strategy treatment. The angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors are the first choice drugs to combat the clinical signs of heart failure in humans and dogs. Although efficient and safe, it is known that ACE inhibitors monotherapy do not block completely the activation of deleterious compensatory mechanisms that starts in heart failure. Therefore, a heavier block of this activation has been used in humans with heart failure, with angiotensin receptors blockers (ARBs). There are many studies demonstrating the benefits of use of ARBs in humans with heart failures, but in dogs the research is still scarce. In this work the authors aims reviewed the endocardioses mitral and its standard treatment, as well as reviewing the use of the ARBs. It also aims to research and evaluate the effects of the valsartan (ARB) uses in 20 weeks on dogs with mitral endocardiosis. Were obtained clinical, electrocardiographic, echocardiographic, and laboratorial data, before the introduction of valsartan (0,5 mg/kg, 24/24h), and every four weeks until completing 20 weeks. It may be noted that the A<sub>v</sub>/A<sub>o</sub> relation at no time was greater than 1.7, despite the constant remodeling, with no significant difference between the initial and final time. The systolic volume index increased in M3 but returned to the statistically equal value to the star. Arterial systemic blood pressure did not change. There was no changes in hematological values, but hepatic enzymes suggested overload liver function. The absence of side effects and maintenance of clinical, electrocardiographic, echocardiographic that are important to a good prognostic of heart failure of mitral endocardiosis shows that valsartan may be an effective and safe option.



**Keywords:** Mixomatous degeneration; canine, cardiopathy; valvular disease; volume overload.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Esquema do ciclo vicioso da insuficiência cardíaca	10
Figura 2 –	Esquema das consequências da Insuficiência cardíaca	14
Figura 3 –	Esquema da estratégia do tratamento para cães com degeneração valvar mixomatosa estágio B2.	19
Figura 4 –	Esquema do tratamento do paciente com insuficiência cardíaca no Estágio C compensado.	22
Figura 5 –	Esquema do tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca no Estágio D.	24
ANEXO 1	Eletrocardiograma do animal 2 no M3- Derivações I, II, III, aVR, aVF e aVL.	

## **LISTA DE SIGLAS e/ou ABREVIATURAS**

ECA –	Enzima conversora de angiotensinogênio
BRA –	Bloqueador de receptores de angiotensina II
BRAS-	Bloqueadores de receptores de angiotensina II
AT1 –	Receptor de angiotensina II tipo 1
AT2 –	Receptor de angiotensina II tipo 2
ANG II –	Angiotensina II
ANG I –	Angiotensina I

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	1
2	<b>Cap. 1 – Insuficiência cardíaca em cães e o tratamento baseado na classe funcional</b> .....	2
2.1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	6
2.2	<b>PATOGENIA</b> .....	6
2.2.1	<b>Insuficiência cardíaca</b> .....	7
2.2.1.1	Consequências da insuficiência cardíaca.....	8
2.2.1.1.1	Ativação de mecanismos compensatórios.....	8
2.2.1.1.2	Endotelina.....	10
2.2.1.1.3	Vasopressina.....	11
2.2.1.1.4	Supressão da resposta baroreflexa.....	11
2.2.1.1.5	Remodelamento cardíaco.....	12
2.2.1.1.6	Peptídeo natriurético atrial.....	13
2.2.1.1.7	Hipertensão pulmonar.....	14
2.2.1.1.8	Outras consequências da insuficiência cardíaca.....	15
2.3	<b>CLASSIFICAÇÃO DA DEGENERAÇÃO VALVAR MIXOMATOSA</b> .....	15
2.4	<b>TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA POR DEGENERAÇÃO VALVAR MIXOMATOSA EM CÃES</b> .....	16
2.4.1	Visão geral do tratamento .....	16
2.4.2	Estágio A e B1.....	18
2.4.3	Estágio B2.....	18
2.4.4	Estágio C descompensado .....	20
2.4.5	Estágio C compensado .....	21
2.4.6	Estágio D .....	23
2.5	<b>PROGNÓSTICO</b> .....	25
2.6	<b>CONCLUSÃO</b> .....	25
2.7	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	25
3	<b>Cap. 2 – Bloqueadores de receptores de Angiotensina II</b> .....	31
3.1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	35

3.2	<b>FORMAÇÃO DE ANG II.....</b>	
3.3	<b>EFEITOS DA ANGIOTENSINA II (ANG II).....</b>	<b>37</b>
3.4	<b>RECEPTORES DE ANG II.....</b>	<b>38</b>
3.5	<b>BLOQUEADORES DE ANG II.....</b>	<b>39</b>
3.5.1	Losartan.....	41
3.5.2	Candesartan.....	41
3.5.3	Irbesartan.....	43
3.5.4	Valsartan.....	44
3.6	<b>EFEITOS ADVERSOS.....</b>	<b>45</b>
3.7	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>46</b>
3.8	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>46</b>
4	<b>Cáp. 3 Uso de bloqueador de receptor de angiotensina II – Valsartan em cães com degeneração valvar mixomatosa.....</b>	<b>54</b>
4.1	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>57</b>
4.2	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>58</b>
4.2.1	Animais.....	58
4.2.2	Delineamento do estudo.....	59
4.2.3	Classe funcional.....	59
4.2.4	Pressão Arterial Sistólica Sistêmica.....	60
4.2.5	Ecocardiograma.....	60
4.2.6	Eletrocardiograma.....	62
4.2.7	Exames laboratoriais.....	62
4.2.7.1	Hemograma e bioquímicos.....	62
4.2.7.2	Urinálise.....	63
4.2.8	Análise estatística.....	63
4.3	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>64</b>
4.4	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>70</b>
4.5	<b>LIMITAÇÕES.....</b>	<b>78</b>
4.6	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>78</b>
4.7	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>79</b>
4.8	<b>CONSIDERAÇÕES GERAIS.....</b>	<b>85</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A maior expectativa de vida da população canina leva um envelhecimento da população, quando então as doenças da geriatria se tornam mais prevalentes (HAMLIN, 2005). A degeneração valvar mixomatosa é a doença cardíaca de maior prevalência em cães, e é causada por uma degeneração mixomatosa da valva mitral, levando a um quadro de insuficiência cardíaca crônica e progressiva (HAGGSTROM et al., 2009).

A falha estrutural da válvula mitral permite um refluxo de sangue sistólico vindo do ventrículo, causando uma sobrecarga atrial e diminuição do débito cardíaco (BORGARELLI e HAGGSTROM, 2010). A queda no débito cardíaco leva a ativação de mecanismos compensatórios, que aumentam o trabalho, frequência e inotropismo, cardíacos, sendo então, deletério para o coração já doente. Os principais mecanismos compensatórios são a ativação crônica do sistema adrenérgico e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que são também os principais alvos das terapias dos insuficientes cardíacos. Em especial, a angiotensina II (ANG II), produto final da ativação do SRAA causa vasoconstrição arteriolar e uma série de outros efeitos deletérios aos cães cardiopatas (SISSON, 2004).

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), são os fármacos mais utilizados na terapia de insuficientes cardíacos caninos, incluindo animais com degeneração valvar mixomatosa (BORGARELLI e HAGGSTROM, 2010). Porém sabe-se que a nem toda ANG II, é formada pela ECA, mas que nos cães outras vias de formação da podem ser mais importantes (SISSON, 2004).

Os bloqueadores de receptores de ANG II (BRA), são fármacos utilizados no combate a hipertensão em humanos que bloqueiam os efeitos da ANG II não importando a origem dessa. O mecanismo de ação do BRA, ainda não está totalmente elucidado pois, ainda não se sabe todos os efeitos dos receptores de ANG II. A sua indicação para pacientes humanos cardiopatas associados a não a

outros fármacos, incluindo os inibidores da ECA, tem se mostrado eficientes e promissora (DE GASPARO et al., 2000).

Até o momento da confecção deste trabalho, os autores não encontraram nenhuma pesquisa com o uso de um BRA, associado ou não a outros fármacos, em cães com degeneração valvar mixomatosa naturalmente adquirida.

## **CAPÍTULO 1**

### **Insuficiência cardíaca em cães e o tratamento baseado na classe funcional**

Artigo a ser submetido à publicação na Revista Clínica Veterinária.



## **2 Cap. 1 – Insuficiência cardíaca em cães e o tratamento baseado na classe funcional**

### **RESUMO**

A insuficiência cardíaca é frequente em cães, e sua prevalência aumenta com a maior idade dos animais, sendo a degeneração valvar mixomatosa a doença cardíaca mais comumente diagnosticada. A alteração estrutural da válvula mitral que ocorre na endocardiose acarreta em alterações da dinâmica do bombeamento do fluxo sanguíneo que tendem a diminuir o débito cardíaco. A queda no débito cardíaco ativa mecanismos compensatórios diversos, objetivando a manutenção da perfusão sanguínea dos órgãos. Atualmente, as pesquisas buscam detalhes de como a ativação crônica dos mecanismos compensatórios aceleram a evolução da doença e causam sobrecarga no coração já doente, deteriorando a função sistólica e diastólica. O remodelamento cardíaco é uma das consequências da ativação crônica dos mecanismos compensatórios, e tem impacto tanto na estrutura microscópica cardíaca quanto na geometria do órgão. O tratamento da insuficiência cardíaca, então, tem sido direcionado para o controle da ativação descontrolada desses mecanismos, sendo que a terapia com vários fármacos tem se mostrado eficaz. Com esta revisão pretende-se descrever os impactos deletérios da ativação crônica dos mecanismos compensatórios da insuficiência cardíaca e relatar os fármacos que atualmente são utilizados em cada estágio da evolução da doença e seu efeito farmacológico.

**Palavras-chave:** Degeneração mixomatosa; sobrecarga de volume; classe funcional.

Angiotensin II receptor blocker- Valsartan uses in dogs with mitral endocardiosis.

## ABSTRACT

Heart failure is common in dogs and its prevalence increases with greater age of the animals, being the mitral endocardiosis main commonly diagnosed. The structural alteration of the mitral valve occurring in endocardiosis leads to dynamic changes in the pumping of blood flow, tending to decrease cardiac output. This decrease activates several compensatory mechanisms, aiming to maintaining blood organs perfusion. Currently, studies are seeking details of how chronic activation of compensatory mechanisms accelerate the progression of the disease and cause overload in the heart already ill, deteriorating systolic and diastolic function. The cardiac remodeling is a consequence of chronic activation on compensatory mechanisms, and has an impact both on the microscopic structure and the geometry of the heart. The treatment of heart failure aims to control the activation of these mechanisms and multi drug therapy have proven effectiveness. This review aims to describe the deleterious impact of compensatory mechanism in the chronic activation from heart failure and report the drugs that are currently used in each stage of the disease and its pharmacologic effect.

**Key-words:** Mixomatous degeneration; volume overload; functional class.

La insuficiencia cardíaca en los perros y su tratamiento basado en la clase funcional.

## RESUMEN

La insuficiencia cardíaca es común en los perros, y su prevalencia aumenta con la mayor edad de los animales, siendo que la endocardiosis mitral más comúnmente diagnosticada. El alteración estructural de la válvula mitral que ocurre en la endocardiosis acarrea en cambios hemodinámicos, y el bombeo de flujo de la sangre tienden a disminuir el débito cardíaco. La caída en el gasto cardíaco activa mecanismos de compensación, procurando mantener la perfusión sanguínea de los órganos. En la actualidad, los estudios están buscando los detalles de cómo la activación crónica de los mecanismos compensatorios acelerara la progresión de la enfermedad y provocan una sobrecarga en el corazón ya enfermo, el deterioro de la función sistólica y diastólica. La remodelación cardíaca es una consecuencia de la activación crónica de los mecanismos de compensación, y tiene un impacto tanto en la estructura microscópica y la geometría del órgano cardíaco. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca, entonces, se ha dirigido a controlar la activación desregulada de estos mecanismos, y la terapia con varios fármacos han demostrado ser eficaces. Esta revisión tiene como objetivo describir los efectos perniciosos de la activación crónica de los mecanismos de compensación de la insuficiencia cardíaca e informar sobre los medicamentos que se usan actualmente en cada etapa de la enfermedad y su efecto farmacológico.

**Palabras-clave:** Degeneración mixomatosa; sobrecarga del volumen, clase funcional.

## **2.1 INTRODUÇÃO**

A insuficiência cardíaca é uma síndrome que ocorre em pacientes com doença cardíaca, pode levar a internações frequentes e óbito e normalmente requer uma abordagem terapêutica com vários fármacos<sup>1,2</sup>.

As doenças cardíacas estão presentes em até 10 % dos cães atendidos pelos veterinários de animais de companhia, sendo que a degeneração valvar mixomatosa corresponde a 75% delas. Pela característica degenerativa da degeneração valvar mixomatosa, numa população de pacientes caninos geriátricos, a prevalência pode aumentar para 90%<sup>3</sup>.

A degeneração valvar mixomatosa é causa comum de insuficiência cardíaca na clínica de pequenos animais, acometendo principalmente raças pequenas. Muitas vezes assintomática, a doença tem, classicamente, um curso crônico e progressivo<sup>4</sup>. Ocorre uma degeneração mixomatosa progressiva que causa falha na coaptação dos folhetos da válvula mitral. Em consequência, gera-se um fluxo anormal turbulento em direção ao átrio esquerdo no momento da sístole ventricular esquerda<sup>4-6</sup>.

Macroscopicamente é descrita como um espessamento e uma contração dos folhetos valvulares, com ou sem cordas tendíneas rompidas. Há formação de nodulações nas bordas dos folhetos valvulares, e com a evolução da doença, elas aumentam de tamanho e número, comprometendo progressivamente a função valvular. Microscopicamente há alteração da arquitetura do tecido e da composição celular, inclusive da conformação das organelas. Há deposição de mucopolissacarídeos na camada esponjosa da válvula, seguida de fibrose, livre de infiltrado inflamatório ou agentes infecciosos<sup>2,4,7</sup>.

Com este trabalho objetiva-se revisar os mecanismos compensatórios causados pela queda do débito cardíaco e suas consequências na evolução da endocardiose de mitral, além de descrever o tratamento da insuficiência cardíaca baseado na classe funcional da doença.

## **2.2 PATOGENIA**

A válvula mitral insuficiente, decorrente da endocardiose, não consegue impedir o refluxo de sangue do ventrículo para o átrio durante a sístole ventricular. Consequentemente, a diástole atrial não recebe sangue apenas vindo dos vasos pulmonares, mas também, do ventrículo. O refluxo mitral pode culminar na

insuficiência cardíaca congestiva esquerda por sobrecarga de volume tanto no átrio como no ventrículo esquerdo<sup>7,8</sup>. A gravidade do refluxo depende da duração e magnitude da diferença entre a pressão ventricular e atrial, e do tamanho do orifício regurgitante<sup>3</sup>.

A degeneração que ocorre nos folhetos da mitral também pode acometer as cordas tendíneas, que podem então se romper e permitir o prolapso sistólico de um ou de ambos folhetos, aumentando a fração regurgitante de sangue. O prolapso da válvula pode incluir o folheto septal ou ambos folhetos, e com menor frequência o folheto parietal sozinho. O folheto valvular acometido não está correlacionado com maior ou menor severidade da degeneração valvar mixomatosa. A degeneração da válvula mitral também pode estar acompanhada de degeneração da válvula tricúspide<sup>9</sup>.

### **2.2.1 Insuficiência cardíaca**

A degeneração valvar mixomatosa é classicamente classificada como uma doença cardíaca de sobrecarga de volume, onde há aumento da pressão dentro das câmaras e tendência a dilatação<sup>2</sup>.

O estímulo simpático cronicamente ativado aumenta o retorno venoso e em consequência o débito cardíaco. Todavia, o aumento da pressão venosa e dos capilares necessários para o aumento da pré-carga, favorece um estado congestivo<sup>10</sup>.

A falha no bombeamento e drenagem do sangue, somada às respostas compensatórias crônicas e exageradas, podem precipitar os sinais da congestão e a doença entra na classificação de insuficiência cardíaca congestiva esquerda. A insuficiência cardíaca congestiva direita também pode vir à tona nos estágios avançados da doença<sup>2,10</sup>.

Quando o volume regurgitante supera a fração de sangue que vai para a aorta durante a sístole ventricular, a congestão de vasos pulmonares pode causar o edema pulmonar pelo extravasamento de líquido para dentro dos alvéolos<sup>3</sup>.

As consequências fisiopatológicas da síndrome aceleram a apoptose de miócitos cardíacos, piorando a doença cardíaca e acelerando a evolução da doença<sup>11</sup>.

O estado congestivo que gera sinais clínicos é o que classifica a doença como insuficiência. Os sinais não relacionados à congestão como a tosse por compressão de brônquio principal discutido a seguir, não classifica a doença como insuficiência<sup>7</sup>.

### 2.2.1.1 Consequências da insuficiência cardíaca

A queda do débito acarreta em consequências que vão além da perfusão dos órgãos. A ativação desregulada de mecanismos compensatórios neuroendócrinos como o simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona, endotelina, vasopressina e o peptídeo natriurético atrial vêm sendo estudadas, principalmente quanto ao impacto na evolução da doença cardíaca e remodelamento das câmaras. Outras consequências da insuficiência cardíaca também têm se revelado relevantes como a hipertensão pulmonar, ativação de citocinas e outros<sup>10</sup>.

#### 2.2.1.1.1 Ativação de mecanismos compensatórios

A falha estrutural da válvula mitral diminui o débito cardíaco reduzindo a oxigenação e a perfusão dos órgãos. Quando isso ocorre, mecanismos compensatórios, cardíacos intrínsecos e neurohormonais, são ativados a fim de restabelecer a oxigenação e perfusão normais<sup>10</sup>.

Os mecanismos compensatórios fisiológicos cardíacos intrínsecos incluem o aumento da frequência cardíaca, da contratilidade, da pré-carga e o aumento do número de elementos contráteis. A pré-carga elevada aumenta o débito cardíaco agudamente, conforme os mecanismos de Frank-Starlin, que afirma que o maior estiramento do sarcômero causa uma contração mais forte do miócito<sup>12</sup>.

Os mecanismos compensatórios neurohormonais incluem a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que causam retenção de líquido e vasoconstrição para manter a pressão de perfusão dos órgãos<sup>2,12</sup>.

A queda no débito cardíaco do paciente com insuficiência cardíaca por degeneração valvar mixomatosa é processada pelos barorreceptores e o sistema adrenérgico é ativado. A ativação adrenérgica aumenta a força de contração do miocárdio e frequência cardíaca tendendo a manter o débito cardíaco normal durante longos períodos sem causar alterações hemodinâmicas notáveis

cl clinicamente. A redistribuição do sangue para órgãos vitais, somada a constrição arteriolar promovida pela liberação de catecolaminas também mantém a pressão de perfusão adequada dos órgãos vitais durante longos períodos, assim, mesmo com a falha cardíaca, os órgãos vitais continuam trabalhando normalmente<sup>2,10</sup>.

Se a ativação neurohumoral aguda  benéfica, a crnica, em contrapartida, tem uma série de efeitos deletérios. A ativação crnica do sistema adrenérgico e do sistema renina-angiotensina-aldosterona causa aumento do tnus vascular (pós-carga) e sobrecarga de volume de um coração já doente, deteriorando ainda mais a função cardíaca<sup>2,10,12</sup>.

O aumento da frequência cardíaca compensatória  diminuição do débito, leva ao aumento da pressão ventricular diastólica final, diminuindo a entrada de sangue no ventrículo. Como há menor volume de sangue no ventrículo na diástole, o débito cardíaco cai, levando a queda da pressão de pulso<sup>12,13</sup>.

A ativação simpática crnica também diminui a expressão de receptores adrenérgicos  $\beta_1$ , diminuindo assim a força contrátil cardíaca a longo prazo. A renina é liberada pelo aparelho justaglomerular quando há estímulo dos receptores adrenérgicos  $\beta_1$  renais, quando há diminuição da perfusão renal e redução da absorção de sódio tubular. A renina promove a conversão do angiotensinognio circulante em angiotensina I que é convertida pela enzima conversora de angiotensina (ECA) em angiotensina II (ANG II). A ECA ainda inativa a bradicinina, um potente vasodilatador. É importante lembrar que há outras vias de produção da ANG II como a via da quimase, da elastase e outras<sup>10</sup>.

A inibição da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)  o principal alvo de terapias para diminuição da velocidade de evolução da doença. A sobrecarga de volume e o aumento do tnus vascular promovido pela ativação crnica do SRAA, aumentam respectivamente, a pré-carga (volume diastólico final por sobrecarga de volume circulante) e a pós-carga (pressão arteriolar e arterial)<sup>1</sup>. O aumento da pr e pós-carga tendem a diminuir o débito, aumentar o trabalho cardíaco e o consumo de oxigênio, levando, juntamente com a ativação adrenérgica crnica, a um processo chamado de ciclo vicioso da insuficiência cardíaca (Figura 1)<sup>14</sup>.

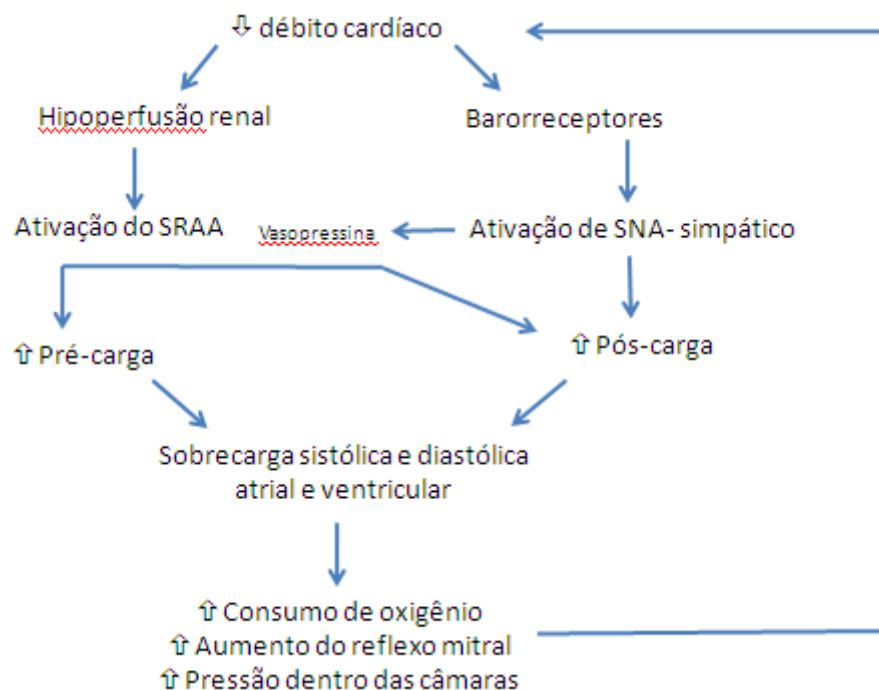


Figura 1: Esquema do ciclo vicioso da Insuficiência cardíaca.

A sobrecarga da função de bomba do coração pode levar ao aumento do consumo de oxigênio, isquemia, estímulo de crescimento celular, necrose, disfunção da função cardíaca e alimentação do ciclo que progride cronicamente<sup>12</sup>. A evolução da insuficiência cardíaca então é alimentada pelos produtos dos mecanismos compensatórios, que, há longo prazo, se mostram deletérios ao coração<sup>10</sup>.

A exposição crônica à altas concentrações de adrenalina, renina, angiotensina II também causa alteração no metabolismo de miócitos e nas células intersticiais do miocárdio também<sup>12-13</sup>.

#### 2.2.1.1.2 Endotelina

A endotelina é um peptídeo produzido pelas células endoteliais com forte influência no tônus vascular. As células endoteliais produzem endotelina quando há um estresse da parede do vaso, como o estiramento mecânico e hipóxia, mas também sob influência da presença de ANG II, norepinefrina, bradicinina, fatores inflamatórios e quimases<sup>10</sup>.

A endotelina tem receptores comuns a aldosterona, sendo que a vasoconstrição e o aumento da força de contração cardíaca são os principais efeitos



biológicos. Cronicamente, também contribui para a proliferação celular da musculatura lisa dos vasos e miocárdio, contribuindo na hipertrofia cardíaca<sup>10,15</sup>.

Sabe-se que os folhetos valvulares de cães com degeneração valvar mixomatosa têm maior densidade de receptores de endotelina quando comparados a cães sem a doença, sugerindo um papel importante desse elemento na etiopatogenia da degeneração valvar mixomatosa. A densidade de receptores de endotelina nos folhetos valvulares é diretamente proporcional a gravidade da doença<sup>7</sup>.

#### 2.2.1.1.3 Vasopressina

Antes conhecido como hormônio antidiurético, a vasopressina é produzida no hipotálamo e liberada na neurohipófise. A vasopressina, então, é liberada quando há aumento da osmolaridade do sangue, hipovolemia e estímulo adrenérgico, como o que ocorre na degeneração valvar mixomatosa. Seus efeitos biológicos incluem a vasoconstrição, inotropismo positivo, aumento na reabsorção hídrica nos ductos coletores do néfron, diminuição da frequência cardíaca pela ligação e estímulo aos receptores de barorreceptores, para a manutenção da pressão arterial normal<sup>10</sup>.

#### 2.2.1.1.4 Supressão da resposta baroreflexa

A resposta barorreflexa envolve sensores de pressão no seio carotídeo e arco aórtico que se comunicam com o sistema nervoso central pelo nervo vago. Quando a pressão aumenta os estímulos barorreflexos diminuem o tônus simpático e aumentam o tônus parassimpático regulando a frequência cardíaca e a pressão arterial<sup>16</sup>.

Os pacientes cardiopatas têm depressão da resposta baroreflexa mediada pela aldosterona. Como os barorreflexores não funcionam corretamente, a ativação adrenérgica não é suprimida, nem há aumento da atividade parassimpática. A falha na regulação barorreceptora mantém o estímulo adrenérgico crônico, com frequência cardíaca alta, ao custo de alto consumo de oxigênio, e vasoconstrição crônica, que aumenta a resistência vascular periférica e a pós-carga. Logo, o estado de neuroexcitação crônica do sistema simpático também sofre influência da depressão da resposta barorreflexa que ocorre na insuficiência cardíaca<sup>10,16,17</sup>.

#### 2.2.1.1.5 Remodelamento cardíaco

A hipertrofia cardíaca é uma das responsáveis pela evolução da doença cardíaca e é caracterizada pelo aumento do tamanho do miócito e reprogramação genética da célula. O miócito alterado passa a expressar cadeias de miosina alteradas que diminuem a força de contração. A formação de matriz extracelular também aumenta, o colágeno e a fibronectina se acumulam, mudando a forma do órgão como um todo<sup>18</sup>.

O volume regurgitante nos estágios iniciais da doença não causa grandes alterações hemodinâmicas e o átrio esquerdo consegue compensar com aumento da força de contração e frequência cardíaca. No entanto, com o avanço da doença e aumento da pressão sistólica e diastólica devido à sobrecarga de volume, há dilatação e remodelamento atrial e em seguida ventricular. Além da sobrecarga de volume, a ativação simpática crônica também contribui para o remodelamento das câmaras por estimular a morte prematura dos cardiomiócitos<sup>2,7,10,12</sup>.

A ANG II parece também estar envolvida no remodelamento. À medida que há sobrecarga de volume, há proliferação de fibroblastos, influenciada pela presença de ANG II, e produção de colágeno, contribuindo para a evolução da disfunção sistólica e diastólica e progressão da doença cardíaca<sup>18</sup>.

O estiramento das fiBRAs dos miócitos ventriculares causa lesão celular, aumenta a tensão de contração e exige maior consumo de oxigênio. A evolução da doença nesse sentido acelera a morte celular, a disfunção sistólica e diastólica, e predispõe ao desenvolvimento de arritmias. Por essa razão, o aumento das câmaras tem valor prognóstico<sup>3</sup>.

O remodelamento cardíaco é estimulado pela ativação neurohumoral crônica. Estudos sobre a ANG II, a adrenalina e a aldosterona têm revelado suas influências na inflamação e fibrose de vasos sanguíneos, de néfrons e do miocárdio, contribuindo então para o remodelamento cardíaco e evolução da insuficiência renal<sup>10,12</sup>. Sabe-se ainda que há atividade do SRAA em outros órgãos senão no rim, como no cérebro, vasos sanguíneos, coração e adrenal. Essa produção tecidual de ANG II influencia diretamente no metabolismo celular estimulando o remodelamento de câmaras, hipertrofia do miocárdio, inflamação e fibrose<sup>10</sup>.

A endotelina, produzida pelas células endoteliais, após o estresse mecânico e presença de substâncias vasoativas, tem poder mitogênico e também contribui para o remodelamento cardíaco<sup>10</sup>.

A hipertrofia chamada de excêntrica, característica da degeneração valvar mixomatosa, mantém a relação entre as espessuras das paredes e a dimensão da câmara<sup>7</sup>. A hipertrofia e o remodelamento das câmaras têm implicação na função de ejeção. A alteração geométrica do coração influencia na eficiência de bombeamento, logo, acelera a evolução da doença cardíaca pela tendência a um esforço maior do miocárdio e conseqüentemente maior consumo de oxigênio para a manutenção do débito<sup>19</sup>.

#### 2.2.1.1.6 Peptídeo Natriurético atrial

Os animais com pré-carga (volume diastólico final) aumentada produzem, nos átrios e nos ventrículos, hormônios denominados peptídeos natriuréticos (atrial- ANP e cerebral-BNP), a partir da expressão genética de RNA mensageiros denominados pré ANP e pró ANP. Elas são liberadas na circulação juntamente com seu fragmento amino terminal (NT-proANP e NT-proBNP)<sup>10,20</sup>.

A hipertrofia cardíaca excêntrica é um sinal da evolução da doença cardíaca sendo secundária a fibrose atrioventricular e dilatação da câmara por sobrecarga de volume. Essas alterações estão relacionadas com o aumento da expressão gênica dos peptídeos natriuréticos em cães com degeneração valvar mixomatosa, sendo o estiramento atrial um dos principais gatilhos para a produção e liberação deles<sup>10,21</sup>.

Os peptídeos natriuréticos antagonizam a ação dos hormônios do SRAA<sup>10,22</sup>. Eles promovem a inibição da reabsorção de sódio nos ductos coletores renais, induzindo a natriurese e, conseqüente, diurese. Há também a promoção da diminuição da resistência arteriolar pulmonar e sistêmica por um efeito miorelaxante direto nos miócitos arteriulares. Inibem, ainda, a liberação de renina no rim e da aldosterona na adrenal<sup>10,21</sup>(Figura 2).

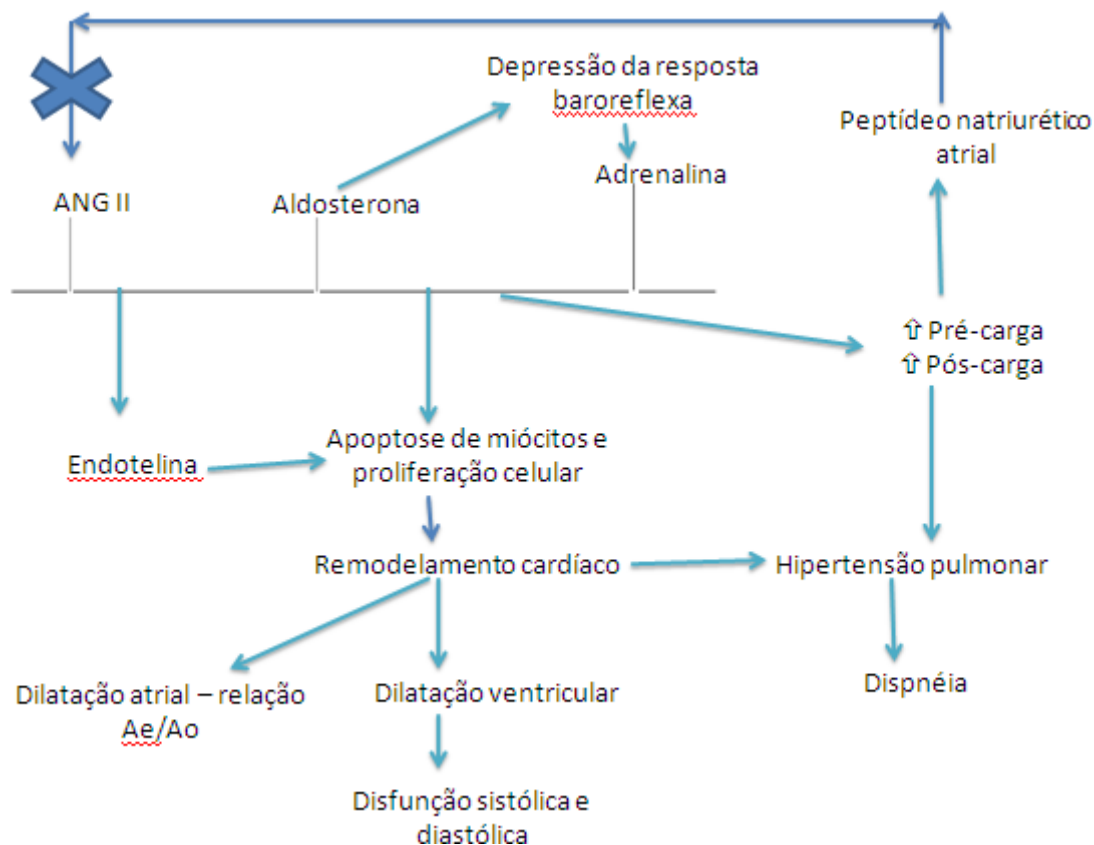


Figura 2: Esquema das consequências da Insuficiência cardíaca

#### 2.2.1.1.7 Hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar é definida pela pressão arterial pulmonar maior que 30 mmHg. Os determinantes da pressão arterial pulmonar são o fluxo de sangue pulmonar, resistência vascular pulmonar e pressão venosa pulmonar. A vasoconstrição, proliferação de miócitos arteriolares e a trombose fazem parte da patogenia da hipertensão pulmonar<sup>15</sup>.

O aumento da pressão atrial esquerda, o aumento do fluxo pulmonar e o aumento da resistência vascular pulmonar podem induzir ao aumento da pressão arterial pulmonar<sup>22</sup>. A sobrecarga de volume pode culminar em vasoconstrição de arteríolas pulmonares quando há presença do edema pulmonar e hipóxia do tecido pulmonar quando há insuficiência cardíaca esquerda importante<sup>15</sup>.

Sabe-se que a presença da hipertensão pulmonar em pacientes com degeneração valvar mixomatosa pode ser uma causa da refratariedade à terapia convencional<sup>23</sup>. A prevalência da hipertensão pulmonar vai de 14 a 31 % dos cães com degeneração valvar mixomatosa<sup>15</sup>.

#### 2.2.1.1.8 Outras consequências da insuficiência cardíaca

É importante salientar que diferente dos humanos, a morte súbita em pacientes caninos com degeneração valvar mixomatosa por alterações vasculares com microinfartos do miocárdio é rara, porém há relatos de sua existência<sup>2</sup>, assim como a aterosclerose de grandes artérias<sup>13</sup>.

A influência imunológica na evolução da insuficiência cardíaca tem sido estudada. O papel das citocinas ainda não está bem estabelecido, porém sabe-se que a disfunção sistólica acompanha a concentração de interleucina-8<sup>24</sup>. O fator de necrose tumoral alfa, a interleucina 1 e 6 também são expressadas em maior quantidade em insuficientes cardíacos<sup>10</sup>.

A patogenia da degeneração valvar mixomatosa pode interferir na função e tempo de vida de plaquetas influenciando no tempo de coagulação. Tem sido sugerido que o tempo de coagulação pode ter valor prognóstico na degeneração valvar mixomatosa em algumas raças caninas<sup>6</sup>.

### 2.3 CLASSIFICAÇÃO DA DEGENERAÇÃO VALVAR MIXOMATOSA

O tratamento da insuficiência cardíaca é direcionado aos estágios de evolução da doença e tem objetivos específicos, que é individual e independente inclusive do diagnóstico da doença<sup>3</sup>.

Existem algumas classificações dos pacientes com a degeneração valvar mixomatosa que variam quanto o autor e objetivo da classificação (diagnóstico x tratamento). A classificação funcional é baseada no aparecimento e gravidade dos sinais clínicos. Utiliza-se a classificação da Associação do Coração de Nova Iorque modificada e adaptada para os cães e gatos pelo *International Small Animal Cardiac Health Council* (ISACHC). Nela, a classe I inclui os cães com degeneração valvar mixomatosa que não apresentam sinais clínicos. Os pacientes que apresentam sinais clínicos após exercícios extenuantes são incluídos na classe II. Os animais que se encaixam na classe III apresentam sinais clínicos após atividades rotineiras ou pouco exercício. Já os animais que apresentam sinais clínicos em repouso são classificados na classe IV<sup>20</sup>.

Uma classificação direcionada ao prognóstico e tratamento da insuficiência cardíaca causada pela degeneração valvar mixomatosa foi proposta pelo *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM). Nela, os animais em estágio assintomático da doença e sem anormalidade estrutural (nem mesmo o sopro), mas que estão sob alto risco de desenvolver a degeneração valvar mixomatosa, ou seja, animais de raças predispostas são classificados como estágio A. O estágio B é dividido em B1 e B2, e inclui animais com anormalidade estrutural que não apresentam sinais clínicos nem hipertensão. Os animais em estágio B1 o sopro é audível, mas não há alterações radiográficas ou ecocardiográficas de remodelamento cardíaco, contrastando com as alterações evidentes de aumento de câmaras esquerdas notados nos animais classificados no estágio B2. Os animais em estágio B1 não se apresentam hipertensos, nem há alterações laboratoriais. O átrio e ventrículo esquerdo estão normais ou pouco aumentados. Os animais que já tiveram sinais de insuficiência cardíaca devido à degeneração valvar mixomatosa são classificados como estágio C. O estágio D inclui animais que estão com sinais graves de insuficiência cardíaca causada pela degeneração valvar mixomatosa, e já são refratários ao tratamento padrão<sup>20</sup>.

## **2.4 TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA POR DEGENERAÇÃO VALVAR MIXOMATOSA EM CÃES**

### **2.4.1 Visão geral do tratamento**

O tratamento dos insuficientes cardíacos deve ter como objetivo prolongar a vida do paciente com qualidade, diminuir os sinais clínicos, retardar ou reverter a evolução da doença, evitar ou reduzir as complicações, bem como reduzir as interações. O tratamento também deve minimizar o remodelamento das câmaras e vasos, manter o ritmo sinusal, reduzir a congestão e edema, regular a função dos baroreceptores, melhorar o débito cardíaco, a perfusão e a oxigenação dos tecidos. Os fármacos mais utilizados na terapia da insuficiência cardíaca são os vasodilatadores, os diuréticos, os beta bloqueadores e os inotrópicos<sup>3</sup>.

De maneira geral os vasodilatadores diminuem a pós carga, conseqüentemente, aumentam o débito diminuindo o esforço cardíaco.

Considerados vasodilatadores arteriais os inibidores da ECA suprimem a produção de ANG II e diminuem a pós-carga e a pré-carga. Eles facilitam o trabalho cardíaco, diminuindo o esforço de ejeção e a fração regurgitante dos cães com degeneração valvar mixomatosa. Os mais utilizados são o enalapril e benazepril, sendo a diminuição dos sinais clínicos e o prolongamento da vida dos pacientes sendo peças chave no controle da insuficiência cardíaca em todos os estágios<sup>26</sup>.

A nitroglicerina é um venodilatador potente que tem como objetivo desviar o sangue para o espaço venoso diminuindo a congestão e edema dos órgãos. Já a hidralazina é um fármaco com capacidade de causar dilatação de artérias e arteríolas levando a uma potente diminuição da pós-carga<sup>20</sup>.

Objetivando diminuir a pré-carga e a sobrecarga das câmaras cardíacas a diminuição do volume de sangue circulante pode ser conseguida com os diuréticos. O diurético mais potente e mais utilizado é a furosemida que age na alça de Henle provocando diurese importante. Outros diuréticos como os tiazídicos e poupadores de potássio também podem ser utilizados em associação ou como monoterapias para diminuição da pré-carga<sup>3</sup>. A espironolactona é um diurético poupador de potássio que embora tenha fraco efeito diurético, bloqueia a ação da aldosterona mesmo em doses baixas (2 mg/kg a cada 24 horas), causando um bloqueio mais amplo ao SRAA quando associado a ECA. Recentemente o bloqueio da aldosterona tem sido associado ao combate ao remodelamento cardíaco e evolução da doença<sup>2,3</sup>.

Os inotrópicos positivos aumentam a força de contração do miocárdio e devem ser utilizados em pacientes com disfunção sistólica. Os digitálicos são os inotrópicos mais utilizados, sendo a digoxina o principal fármaco dessa classe que ainda tem poder de suprimir focos ectópicos de despolarização, sendo prescrito contra arritmias supraventriculares. O pimobendamil é considerado um inodilatador, com poder de aumento da força de contração e ainda potencial hipotensor<sup>8</sup>.

Os beta-bloqueadores são fármacos prescritos para a supressão da ativação crônica simpática. O bloqueio dos receptores beta tende a diminuir a força de contração e frequência cardíaca, também diminuindo a despolarização de focos ectópicos arritmogênicos. Os beta-bloqueadores também diminuem a pressão arterial e tem efeitos benéficos aos insuficientes cardíacos, sendo o atenolol, o propranolol e o metoprolol os mais utilizados<sup>20</sup>.

### **2.4.2 Estágio A e B1**

Até o momento não há evidências de que a instituição do tratamento da degeneração valvar mixomatosa em pacientes sem sinais clínicos de insuficiência cardíaca atrase o início ou diminua a velocidade da evolução da doença cardíaca. Logo, nem dieta nem medicamentos devem ser prescritos em pacientes em estágio A e B1 da Classificação da ACVIM, ou classe I e II da Classificação de Nova Iorque<sup>20,25</sup>. Além dessa informação, nenhum medicamento até o momento foi capaz de reverter ou impedir o avanço da lesão na válvula, sendo que a valvuloplastia cirúrgica ainda não é uma técnica acessível aos pacientes caninos<sup>2</sup>.

### **2.4.3 Estágio B2**

Os animais em estágio B2 da classificação da ACVIM já podem ser medicados com inibidores da ECA e alguns estudos indicam que pode haver uma diminuição na velocidade de evolução da doença<sup>20</sup>. A vasodilatação farmacológica induzida pelos inibidores da ECA pode diminuir indiretamente o orifício regurgitante e a relação entre a pressão sistólica do ventrículo e do átrio. Ambos os fatores determinam a gravidade da regurgitação, influenciando de fato na gravidade dos sinais clínicos da doença<sup>7</sup>. Dentre os inibidores da ECA, o enalapril e o benazepril são os mais utilizados na dose de 0,5mg/kg, a cada 12 horas o enalapril e a cada 24 horas o benazepril<sup>8</sup>(Figura 3).



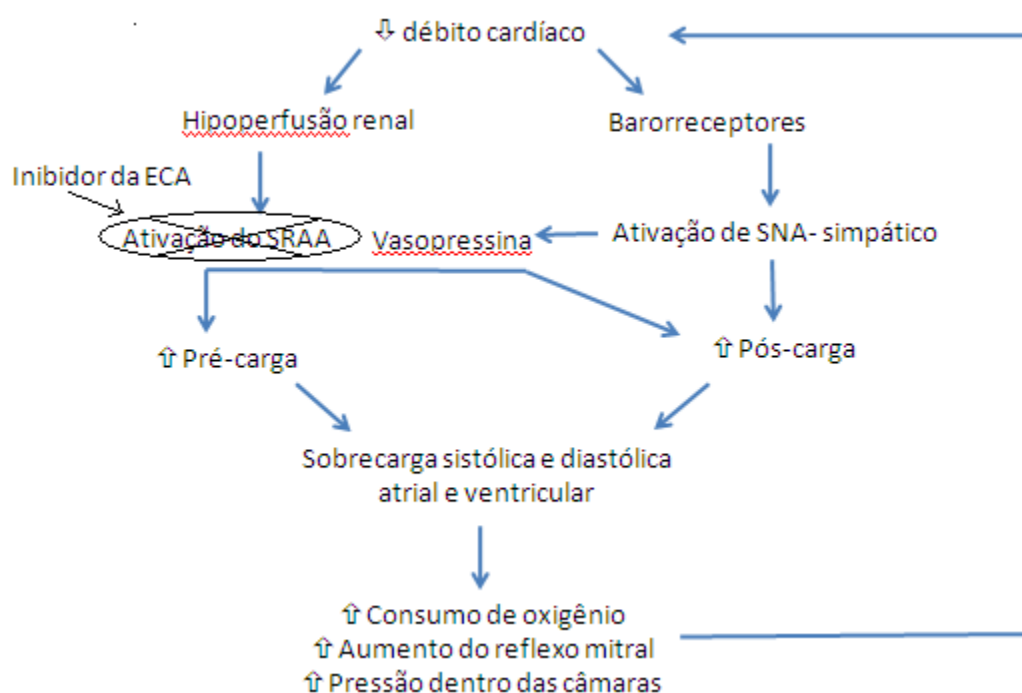


Figura 3: Esquema da estratégia do tratamento para cães com degeneração valvar mixomatosa estágio B2.

O uso do benazepril aumentou a sobrevida em 2,7 vezes, aumentou a tolerância ao exercício, sendo bem aceito pelos cães. Também melhorou a qualidade de vida do paciente, atrasou o início da piora da condição global do paciente, diminuindo a velocidade de evolução da doença. Os efeitos colaterais do benazepril não são comuns e incluem desordens gastrointestinais como vômito e diarreia<sup>26</sup>.

O uso do enalapril também mostrou benefícios semelhantes ao benazepril, com alguns efeitos colaterais, que se resolveram sem medicação, como diarreia, hipotensão, poliúria, polidipsia, anorexia e disrexia<sup>27</sup>. O enalapril parece ser o inibidor da ECA que consegue bloquear a fibrose do miocárdio com mais eficiência<sup>19</sup>. Contudo, não é capaz de suprimir a disfunção barorreflexa que ocorre na insuficiência cardíaca que contribui para a evolução da doença<sup>17</sup>.

Os efeitos adversos dos inibidores da ECA podem estar mais proeminentes em cães com doença renal, ainda que subclínica, pela diminuição da excreção renal do fármaco. Há também a possibilidade da vasodilatação da arteríola renal eferente causada pelos inibidores da ECA diminuir a taxa de filtração glomerular, porém, quando usado como terapia única, os animais que foram medicados com o

benazepril tiveram suas concentrações de creatinina diminuídas, e o risco de hipercalcemia foi considerado mínimo<sup>28</sup>.

A combinação do benazepril com a espironolactona vem sendo utilizada em cães com objetivo de diminuir o remodelamento das câmaras cardíacas sem causar grandes alterações eletrolíticas. Essa combinação pode levar a hipermagnesemia, porém, sem efeitos clínicos adversos. A creatinina também pode se encontrar elevada em alguns animais sob utilização dessa combinação<sup>26</sup>.

A dieta hiposódica ainda não é indicada nesse estágio<sup>20</sup>.

#### **2.4.4 Estágio C descompensado**

O tratamento de pacientes do estágio C em descompensação aguda da insuficiência cardíaca devem ser tratados no ambiente hospitalar. A diminuição da pré-carga deve ser realizada pela utilização da furosemida, um diurético de alça, *in bolus* na dose de 1 a 4 mg/kg ou em infusão contínua na taxa de 1 mg/kg/h após a aplicação *in bolus*<sup>20</sup>.

A oxigenoterapia também é indicada, e quando há derrames cavitários a paracentese e a toracocentese devem ser realizadas. Alguns animais devem ser sedados, para diminuir a dispnéia secundária a ansiedade com o butorfanol e a acepromazina. A utilização de inibidores da ECA, assim como a aplicação dos adesivos de nitroglicerina a 2% em pacientes em descompensação aguda não é um consenso entre os cardiologistas<sup>20</sup>.

O inotropismo positivo pode ser induzido pela utilização do pimobendan<sup>20</sup>. Os efeitos benéficos do pimobendam vão além do inotropismo positivo, pois a arteriodilatação diminui a pós-carga e facilita o trabalho cardíaco. Inclusive, a eficácia do pimobendan pode ser superior aos dos inibidores da ECA<sup>32</sup>. O pimobendan é um fármaco inibidor da fosfodiesterase III que tem a capacidade de diminuir a hipertensão pulmonar secundária a degeneração valvar mixomatosa<sup>15-20</sup>. Seu efeito mais conhecido é o aumento da força de contração dos miócitos, porém a inibição da fosfodiesterase também lhe confere um efeito vasodilatador importante que pode ter benefícios em pacientes com degeneração valvar mixomatosa<sup>32</sup>.

O pimobendam, quando comparado ao benazepril, consegue aumentar a função sistólica e diminuir a velocidade de progressão da doença<sup>31</sup>, permitindo maior

sobrevida aos pacientes<sup>34</sup>. O pimobendan pode ser utilizado em quadros agudos e crônicos para potencializar a função sistólica na dose de 0,25-0,3 mg/kg a cada 12 horas<sup>20</sup>.

#### **2.4.5 Estágio C compensado**

Os animais compensados classificados no estágio C devem ter a pré-carga diminuída por meio do uso da furosemida na dose de 2 mg/kg pela via oral. Se a dose da furosemida necessária para manter o animal em conforto respiratório for maior que 6 mg/kg considera-se que esse cão está progredindo para o estágio D. Deve-se lembrar que a combinação do inibidor da ECA (que deve ser prescrito em todos os estágios sintomáticos da insuficiência cardíaca) com a furosemida pode induzir a hipocalcemia<sup>20,28</sup>.

Há a recomendação da utilização da espironolactona pelo bloqueio da aldosterona, e não pelo efeito diurético fraco. A espironolactona antagoniza a ação da aldosterona nas células principais do néfron distal, levando a diurese de menor potência que a furosemida<sup>30</sup>. A espironolactona utilizada em cães com degeneração valvar mixomatosa na dose de 2 mg/kg a cada 24 horas foi capaz de diminuir o risco de morbidade e mortalidade cardíaca em 55% quando comparados a cães que não receberam a espironolactona no protocolo de tratamento. O benefício do bloqueio da aldosterona vai além da indução da diurese. A aldosterona é considerada fator pró-inflamatório e induz a apoptose de miócitos, contribuindo para acelerar a evolução da doença<sup>31</sup>.

A digoxina deve ser utilizada quando há fibrilação atrial, ou outras taquiarritmias ventriculares, ou mesmo na ausência dela quando não há fatores que potencializem os efeitos colaterais. A fibrilação atrial também pode responder bem ao uso de beta-bloqueadores, porém quando indícios de diminuição do débito seu uso deve ser interrompido<sup>20,35</sup>.

Os beta-bloqueadores também têm sido indicados nos casos de insuficiência cardíaca<sup>11,20,35</sup>. A ativação crônica do sistema autônomo simpático é benéfica a curto prazo, porém, potencializa a hipertrofia cardíaca, remodelamento de câmara, necrose de miócitos, aumento do tecido fibroso, aumento crônico da frequência cardíaca, aumento crônico da pós-carga e precipita arritmias cardíacas<sup>10</sup>(Figura 4).

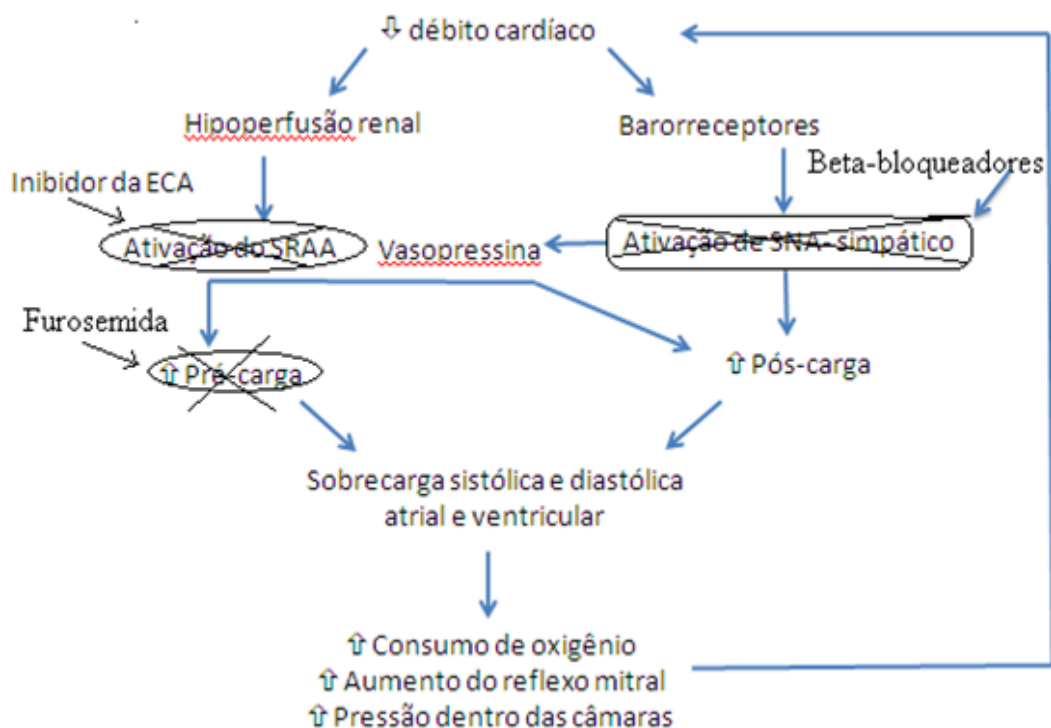


Figura 4: Esquema do tratamento do paciente com insuficiência cardíaca no Estágio C compensado. Nesse momento o estímulo adrenérgico crônico e a pré-carga são suprimidos pra maior conforto da função cardíaca, além da supressão da pós-carga aumentada com a inibição da ECA.

Os receptores beta adrenérgicos sob estímulo crônico ficam menos sensíveis, e a disfunção sistólica pode ocorrer pela hiporresponsividade desses receptores<sup>35</sup>.

O metoprolol usado precocemente aumenta o débito da contração atrial no preenchimento ventricular, pela diminuição da pressão ventricular diastólica final. Esse efeito aumenta o débito cardíaco, ao mesmo tempo em que suprime a regurgitação mitral<sup>37</sup>. O uso crônico do metoprolol em cães com insuficiência cardíaca diminuiu a atividade de mensageiros secundários da apoptose, diminuindo o remodelamento cardíaco e preservando a função ventricular<sup>11</sup>. Em cães com insuficiência cardíaca classificada como classe III o uso do metoprolol foi bem aceito na dose de 0,2 a 1,5 mg/kg a cada 12 horas, onde a dose inicial era aumentada a medida que o paciente tolerasse a medicação. Os principais efeitos colaterais relatados ao uso do metoprolol foram síncope, diarréia, fraqueza, alopecia, anorexia, letargia e agressividade<sup>35</sup>.

O metoprolol também interfere no metabolismo dos miócitos cardíacos, nas alterações hemodinâmicas e bioquímicas em cães com insuficiência cardíaca, uma vez que o fármaco diminui a oxidação de ácidos graxos, e aumenta a taxa de oxidação de glicose e lactato resultando em aumento da produção de ATP. O seu

uso na dose de 25 mg a cada 12 horas aumentou a fração de encurtamento e taxa de triglicérides após três meses de uso<sup>37</sup>.

O carvedilol também é um beta-bloqueador que retarda o remodelamento ventricular. Além disso o carvedilol ainda é antiarrítmogênico e antioxidante<sup>3</sup>.

O manejo dietético para cães em estágio C deve objetivar a perda mínima de massa muscular. Logo, deve-se evitar o uso das dietas hipoprotéicas, assim como a dieta hiposódica já pode ser indicada. O desbalanço entre anabolismo e catabolismo pode ser induzido pela congestão pancreática e aumento de fatores inflamatórios catabólicos que induzem a lipólise e proteólise. A caquexia pode ser induzida ainda pelo aumento crônico da concentração de catecolaminas. A correção da hipomagnesemia pode ser realizada por meio da reposição dietética. Ainda, a suplementação com ômega 3 pode diminuir a incidência de caquexia e arritmias<sup>20,38</sup>.

#### **2.4.6 Estágio D**

Os pacientes classificados em estágio D são animais refratários às recomendações do tratamento de pacientes estágio C. Como já citado, os inibidores da ECA sempre devem ser prescritos. Os animais classificados em estágio D em descompensação aguda devem ser infundidos com furosemida na taxa de 1 mg/kg/h até o conforto respiratório ou no máximo durante 4 horas. Esse tratamento é indicado em pacientes com a função renal ainda íntegra. Nesses pacientes a redução da pós-carga deve ser mais agressiva e os vasodilatadores arteriais como a infusão de nitroprussiato sódico na dose de 1 mcg/kg/h, a hidralazina na dose de 0,5-2,0 mg/kg pela via oral ou a amlodipina na dose de 0,05 a 0,1 mg/kg também pela via oral, devem ser utilizados. Recomenda-se a utilização desses fármacos na dose mais baixa possível e o aumento deve ser realizado a cada hora até a queda de 5-10% na pressão sistólica arterial<sup>20</sup> (Figura 5).

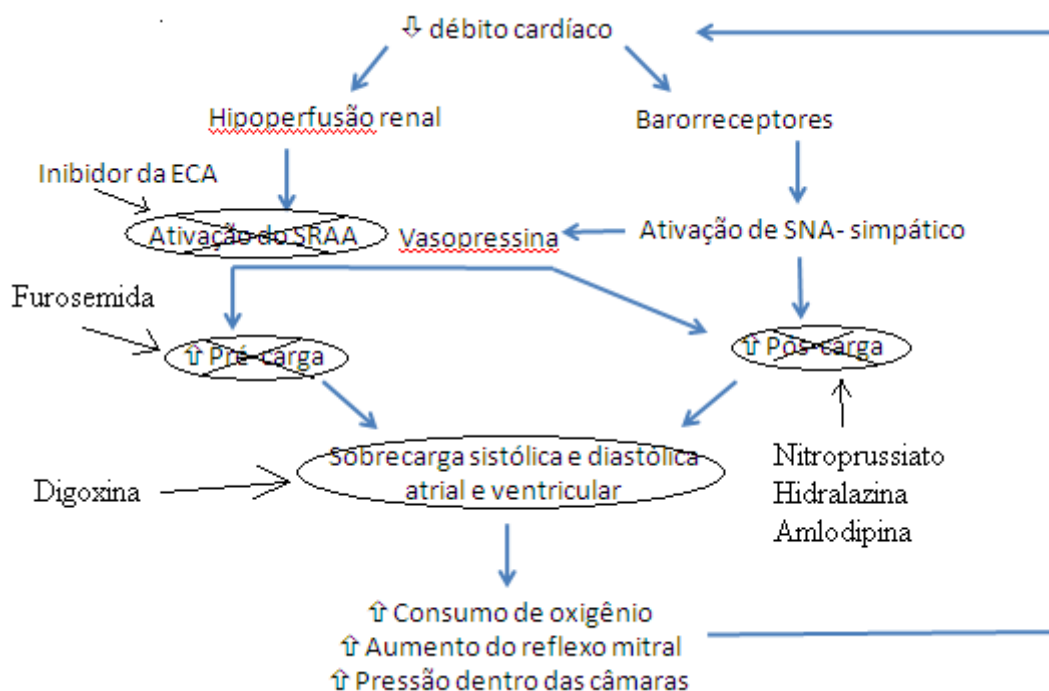


Figura 5: Esquema do tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca no Estágio D.

Os pacientes compensados classificados em estágio D necessitam de estratégias de aplicações de furosemida diferentes dos outros pacientes quanto a dose, frequência e via. A pré-carga aumentada ainda pode ser suprimida pela associação da furosemida com a hidroclortiazida. A espironolactona deve ser utilizada, porém os betabloqueadores devem ser evitados. A digoxina deve ser indicada nesse estágio<sup>20</sup>. Nesse momento, deve-se ter um cuidado especial com a nutrição. Dietas hipossódicas são pouco palatáveis e a anorexia deve ser combatida extensivamente, logo alimentos palatáveis e medicamentos orexígenos devem ser indicados<sup>38</sup>.

Os inibidores da fosfodiesterase 5 são representados pelo sildenafil, tadalafil e vardenafil e podem ser indicados nesse estágio da doença. A fosfodiesterase 5 é expressa abundantemente no pulmão, e sua inibição está associada a vasodilatação de vasos pulmonares e o combate a hipertensão pulmonar<sup>15,20</sup>.

## 2.5 PROGNÓSTICO

A classificação funcional da endocardiose mitral tem sido utilizada frequentemente pelas pesquisas e correlacionada com o tempo de sobrevivência dos pacientes. Em média, animais classificados como ISACHC classe I podem sobreviver por longos períodos sem internações ou óbitos; animais ISACHC classe II sobrevivem por até aproximadamente 50 meses; porém, os animais ISACHC classe III morrem, em média, em até 30 meses após o diagnóstico.

A presença ou não de síncope, em cães com degeneração valvar mixomatosa, também é fator prognóstico, sendo que os cães apresentam 1,7 vezes mais chance de óbito. A presença da dispnéia e de arritmias também são fatores prognósticos ruins.

O ecocardiograma se torna extremamente importante para o prognóstico e acompanhamento da evolução da doença. O fator prognóstico mais importante parece ser a relação entre o diâmetro do átrio esquerdo e da raiz aórtica. A relação maior 1,7 aumenta a chance de óbito em 2,64 vezes. A presença de degeneração em ambos os folhetos da mitral, o índice de volume sistólico final, e a duração da desaceleração da onda E também são relacionados com menor sobrevivência. O índice de volume sistólico final diminuído aumenta em até três vezes a chance de óbito, apontando que a disfunção sistólica deve ser associada a pior prognóstico<sup>5</sup>.

A gravidade da ativação crônica simpática também tem valor prognóstico. Pacientes caninos com insuficiência cardíaca causada por degeneração valvular que possuem altos níveis plasmáticos de norepinefrina têm menor taxa de sobrevivência, e pacientes tratados e estáveis apresentam menores níveis de norepinefrina plasmática. Altas taxas de norepinefrina ainda podem estar diretamente correlacionadas com as classificações funcionais mais graves da Classificação da Associação do Coração de Nova Iorque adaptada para cães. Níveis altos de endotelina plasmática foram associados a menor taxa de sobrevivência em cães com insuficiência cardíaca<sup>10</sup>.

## 2.6 CONCLUSÃO

Para o tratamento eficaz da insuficiência cardíaca causada pela degeneração valvar mixomatosa o clínico deve dominar os conhecimentos sobre a patogenia e história natural da doença, pois a depender da fase de evolução e resposta compensatória, cada indivíduo necessita de um medicamento. Isso é facilmente observado principalmente nos animais em estágio III e IV da classificação de Nova Iorque, quando a frequência de aparecimento de disfunção sistólica justifica a utilização de inotrópicos positivos, mesmo na degeneração valvar mixomatosa, que é uma doença que classicamente não causa disfunção sistólica.

Por se tratar de uma doença de progressão crônica, o clínico deve observar as alterações estruturais do coração e sinais clínicos e correlacioná-los com a patogenia para incluir as medicações adequadas àquele paciente, no intuito de diminuir a velocidade de evolução da doença e retardar o aparecimento da insuficiência cardíaca congestiva.

## 2.7 REFERÊNCIAS

- 1- FONFARA, S. et al Cardiac troponin I as a marker for severity and prognosis of cardiac disease in dogs. **The Veterinary Journal**, vol. 184, p. 334-339, 2010.
- 2- HÄGGSTRÖM, J.; PEDERSEN, H. D.; KVART, C. New insights into degenerative mitral valve disease in dogs. **Veterinary Clinical Small Animal**. vol. 34, p. 1209–1226, 2004.
- 3- HAMLIN, R. L. Geriatric Heart Diseases in Dogs. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, vol. 35, p. 597–615, 2005.
- 4- BORGARELLI, M.; ZINI, E.; D'AGNOLO, G.; TARDUCCI A.; SANTILLI R. A.; CHIAVEGATO D.; TURSI, M.; PRUNOTTO, M.; HÄGGSTRÖM, J. Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. **Journal of Veterinary Cardiology**, vol.6, n. 2, p. 27-34, november, 2004.
- 5- BORGARELLI , M.; SAVARINO, P.; CROSARA, S.; SANTILI, A.; CHIVEGATO, D; POGGI, M.; BELLINO, C.; ROSA, G.; ZANATTA, R.; HÄGGSTRÖM, J.; TARDUCCI,



A. Survival Characteristics and Prognostic Variables of Dogs with Mitral Regurgitation Attributable to Myxomatous Valve Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, vol. 22, p. 120–128, 2008.

6- MOESGAARD, S.G; SORENSEN, T.M.; STERUP, A.; TARNOW, I.; KRISTENSEN, A.T.; JENSEN, A.L.; OLSEN, L.H. Changes in platelet function in Dachshunds with early stages of myxomatous mitral valve disease. **Research in Veterinary Science**, vol. 86, p. 320–324, 2009.

7- ABBOT, J. A. Acquired Valvular Disease. In: TILLEY, L. P. et al. **Manual of canine and feline cardiology**. 4.ed. Philadelphia: Saunders, 2008, cap. 4 p.78-98.

8- BORGARELLI, M.; HAGGSTROM, J. Canine Degenerative Myxomatous Mitral Valve Disease: Natural History, Clinical Presentation and Therapy. **Veterinary Clinical of Small Animal**, vol. 40, p. 651–663, 2010.

9- TERZO, E.; DI MARCELLO, M.; MCALLISTER, H.; GLAZIER, B.; LO COCO, D.; LOCATELLI, C.; PALERMO, V.; BRAMBILL, P. G. Echocardiographic assessment of 537 dogs with mitral valve prolapsed and leaflet involvement. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, vol. 50, n. 4, p. 416-422, 2009.

10- SISSON, D. D. Neuroendocrine evaluation of cardiac disease. **Veterinary Clinical of Small Animal**, vol. 34, p. 1105-1126, 2004.

11- SABBAH, H. N.; SHAROV, V. G.; GUPTA, R. C.; TODOR, A.; SINGH, V.; GOLDSTEIN, S. Chronic Therapy With Metoprolol Attenuates Cardiomyocyte Apoptosis in Dogs With Heart Failure. **Journal of the American College of Cardiology**, vol. 36, n. 5, 2000.

12- EICHHORN, E. J.; MEDICAL THERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE Role of ACE Inhibitors and P-Blockers. **Cardiology Clinics**, vol. 16, n. 4, p. 711-725, nov. 1998.

13- TARNOW, I.; OLSEN, L. H.; JENSEN M. B.; PEDERSEN K. M.; PEDERSEN H. D.; Determinants of weak femoral artery pulse in dogs with mitral valve prolapse. **Research in Veterinary Science**, vol. 76, p. 113–120, 2004.

14- MORAIS, H. A.; SCHWARTZ, D. S. Pathophysiology of Heart Failure. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. (Eds.). **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. Philadelphia: WB Saunders Co, 2005. p. 914-940.

15- KELLIHAN, H. B.; STEPIEN, R. L. Pulmonary Hypertension in Dogs: Diagnosis and Therapy. **Vet Clin Small Anim**, vol. 40, pg 623–641, 2010.

16- THAMES, M. D.; KINUGAWA, T.; SMITH, M. L.; DIBNER-DUNLAP, M. E.; Abnormalities of baroreflex control in Heart Failure. **Journal on American College of Cardiology** , vol. 22, n.4, pg, 56A-60A, 1993.

17- KINUGAWA, T.; DIBNER-DUNLAP, M. E.; SICA, D. A.; THAMES, M. D. Treatment With Enalapril Fails to Prevent Impaired Cardiopulmonary Baroreflex Control in Dogs With Left Ventricular Dysfunction. **Journal of Cardiac Failure**, vol. 1, n.. 5, pg 381-389, 1995.

18- KIM, S.; IWAO, H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensina II-mediated cardiovascular and renal diseases. **Pharmacological Reviews**, vol. 52, n.1, pg 11-34, 2011.

19- JUGDUTT, B. I. Effect of Captopril and Enalapril on Left Ventricular Geometry, Function and Collagen During Healing After Anterior and Inferior Myocardial Infarction in a Dog Model. **Journal of American College of Cardiology**, vol. 25, n. 7, pg 1718-1725, 1995.

20- 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 Heart Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, vol. 23, p. 1142–1150, 2009.

21- COBALTZKY, F.; VOLLMAR, A.; MÖNCH, U.; HERMANN, W. Synthesis and Distribution of Atrial Natriuretic Peptide (ANP) in Hearts from Normal Dogs and Those with Cardiac Abnormalities, **Journal of Comparative Pathology**, vol. 108, p. 149-163, 1993.

22- ATKINSON, K. J.; FINE, D.M.; THOMBS, L. A.; GORELICK, J. J.; DURHAM H.E. Evaluation of Pimobendan and N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide in the Treatment of Pulmonary Hypertension Secondary to Degenerative Mitral Valve Disease in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, vol. 23, p.1190–1196, 2009.

23- CHIAVEGATO, D.; BORGARELLI, M.; DÁGNOLO, G.; SANTILI, R. A. Pulmonary hypertension in dogs with mitral regurgitations attributable to myxomatous valve disease. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, vol. 50, n. 3, 2009.

24- ZOIS, N. E.; MOESGAARD, S. G.; KJELGAARD-HANSEN, M.; RASMUSSEN, C. E.; FALK, T.; FOSSIN C.; HÄGGSTRÖM, J.; PEDERSEN, H. D.; OLSEN, L. H. Circulating cytokine concentrations in dogs with different degrees of myxomatous mitral valve disease. **The Veterinary Journal**, 2011.

25- KVART, C; HÄGGSTRÖM, J.; PEDERSEN, H. D.; HANSSON, K.; ERIKSSON, A.; JÄRVINEN, A.; TIDHOLM, A.; BSENKO, K.; AHLGREN, E.; ILVES, M.; ABLAD, B.; FALK, T.; BJERKAS, E.; GUNDLER, S.; LORD, P.; WEGELAND, G.; ADOLFSSON, E.; CROFITZEN, J. Efficacy of Enalapril for Prevention of Congestive Heart Failure in Dogs with Myxomatous Valve Disease and Asymptomatic Mitral Regurgitation. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, vol.16, p. 80–88, 2002.

26- BENCH (Benazepril in Canine Heart disease) Study Group The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, long-term clinical trial, **Journal of Veterinary Cardiology**, vol. 1, n. 1, pg7-18, May, 1999.

27- AMBERGER, C.; CHETBOUL, V.; BOMASSI, E.; ROUGIER, S.; THOULON, F. Comparison of the effects of imidapril and enalapril in a prospective, multicentric randomized trial in dogs with naturally acquired heart failure. **Journal of Veterinary Cardiology**, vol.6, n. 2, p. 9-16, November 2004.

28- BENCH (Benazepril in Canine Heart disease) Study Group. Long-term tolerability of benazepril in dogs with congestive heart failure. **Journal of Veterinary Cardiology**, vol.6, n. 1, p. 7-13, May 2004.

29- VELDHUISEN, D. J. V.; GENTH-ZOTZ, S.; BROUWER, J.; BOOMSMA, F.; NETZER, T; IN'T VELD, A. J. N.; PINTO, Y. M.; LIE, K. I.; CRIJNS, H. J. G. M. High- Versus Low-Dose ACE Inhibition in Chronic Heart Failure A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Imidapril. **Journal of the American College of Cardiology**, vol. 32, n. 7, p. 1811-1818 1998.

30- THOMASON, J. D.; ROCKWELL, J. E.; FALLAW, T. K.; CALVER, C. A. Influence of combined angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone on serum K, Mg, and Na concentrations in small dogs with degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, vol. 9, p. 103-108, 2007.

31- BERNAY, F.; BLAND, J.M.; HÄGGSTRÖM, J.; BADUEL, L.; COMBES, B.; LOPEZ, A.; KALTSATOS, V. Efficacy of Spironolactone on Survival in Dogs with Naturally Occurring Mitral Regurgitation Caused by Myxomatous Mitral Valve Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, vol. 24, pg 331–341, 2010.

32- BOSWOOD, A. Current Use of Pimobendan in Canine Patients with Heart Disease. **Journal of Veterinary Clinical Small Animals**, vol. 40, p. 571–580, 2010.

33- CHETBOUL, V.; LEFEBVRE, H. P.; SAMPEDRANO, C. C.; GOUNI, V.; SAPONARO, V.; SERRES, F.; CONCORDET, D.; NICOLLE, A. P.; POUCHELON, J. Comparative Adverse Cardiac Effects of Pimobendan and Benazepril Monotherapy in Dogs with Mild Degenerative Mitral Valve Disease : A Prospective, Controlled, Blinded, and Randomized Study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, vol. 21, p. 742–75, 2007.

- 34- HÄGGSTRÖM, 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. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, vol. 22, p. 1124–1135, 2008.
- 35- RUSH, J. E.; FREEMAN, L. M.; HILER, C.; BROWN, D. J. Use of metoprolol in dogs with acquired cardiac disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, vol.4, n. 2, pg 23-28, November, 2002.
- 36- SHIMOYAMA, H.; SABBAH, N. H.; ROSMAN, H.; ALAM, M.; GOLDSTEIN, S.; Effect of 13-blockade on left atrial contribution to ventricular filling in dogs with moderate heart failure. **American Heart Journal**, vol. 131, n. 4, 772-777, 1996.
- 37- PANCHAL, A. R.; STANLEY, W. C.; KERNER, J.; SABBAH, H. Beta-Receptor Blockade Decreases Carnitine Palmitoyl Transferase I Activity in Dogs With Heart Failure. **Journal of Cardiac Failure**, vol. 4, n. 2, p. 121-126, 1998.
- 38- von HAEHLING, S. V.; LAINSCAK, M.; SPRINGER, J.; ANKER S. D. Cardiac cachexia: A systematic overview. **Pharmacology & Therapeutics**, vol. 121, p. 227–252, 2009.

## **CAPÍTULO 2**

### **Bloqueadores de receptores de angiotensina II**

Artigo a ser submetido à publicação no Periódico Medvop.

## **Bloqueadores de receptores de angiotensina II**

### **RESUMO**

A insuficiência cardíaca causa a ativação de mecanismos compensatórios que ao tentar manter o débito, sobrecarregam o coração e influenciam na evolução da doença. A terapia tem focalizado a inibição desses mecanismos compensatórios, principalmente, da produção da angiotensina II (ANG II). Os fármacos de escolha em cardiopatas têm sido os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), que tem mostrado efeitos colaterais importantes em humanos e ainda, as pesquisas revelam que o bloqueio da produção da ANG II pelos inibidores da ECA, pode ter um escape através de outras vias de ativação. Por isso, na medicina humana os bloqueadores de receptores de ANG II (BRAS) têm sido estudados, com resultados eficientes no controle dos sinais da insuficiência cardíaca. O mecanismo de ação dos BRAS e seus efeitos ainda não estão completamente elucidados, principalmente por que, o bloqueio se dá em um tipo de receptor de ANG II, os receptores AT1. É obvia um maior acúmulo de ANG II, que teoricamente se ligariam aos receptores AT2, cujos efeitos ainda estão sendo estudados. Nesse artigo os autores revisam a fisiologia e patofisiologia da produção e efeitos da ANG II, assim como os principais BRAS usados na medicina humana e seus resultados.

**Palavras-chave:** Hipertensão, sistema neuroendócrino, doença crônica.

## Angiotensin II receptors blockers

### ABSTRACT

Heart failure activates compensatory mechanisms, that trying to maintain cardiac output, causes a volume overload and the disease progression. The treatment aims to inhibit this compensatory mechanisms, more objectly, the angiotensin II (ANG II) production. The first choice drugs to cardiopathy disease are the angiotensin converting enzymes (ACE) inhibitors, that have been demonstrating important adverse effects in humans, and more, the trials reveals that, there is other ANG II pathways of productions. For those reasons, the ANG II receptors blockers (ARBs) uses have been researched, and results are showing efficiency on heart failure signs. The ARBs action and effects are not fully understood. The receptors of ANG II type 1 (AT1), that are blocked by this drugs, but the ANG II excess, teorically would bound on the ANG II type II (AT2) receptor, whose effects are the focus of many studies. Inthis paper, the autors reviwed the ANG II effects, phisiology and pathology production, and the mostly used ARBs and results

**Key-words:** Hypertension, neuroendocrine system, chronic disease.



## **3 Cap. 2 – Bloqueadores de receptores de angiotensina II**

### **3.1 INTRODUÇÃO**

A doença estrutural cardíaca tende a alterar a hemodinâmica, e diminuir o débito cardíaco, conseqüentemente a perfusão dos órgãos, incluindo o rim (HAMLIN, 2005). De maneira geral, a doença cardíaca causa uma falha na regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) resultando no excesso de angiotensina II (ANG II) circulante (NANTEL e COTRET, 2010). A ANG II tem papel na regulação da pressão arterial e equilíbrio hidroeletrólítico e atua em receptores específicos nas células do endotélio, rins, adrenais e outros órgãos (MIYAZAKI, et al., 2006). Muitos dos efeitos fisiológicos e patológicos da ANG II ainda estão sendo descritos, assim como os efeitos do seu bloqueio. Dentre os efeitos da ativação crônica do SRAA devido a cardiopatia, a hipertensão arterial sistêmica é a mais discutida e estudada (TAKAI, 1997).

Em humanos cardiopatas objetiva-se diminuir a morbidade e o risco de morte com o controle da pressão arterial, por meio da inibição farmacológica da enzima conversora de angiotensina (ECA) (COCA et al., 2003). Os inibidores da ECA vêm sendo utilizados como antihipertensivos em pacientes insuficientes cardíacos caninos e felinos (HAMLIN, 2005), assim como nos humanos (LANG et al., 1997).

Sabe-se que os inibidores da ECA bloqueiam a formação de ANG II e aumentam a formação de vasodilatadores benéficos, como a bradicinina e a substância P (FABIANI et al., 2000; GAVRAS, 2000; SMITH et al., 1992). Todavia, os inibidores da ECA podem não ser tolerados por pacientes humanos por causar efeitos adversos como angioedema, anafilaxia, tosse, hipotensão, disfunção renal, neutropenia, erupções cutâneas e sinais gastrointestinais (TANSER et al., 2000; SWEDBERG et al., 1999). Além disso, sabe-se que há formação de ANG II por vias alternativas a da renina como a via da quimase e outras (SISSON, 2004). Como alternativa para o bloqueio da ANG II, os fármacos bloqueadores dos receptores de ANG II (BRA) estão sendo utilizados no controle dos efeitos deletérios das altas concentrações persistentes de ANG II, sendo considerados potentes e não possuem os efeitos indesejados dos inibidores da ECA (NANTEL e COTRET, 2010; SIERRA, 2007; CLELAND, 2006).

Objetiva-se com este estudo revisar o papel atual do BRA em pacientes cardiopatas humanos, e as possíveis utilizações em cães.

### **3.2 FORMAÇÃO DE ANG II**

A produção de renina no aparelho justaglomerular renal pode ser iniciada por estímulo dos receptores adrenérgicos  $\beta_1$  renais, diminuição da perfusão renal e redução da absorção de sódio tubular. A renina estimula a clivagem do angiotensinogênio plasmático em angiotensina I (ANG I). A clivagem da ANG I em ANG II ocorre através da ECA, que existe sob a forma solúvel e ligada às membranas citoplasmática, tanto de células endoteliais, quanto de células epiteliais tubulares renais de borda em escova. A enzima também inativa a bradicinina, um potente vasodilatador (CAREY e SIRAGY, 2009; SISSON, 2004).

É importante salientar que a ANG II pode ser produzida por diversas vias senão pela conversão da ECA. A catepsina G, a elastase, o ativador de plasminogênio tecidual, a via da quimase e outros atuam na produção de ANG II, independentemente da ECA. A importância de cada via na concentração final da ANG II é específica de cada espécie (SISSON, 2004). Comparou-se a porcentagem de contribuição da produção de ANG II de origem pela via da quimase e pela via da ECA em cães hípidos. Os resultados revelaram que 25% pela via da quimase e 75% pela via da ECA. Nos humanos e nos felinos a proporção se inverte sendo 75% da ANG II produzida pela via da quimase e 25% pela ECA (MIYAZAKI et al., 2006).

Como já discutido, a ANG II pode ser formada a partir da produção de renina pelo aparelho justaglomerular. A ANG II formada a partir de vias alternativas a da ECA como a via da quimase são consideradas ANG II tecidual (MIYAZAKI, et al., 2006), e sua produção não sofre influência da ECA (TAKAI, 1997). Como os fármacos inibidores da ECA diminuem a produção da ANG II circulante e combatem a hipertensão, a formação da ANG II tecidual e seus efeitos não são combatidos com os inibidores da ECA (MIYAZAKI et al., 2006; PERRY et al., 2002).

As altas concentração plasmáticas de ANG II, de forma crônica, em pacientes cardiopatas recebendo inibidores da ECA, foi estudada em humanos. Nos primeiros meses a concentração plasmática da ANG II e da aldosterona se mantém em limites

baixos. Entretanto, a administração crônica dos inibidores da ECA está associada ao aumento gradativo da concentração plasmática de ANG II, sugerindo a importância de outras vias de formação de ANG II de forma crônica (POOLE-WILSON, 2003; BIOLLAZ et al., 1982).

### **3.3 EFEITOS DA ANGIOTENSINA II (ANG II)**

A ANG II e seus efeitos celulares têm grande impacto na patofisiologia da insuficiência cardíaca. Há indícios que a ANG II atuante nos miócitos, fibroblastos e células endoteliais do coração é produzida localmente, sendo independente da concentração sérica da substância. Tal afirmação é sustentada pela concentração de ANG II 100 vezes maior no tecido cardíaco quando comparada à concentração plasmática. Além disso, todos os componentes da ativação da ANG II estão presentes em altas concentrações no tecido cardíaco (CAREY e SIRAGY, 2009). A ANG II, juntamente com a aldosterona, influencia diretamente na remodelamento das câmaras atriais e ventriculares em pacientes cardiopatas (SISSON, 2004).

A meia vida da ANG II é ultracurta (dois minutos), e ela modula a pressão arterial e o volume sanguíneo circulante. A ANG II tem efeitos celulares e teciduais que resultam no controle da pressão arterial e da volemia, que incluem vasoconstrição, reabsorção renal de sódio, inibição da liberação de renina, estímulo da liberação de aldosterona (CAREY e SIRAGY, 2009), interferência na contração dos miócitos cardíacos, regulação da mitose de miócitos e fibroblastos (REGITZ-ZAGROSEK et al., 1995), disfunção endotelial, liberação de catecolaminas, indução de formação de colágeno, elastina, fatores de crescimento e citocinas, e peroxidação de lipoproteínas (SIERRA, 2007; KIM e IWAO, 2011 ). O controle da proliferação tecidual exercido pela ECA envolve a expressão genética de substâncias controladoras do crescimento celular de alguns tecidos como endotelial, vascular, endócrino e neurológico (TAKAI, 1997; DE GASPARO et al., 2000).

A ANG II também induz a hipertrofia de miócitos em cultura celular e *in vivo*, pelo efeito direto e pelo estímulo da produção de fator de crescimento beta, que também tem potencial mitogênico. A ANG II, sinergicamente a epinefrina em concentrações elevadas, induz a apoptose e necrose de miócitos. Esses fatores culminam na alteração da geometria do ventrículo, que diminui por fim sua eficiência

de bomba, e aumenta o estresse da parede deteriorando, ainda mais a função cardíaca (EICHHORN, 1998).

A disfunção sistólica que faz parte da história natural dos insuficientes cardíacos também pode ser um efeito direto da ANG II no miócito. A ANG II altera a expressão da miosina, transcrevendo a cadeia alterada que suprime a força de contração (EICHHORN, 1998; KIM e IWAO, 2011).

A produção desregulada de ANG II tem sido relacionada à insuficiência cardíaca, remodelamento cardíaco e vascular e glomeruloesclerose (KIM e IWAO, 2011).

### **3.4 RECEPTORES DE ANG II**

A ação biológica da ANG II depende da ligação e ativação de receptores específicos de dois tipos: receptor de ANG II tipo I (AT1) e receptor de ANG II tipo 2 (AT2). A sua potência em determinado tecido é diretamente proporcional à densidade da expressão dos receptores na membrana celular (DE GASPARO et al., 2000).

Há uma densidade moderada de receptores de ANG II AT1 no tecido cardíaco de condução. Logo, há efeito da ANG II no cronotropismo também (SMITH et al., 1992; AVILA et al., 2010). Nos humanos, a expressão de receptores AT1 alterados leva ao desenvolvimento de doenças hipertensivas e cardiopatias (DE GASPARO et al., 2000).

Enquanto o receptor AT1 vem sendo amplamente investigado e desvendado, os efeitos do receptor AT2 ainda são controversos. No geral, há um consenso pela hipótese da ativação dos AT2 ter efeitos que antagonizam os efeitos AT1, mas a confirmação e os mecanismos ainda estão sendo estudados. Sabe-se que a densidade e distribuição de receptores AT2 são maiores em tecidos fetais, fortalecendo a hipótese da influência de sua ativação no desenvolvimento fetal e organogênese (KIM e IWAO, 2011; DE GASPARO et al., 2000). O efeito antagônico do receptor AT2 não requer a ativação do AT2, mas a presença deste receptor já causa alterações no receptor AT1 e supressão dos seus efeitos (ABDALLA, 2001)

Nos tecidos fetais de roedores e humanos há prevalência e alta densidade de receptores AT2. Logo após o nascimento há diminuição da densidade e inversão da proporção com os receptores AT1. Nos adultos os receptores AT2 estão presentes

em baixa densidade no cérebro, coração, vasos sanguíneos e glândula adrenal (KIM e IWAO, 2011; AVILA et al., 2010). A ativação dos AT2 suprime a proliferação celular (MATSUBARA, 1998) e induz apoptose (YAMADA et al., 1996).

A ligação da ANG II com seus receptores específicos altera a conformação do receptor que interage com moléculas G citoplasmáticas e ativa segundo mensageiros como as fosfolipases, canais iônicos e canais de cálcio (DE GASPARO et al., 2000).

A hipertrofia cardíaca causada pela doença cardíaca inverte a relação da expressão dos receptores de ANG II, aumentando a densidade dos receptores AT2 e diminuindo a expressão de receptores AT1 (AVILA et al., 2011). A densidade dos receptores AT1 em cardiopatas humanos graves é menor do que a dos pacientes em estágio inicial, por isso sugere-se que os efeitos benéficos dos BRAS sejam mais importantes no estágio inicial das cardiopatias (REGITZ-ZAGROSEK et al., 1995).

A presença do receptor AT2 é essencial para a hipertrofia cardíaca, contudo, ao mesmo tempo tem a capacidade de preveni-la, dependendo da etiologia da hipertrofia. Esses dados contraditórios revelam que o receptor AT2 influencia na hipertrofia cardíaca por mecanismos ainda desconhecidos (AVILA et al., 2011)

Há ainda receptores de angiotensina não AT1 ou AT2 no cérebro de humanos e roedores. Apesar da função ainda incógnita desses receptores, suspeita-se que exerçam influência no sistema renina angiotensina aldosterona, e possam ter relevância no controle da pressão arterial (WANGLER et al., 2011).

### **3.5 BLOQUEADORES DE ANG II**

Os BRAS bloqueiam os receptores de angiotensina II AT1 no plasma e nos tecidos. O uso dos BRAS diminui a atividade da ECA tecidual no miocárdio e a concentração tecidual de ANG II de cães insuficientes cardíacos (PERRY et al., 2002; KIM e IWAO, 2011).

O bloqueio dos receptores de ANG II AT1 causa um aumento da atividade plasmática da renina, provavelmente por um efeito de *feedback* negativo. Os efeitos dos BRAS são proporcionais a esse aumento da atividade plasmática da renina (FABIANI et al., 2000).

Com o uso dos BRAS há uma maior expressão dos receptores AT1, porém, os efeitos da sua ativação são deprimidos. A sinalização intracelular após a ativação do AT1, em pacientes que usam BRAS, fica alterada e justifica a depressão de suas funções mesmo em densidades aumentadas desses receptores. A densidade de receptores AT2 se mantém inalterada (ROLEAU et al., 2001).

O tratamento da insuficiência cardíaca deve ter como objetivo a estabilização da pressão arterial, a melhora dos sinais clínicos, da qualidade de vida, da capacidade de exercício do paciente, diminuição na frequência e número de internações, na morbidade e mortalidade, e na evolução da doença (SISSON, 2004). Os BRAS vêm sendo utilizados como anti-hipertensivos em humanos com os mesmos efeitos dos inibidores da ECA, porém os BRAS não aumentam a concentração sérica de bradicinina (EICHHORN, 1998).

Suspeita-se que a cardioproteção conferida pelos BRAS esteja relacionada ao bloqueio dos receptores AT1 e aumento da expressão de receptores AT2 (JUGDUTT e MENON, 2004). A ativação dos receptores de angiotensina AT2 pré sinápticos no coração inibe a recaptção da adrenalina e norepinefrina liberados nas fendas sinápticas, diminuindo a atividade simpática. A hiperatividade simpática crônica é um dos fatores que contribuem para a evolução da insuficiência cardíaca. A inibição da recaptção de adrenalina e noradrenalina ainda diminui a liberação do cálcio pelos retículos endoplasmáticos dos miócitos cardíacos, suprimindo a ativação de mensageiros secundários deletérios (OKUDA et al, 2004). A supressão da atividade simpática também pode ser interpretada como um fator que suprime a função sistólica, o que contraindicaria a utilização dos BRAS em pacientes com disfunção sistólica (PERRY et al., 2002) e sua associação com beta-bloqueadores (OKUDA et al, 2004).

O bloqueio dos receptores de ANG II também causa vasodilatação renal, protegendo o órgão de eventos isquêmicos comuns em pacientes com insuficiência cardíaca, ao contrário dos inibidores da ECA que, a longo prazo, não sustentam a vasodilatação renal levando a aumento dos níveis de uréia e creatinina quando utilizados cronicamente (GAVRAS, 2000).

Por bloquearem os receptores AT1 há um acúmulo local de ANG II, que se ligará exclusivamente nos receptores AT2. Apesar da função dos receptores AT2 ainda não ser bem estabelecida, e não se conhecer os efeitos adversos em potencial do uso dos BRAS (EICHHORN, 1998), suspeita-se que o aumento do

estímulo dos receptores AT2 possam ter efeito vasodilatador, fibrinolítico e de regulação do crescimento celular assim como o aumento da bradicinina circulante da inibição da ECA. Esse fato sustenta a hipótese do efeito sinérgico entre os BRAS e os inibidores da ECA (<sup>b</sup>MCMURRAY et al., 2006)

A ativação dos receptores AT2 ativa o sistema de cininas/óxido nítrico/Gmp cíclico nos miócitos, com conseqüente vasodilatação, tendo efeito cardio e nefroprotetor (HWANG, 2002).

A seguir os fármacos BRAS mais utilizados e pesquisados serão discutidos brevemente.

### **3.5.1 Losartan**

O losartan foi o primeiro BRA a ser utilizado na rotina terapêutica em humanos (FABIANI et al., 2000). Esse fármaco foi utilizado em humanos com insuficiência cardíaca que já vinham sendo tratados com inibidores da ECA. O losartan foi bem tolerado em todos os pacientes, independente da dose, sem queda na qualidade de vida (LANG et al., 1997).

Quando o losartan foi comparado ao ramipril (inibidor da ECA) em coelhos com sobrecarga de pressão, o ramipril foi mais eficiente que o losartan em proteger a função contrátil (ROLEAU et al., 2001).

A potência do losartan também foi comparada ao do irbesartan (BRA) em pacientes humanos hipertensos. O irbesartan foi mais eficiente em diminuir a pressão arterial que o losartan, de maneira dose dependente e sem aumentos significativos de uréia e creatinina (KASSLER-TAUB et al., 1998).

### **3.5.2 Candesartan**

A associação do candesartan aos inibidores da ECA diminuiu significativamente o risco de morte por causa cardiovascular e a taxa de hospitalização em pacientes humanos hipertensos independentemente da dose do inibidor da ECA quando comparado a terapia com um inibidor da ECA associado a um placebo. Entretanto, os pacientes que receberam inibidores da ECA na dose acima da recomendada associada ao candesartan não apresentaram diferença

estatística na diminuição da pressão arterial, na função sistólica ou na classe funcional da insuficiência cardíaca quando comparados a pacientes que usaram a dose indicada do inibidor da ECA (MCMURRAY et al., 2006).

O candesartan potencializa o efeito hipotensor dos inibidores da ECA. Todavia, em pacientes com esta associação, os níveis de uréia e creatinina se elevam quando comparados aos inibidores ECA sozinhos. A associação ainda diminui os níveis de marcadores de inflamação cardíaca como o peptídeo natriurético atrial (Nt-proBNP), IL6, ICAM e MPC-I com mais potência que os inibidores da ECA sozinhos (WHITE, et al., 2007).

O grupo CHARM de investigação concluiu que a adição do candesartan a pacientes com disfunção sistólica sob a administração de medicações hipotensoras ou diuréticas, os beneficiam pela menor mortalidade por causa cardíaca e taxa de hospitalizações. A associação do candesartan não teve melhor resultados em mortalidade e taxa de internação em pacientes com hipertensão apenas quando a espironolactona (diurético) se incluía no protocolo terapêutico. Na terapia que continha a espironolactona os resultados foram inferiores ao resultados dos pacientes tratados com o placebo, sugerindo que essa associação é deletéria (YOUNG et al., 2004).

O candesartan utilizado como monoterapia foi comparado com diuréticos, bloqueadores de canais de cálcio, beta bloqueadores e inibidores da ECA em humanos com hipertensão. Houve diminuição estatisticamente significativa da pressão arterial, sendo que o candesartan foi mais eficiente como terapia solo, também apresentou eficácia quando acrescentados a uma terapia prévia (WEIR et al, 2001).

A dose e frequência de administração dos BRAS podem afetar na sua eficiência. O candesartan na dose de oito mg administrado a cada 12 horas apresentou a mesma eficiência que na dose de 16 mg a cada 24 horas, sendo que houve menos efeitos adversos quando usou-se a menor dose com maior frequência (ZUSCHKE et al., 1999).

Em roedores o candesartan se mostrou mais potente e de maior duração no bloqueio dos receptores AT1 quando comparado ao losartan. Sugere-se que essa superioridade do candesartan se deva a uma maior afinidade do fármaco com o receptor que a do losartan (FABIANI et al., 2000).



O candesartan foi comparado com o losartan em diversas doses. Ambos foram mais eficientes em diminuir a pressão de pacientes humanos hipertensos do que o placebo. O candesartan, porém, foi superior ao losartan em diminuir a pressão arterial sistólica e diastólica (LACOURCIERÉ e ASMAR, 1999).

Em pacientes humanos hipertensos sem doença cardíaca o candesartan diminui a pressão arterial dos pacientes com a mesma eficácia do enalapril (inibidor da ECA) (ZANCHETTI E OMBONI, 2001).

O candesartan também foi associado à menor prevalência de fibrilação atrial. Os pacientes com fibrilação atrial sob administração do candesartan tiveram menores taxas de mortalidade e internação (OLSSON et al., 2006).

O candesartan foi comparado com a felodipina (bloqueador de canal de cálcio) em pacientes humanos hipertensos refratários à terapia com diuréticos e betabloqueadores. Nesses pacientes o candesartan e a felodipina foram capazes de diminuir significativamente a pressão arterial quando utilizados como monoterapia, porém quando associados a outros fármacos a diminuição é mais significativa (NALBANTGIL et al., 2003).

### **3.5.3 Irbesartan**

O irbesartan diminui a pressão arterial de pacientes humanos hipertensos de maneira diretamente proporcional a dose, e esse efeito pode ser potencializado com a associação do diurético hidroclortiazida, também de maneira dose dependente. A adição do irbesartan a terapia com hidroclortiazida da mesma forma diminui os efeitos da hidroclortiazida como a hipocalcemia e azotemia (KOCHAR, 1999; COCA et al., 2003). O irbesartan ainda tem a capacidade de aumentar a sensibilidade à insulina em pacientes humanos hipertensos com insuficiência cardíaca. Quando o irbesartan é comparado ao placebo, há aumento significativo da concentração sérica de potássio, mas sem alterações da bioquímica renal. Ainda, o irbesartan não diminui as concentrações séricas de fatores inflamatórios e citocinas produzidas na insuficiência cardíaca quando utilizado como monoterapia em pacientes humanos hipertensos com insuficiência cardíaca durante 16 semanas (DOEHNER et al., 2011).

O irbesartan melhora a qualidade de vida dos pacientes quando acrescentado a terapia prévia com hipotensores (exceto a espironolactona), assim como melhora a classe funcional da insuficiência cardíaca (Classificação Associação do Coração de Nova Iorque), melhora a qualidade de vida e capacidade de exercício físico. A adição do irbesartan a terapia hipotensoras prévias (exceto a espironolactona), em pacientes hipertensos com fração de ejeção diminuída, suprime os batimentos ventriculares prematuros e melhora a função sistólica e diastólica. A diminuição da função diastólica e o aumento atrial esquerdo têm sido apontados como fator prognóstico ruim em cardiopatas, logo a diminuição causada pela adição do irbesartan na terapia com vários fármacos sugere uma diminuição da velocidade de evolução da doença. O remodelamento cardíaco é outro fator prognóstico que pode ter a velocidade diminuída com a adição do irbesartan na terapia, sem grandes impactos renais ou hipotensores (KUM et al., 2008).

O irbesartan, porém, não aumentou a capacidade de exercício físico em pacientes hipertensos que já tomavam inibidor da ECA e betabloqueadores. Um dado interessante é, que os poucos pacientes que apresentaram melhora da performance do exercício físico tinham menores concentrações de ANG II plasmáticas, sugerindo que a ANG II tecidual teria um impacto maior na capacidade de exercício físico (BLANCHET et al., 2005).

O irbesartan foi testado em cães com regurgitação mitral induzida experimentalmente. Quando comparado aos cães não tratados, os cães tratados com o irbesartan na dose de 60mg/kg a cada 12 horas durante 90 dias, após a ruptura cirúrgica das cordas tendíneas, apresentaram pressão arterial menor. Porém, o irbesartan não foi capaz de prevenir a hipertrofia excêntrica, o remodelamento cardíaco, nem a alteração dos miócitos cardíacos e a função ventricular esquerda (PERRY et al., 2002).

#### **3.5.4 Valsartan**

O valsartan diminui o risco de eventos ateroscleróticos em pacientes humanos hipertensos de maneira equivalente ao captopril (inibidor da ECA). O risco de infarto do miocárdio e derrame são menores quando há associação do captopril

com o losartan, do que quando se usa ambos como monoterapias (<sup>b</sup>MCMURRAY et al., 2006).

Os cães que foram medicados com o valsartan na dose de 10 mg/kg tiveram menores áreas de infarto e remodelamento cardíaco, quando comparados a cães que não estavam sob efeitos do valsartan, após oclusão reversível da carótida. O uso do valsartan também resultou em menor disfunção sistólica após a injúria experimental (JUGDUTT e MENON, 2004). Vale salientar que o valsartan foi capaz de proteger a função sistólica de reserva em cães submetidos a doença cardíaca experimental, com a colocação de marcapasso, induzindo a frequência de 250 batimentos por minuto, em doses que variaram de 0,1 a 1 mg/kg. Considera-se a função sistólica de reserva a capacidade de resposta dos miócitos a inotrópicos como a dobutamina (OKUDA et al, 2004).

### **3.6 EFEITOS ADVERSOS**

Aproximadamente 7 a 12% dos pacientes sob terapia com BRA apresentam efeitos adversos, que incluem cefaléia e tontura (WEIR et al., 2001; LACOURCIERÉ e ASMAR, 1999). Outras pesquisas indicam que a infecção de trato respiratório superior, dor na nuca (GAVRAS, 2000), fadiga e distúrbios gastrointestinais são efeitos adversos comuns (NALBANTGIL et al., 2003). Os inibidores da ECA e os BRA são contraindicados em pacientes humanos gestantes pois podem induzir teratogenicidade (CHIANG et al., 2010).

O candesartan pode elevar os níveis de creatinina, hipotensão e hipercalemia, principalmente quando associado à espironolactona, e aos inibidores da ECA em dose elevada (YOUNG et al., 2004; <sup>b</sup>MCMURRAY et al., 2006). O irbesartan, o losartan e o candesartan podem causar cefaléia, tontura, fadiga, sinais de doença do trato respiratório superior, dor muscular, dor no peito e tosse (KOCHAR, 1999; KASSLER-TAUB et al., 1998; ZUSCHKE et al., 1999).

A supressão da atividade simpática promovida pela ativação dos receptores AT<sub>2</sub>, como já descrito, pode ser interpretada como um fator que suprime a função sistólica, o que contraindicaria a utilização dos BRAS em pacientes com disfunção sistólica (PERRY et al., 2002) e sua associação com beta-bloqueadores (OKUDA et al, 2004).

### 3.7 CONCLUSÕES

A inibição da ECA diminui a circulação de ANG II, e diminui a frequência de morte por causa cardiovascular em humanos e a taxa de internação. Os BRAS têm efeitos similares aos inibidores da ECA, porém, com um grau de tolerância maior nos pacientes humanos. Os efeitos da inibição da ECA de aumentar a concentração de bradicinina e prostaglandinas parecem oferecer mais vantagens aos pacientes cardiopatas quando comparados aos pacientes recebendo os BRAS. A associação dos IECAS com os BRAS, diminui ainda mais o risco de morte por causa cardíaca e a taxa de hospitalização em pacientes humanos, mostrando mais benefícios do que a monoterapia.

Ainda há necessidade de maior entendimento da função fisiológica dos receptores AT<sub>2</sub> de ANG II, pois estes não são bloqueados pelos BRAS. Isso é importante, pois o bloqueio dos receptores de ANG II AT<sub>1</sub> causa aumento da concentração plasmática de ANG II, culminando em uma maior disponibilidade para ligação e ativação dos receptores AT<sub>2</sub>.

Poucos experimentos utilizando um BRA foram utilizados em cães cardiopatas, e nenhum até o momento da confecção deste artigo foi testado em cães com degeneração valvar mixomatosa naturalmente adquirida. Por isso, mais pesquisas devem ser utilizadas comparando tanto a utilização isolada do BRA em cães como a associação com inibidores da ECA e  $\beta$ -bloqueadores.

### 3.8 REFERÊNCIAS

ABDALLA, S.; LOTHER, H.; ABDEL-TAWAB, A. M.; QUITTERER, U. The angiotensin II AT<sub>2</sub> receptor is na AT<sub>1</sub> receptos antagonist. **The journal of Biological Chemistry**, vol. 276, n. 43, p. 39721-39726, 2001.

AVILA, M. D.; .MORGAN, J. P.; YAN, X. GeneticallyModifiedMouseModels Used for Studying the Role of the AT<sub>2</sub> Receptor in Cardiac Hypertrophy and Heart Failure **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, p. 1-5, vol. 2011.

BLANCHET, M.; SHEPPARD, R.; RACINE, N.; DUCHARME, A.; CURNIER, D.; TARDIF, J.; SIROIS, P.; LAMOUREUX, M.; CHAMPLAIN, J.; WHITE, M. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor plus irbesartan on maximal and submaximal exercise capacity and neurohumoral activation in patients with congestive heart failure. **American Heart Journal**, vol. 149, p. 938.e1-938.e7, 2005.

BIOLLAZ, J.; BRUNNER, H. R.; GAVRAS, I.; WAEBER, B.; GAVRAS, H. Antihypertensive therapy with MK 421: Angiotensin II- Renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, vol. 4, p. 966-972, 1982.

CAREY, R. M.; SIRAGY, H. M. Newly Recognized Components of the Renin-Angiotensin System: Potential Roles in Cardiovascular and Renal Regulation. **Endocrine Reviews**, vol. 24, n. 3, p. 261–271, 2009.

CHIANG, C.; WANG, T.; LI, YI-HENG; LIN, TSUNG-HSIEN; CHIEN, KUO-LIONG; YE, H.; SHYU, K.; TSAI, W.; CHAO, T.; HWANG, J.; CHIANG, F.; CHEN, J. Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology for the Management of Hypertension. **Journal of Formosan Medical Association**, vol 109, p. 740–773, 2010.

CLELAND, J. G. F. Papel de los ARA-II en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca: ¿qué dicen las guías de práctica clínica?. **Revista Española del Cardiología Supl**, vol.6, p. 58C-72C, 2006.

COCA, A.; CALVO, C.; SOBRINO, J.; GÓMEZ, E.; LÓPEZ-PAZ, J. E.; SIERRA, C.; BRAGULAT, E.; SIERRA, A. Once-Daily Fixed-Combination Irbesartan 300 mg/ Hydrochlorothiazide 25 mg and Circadian Blood Pressure Profile in Patients with Essential Hypertension. **Clinical Therapeutics**, vol.. 25, n. 11, p. 2849–2864, 2003.

DOEHNER, W.; TODOVIC, J.; KENNECKE, C.; RAUCHHAUS, M.; SANDEK, A.; LAINSCAK, M.; LINTHOUT, S.; TSCHOPE, C.; HAEHLING, S.; ANKER, S. D.; Improved insulin sensitivity by the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with systolic heart failure: A randomized double-blinded placebo-controlled study **International Journal of Cardiology**, p. 1-6, 2011.

DE GASPARO, M.; CATT, K. J.; INAGAMI, T.; WRIGHT, J. W.; UNGER, TH. International Union of Pharmacology. XXIII. The Angiotensin II Receptors. **Pharmacological Reviews**, vol. 52, n. 3, p. 415-472, 2000.

EICHHORN, E. J.; MEDICAL THERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE Role of ACE Inhibitors and P-Blockers. **Cardiology Clinics**, vol. 16, n. 4, p. 711-725, nov. 1998.

FABIANI, M. E.; DINH, D. T.; NASSIS, L.; CASLEY, D. J.; JOHNSTON, C. I. In Vivo Inhibition of Angiotensin Receptors in the Rat Kidney by Candesartan Cilexetil: A Comparison with Losartan. **American Journal of Hypertension**, vol. 13, n. 9, p. 1005-1013, 2000.

GAVRAS, H. Update on the Clinical Pharmacology of Candesartan Cilexetil. **American Journal of Hypertension**, vol. 13, n. 1, p. 25s-30s, 2000.

HAMLIN, R. L. Geriatric Heart Diseases in Dogs. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, vol. 35, p. 597-615, 2005.

HWANG, Y.; LU, Y. Hypertension na open-label, uncontrlled trial. **Current therapeutic research**, vol, 63, n. 3, p. 176-185, 2002.

JUGDUTT, B. I.; MENON, V. Valsartan-induced Cardioprotection Involve Angiotensin II Type 2 Receptor Upregulation in Dog and Rat Models of In Vivo Reperfused Myocardial Infarction. **Journal of Cardiac Failure**, vol. 10, n. 1, 2004.

KASSLER-TAUB, K.; LITTLEJOHN, T.; ELLIOT, W.; RUDDY, T.; ADLER, E.; Comparative Efficacy of Two Angiotensin II Receptor Antagonists, Irbesartan and Losartan, in Mild-to-Moderate Hypertension. **American Journal of Hypertension**, vol. 11, n.4, p. 445-453, 1998.

KIM, S.; IWAO, H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. **Pharmacological Reviews**, vol. 52, n.1, pg 11-34, 2011.

KUM, L. C.; YIP, G. W.; LEE, P.; LAM, Y.; WU, E. B.; CHAN, A. K.; FUNG, J. W.; CHAN, J. Y.; ZHANG, Q.; KONG, S.; YU, C. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitor alone and in combination with irbesartan for the treatment of heart failure. **International Journal of Cardiology**, vol. 125, p. 16–21, 2008.

LANG, R. M.; ELKAYAM, U.; YELLEN, L. G.; KRAUSS, D.; MCKELVIE, R. S.; VAUGHAN, D. E.; NEY, D. E.; MAKRIS, L.; CHANG, P. I. Comparative Effects of Losartan and Enalapril on Exercise Capacity and Clinical Status in Patients With Heart Failure. **Journal of the American College Cardiology**, vol. 30, n. 4, p. 983-991, 1997.

LACOURCIERE, Y.; ASMAR, R. A Comparison of the efficacy and Duration of Action of Candesartan Cilexetil and Losartan as Assessed by Clinic and Ambulatory Blood Pressure After a Missed Dose, in Truly Hypertensive Patients A Placebo-Controlled, Forced Titration Study. **American Journal of Hypertension**, vol. 12, n. 12, p. 1181-1187, 1999.

MATSUBARA, H.; Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases. **Circulation Research**, vol. 83, p. 1182-1191, 1998.

<sup>a</sup> MCMURRAY, JOHN J.V.; YOUNG, J. B. Y.; DUNLAP, M. E.; GRANGER, C. B.; HAINER, J.; MICHELSON, E. L.; EARLE, E. S.; OLOFSSON, B.; ÖSTERGREN, F. J.; YUSUF, G. S.; SWEDBERG, K.; PFEFFER, M. A.; THE CHARM INVESTIGATORS Relationship of dose of background angiotensin-converting enzyme inhibitor to the benefits of candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)–Added trial **American Heart Journal**, vol. 151, n. 5, p. 985-991, 2006.

<sup>b</sup>MCMURRAY, J.; SOLOMON, S.; PIEPER, K.; REED, S.; ROULEAU, J.; VELAZQUEZ, E.; WHITE, H.; HOWLETT, J.; SWEDBERG, K.; MAGGIONI, A.; KØBER, L.; WERF, F. V.; CALIFF, R.; PFEFFER, M. The Effect of Valsartan, Captopril, or Both on Atherosclerotic Events After Acute Myocardial Infarction An Analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). **Journal of the American College of Cardiology**, vol. 47,n. 4, p. 726-733, 2006

MIYAZAKI, M.; TAKAI, S.; JIN, D.; MURAMATS, M. Pathological roles of angiotensin II produced by mast cell chymase and the effects of chymase inhibition in animal models. **Pharmacology & Therapeutics**, vol. 112, p. 668 – 676, 2006.

NALBANTGIL, S.; ZOGHI, M.; O' ZERKAN, F.; BOYDAK, B.; NALBANTGIL, I.; O' NDER, R.; AKIN, M. Comparison of Candesartan and Felodipine Alone and Combined in the Treatment of Hypertension: A Single-Center, Double-Blind, Randomized, Crossover Trial. **Current Therapeutic Research**, vol. 64, n. 7, pg 380-387, 2003.

NANTEL, P.; COTRET, P. R. The evolution of angiotensin lockade in the management of cardiovascular disease. **Canadian Journal of Cardiollogy**, vol 26, p. 7E-13E, 2010.

OKUDA, S.; YANO, M.; DOI, M.; ODA, T.; TOKUHISA, T.; KOHNO, M.; KOBAYASHI, S; YAMAMOTO, T; OHKUSA, T.; MATSUZAKI, M. Valsartan Restores Sarcoplasmic Reticulum Function With No Appreciable Effect on Resting Cardiac Function in Pacing-Induced Heart Failure. **Circulation**, vol. 109, p. 911-919, 2004.

OLSSON, L. G.; SWEDBERG, K.; DUCHARME, A.; GRANGER, C. B.; MICHELSON, E.; MCMURRAY, J. J.; PUU, M.; YUSUF, S.; PFEFFER, M. A.; CHARM Investigators Atrial Fibrillation and Risk of Clinical Events in Chronic Heart Failure With and Without Left Ventricular Systolic Dysfunction Results From the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Program. **Journal of the American College of Cardiology**, vol. 47, n. 10, p. 1997-2004, 2006.



PERRY, G. J.; WEI, C.; HANKES, G. H.; DILLON, R.; RYNDERS, P.; MUKHERJEE, R.; SPINALE, F. G.; DELL'ITALI, L. J. Angiotensin II Receptor Blockade Does Not Improve Left Ventricular Function and Remodeling in Subacute Mitral Regurgitation in the Dog. **Journal of the American College of Cardiology**, vol. 39, n. 8, p. 1374-1379, 2002.

POOLE-WILSON ACE inhibitors and ARBs in chronic heart failure: the established, the expected, and the pragmatic. **The medical clinics of North America**, vol. 87, p. 373-389, 2003.

REGITZ-ZAGROSEK, V.; FRIEDEL, N.; HEYMANN, A.; BAUER, P.; NEUß, M.; ROLFS, A.; STEFFEN, C.; HILDEBRANDT, A.; HETZER, R.; FLECK, E. Regulation, Chamber Localization, and Subtype Distribution of Angiotensin II Receptors in Human Hearts. **Circulation**, vol. 91, p. 1461-1471, 1995.

SIERRA, A. Perspectivas futuras del tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina. **Hipertensión (Madr.)**, vol. 24, n. 3, p. 43-50, 2007.

SISSON, D. D. Neuroendocrine evaluation of cardiac disease. **Veterinary Clinical of Small Animal**, vol. 34, p. 1105-1126, 2004.

SMITH, R. D.; CHIU, A. T.; WONG, P. C.; HERBLIN, W. F.; TIMMERMAN P. B. M. W. M. Pharmacology of nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. **Annual Revision of Pharmacology and Toxicology**, vol. 32, p. 1351-65, 1992.

SWEDBERG, K.; PFEFFER, M.; GRANGER, C.; HELD, P.; MCMURRAY, J.; OHLIN, G.; OLOFSSON, B.; ÖSTERGREN, J.; YUSUF, S.; CHARM-PROGRAMME INVESTIGATORS Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM): Rationale and Design. **Journal of Cardiac Failure**, vol. 5, n. 3, p. 276-182, 1999.

TAKAI, S.; SHIOTA, N.; SAKAGUCHI, M.; MURAGUCHI, H.; MATSUMURA, E.; MIYAZAKI, M. Characterization of chymase from human vascular tissues. **Clinica Chimica Acta**, vol. 265, pg 13-22, 1997.

TANSER, P. H.; CAMPBELL, L. M.; CARRANZA, J.; KARRASH, J.; TOUTOUZAS, P.; WATTS, R. Multicentre Cough Study Group. Candesartan Cilexetil Is Not Associated With Cough in Hypertensive Patients With Enalapril-Induced Cough. **American Journal of Hypertension**, vol. 13, p. 214–218, 2000.

WANGLER, N. J.; SANTOS, K. L.; SCHADOCK, I.; HAGEN, F. K.; ESCHER, E.; BADER, M.; SPETH, R. C.; KARAMYAN, V. Identification of membrane-bound variant of metalloendopeptidase neurolysin (EC 3.4.24.16) as the non-AT1, non AT2 angiotensin binding site. **The journal of biological chemistry**, p. 1-18, 2011.

WEIR, M. R.; WEBER, M. A.; NEUTEL, J. M.; VENDETTI, J.; MICHELSON, E. L.; WANG, R. Y. ACTION Study Investigators. Efficacy of Candesartan Cilexetil as Add-On Therapy in Hypertensive Patients Uncontrolled on Background Therapy: A Clinical Experience Trial. **American Journal of Hypertension** vol. 14, p. 567–572, 2001.

WHITE, M.; LEPAGE, S.; LAVOIE, J.; DENUS, S.; LEBLANC, M.; GOSSARD, D.; WHITTOM, L.; RACINE, N.; DUCHARME, A.; DABOUZ, F.; ROULEAU, J.; TOUYZ, R. Effects of Combined Candesartan and ACE Inhibitors on BNP, Markers of Inflammation and Oxidative Stress, and Glucose Regulation in Patients With Symptomatic Heart Failure. **Journal of Cardiac Failure**, vol. 13, n. 2, p. 86-94, 2007.

YAMADA, T.; HORIUCHI, M.; DZAU, V. J. Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, vol. 93, p. 156-160, 1996.

YOUNG, J. B.; DUNLAP, M. E.; PFEFFER, M. A.; PROBSTFIELD, J. L.; COHEN-SOLAL, A.; DIETZ, R.; GRANGER, C. B.; HRADEC, J.; KUCH, J.; MCKELVIE, R. S.; MCMURRAY, J. J.V.; MICHELSON, E. L.; OLOFSSON, B.; OSTERGREN, J.; HELD, P.; SOLOMON, S. D.; YUSUF, S.; SWEDBERG, K. Low-Left Ventricular Ejection Fraction Trials Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction: Results of the CHARM Mortality and Morbidity Reduction With Candesartan in Patients With Chronic. **Circulation**, vol. 110, p. 2618-2626, 2004.

ZANCHETTI, A.; OMBONI, S. Italian Candesartan Study Group. **American Journal of Hypertension**, vol. 14, p. 129–134, 2001.

ZUSCHKE, C. A.; KEYS, I.; MUNGER, M. M.; CARR, A. A.; MARINIDES, G. N.; FLANAGAN, T. L.; CUSHING, D. J.; HAYES, J. L.; MICHELSON, E. L. Candesartan Cilexetil: Comparison of Once-Daily Versus Twice-Daily Administration for Systemic Hypertension. **Clinical Therapeutics**, vol. 21, n. 3, p. 464-474, 1999.

## **CAPÍTULO 3**

### **Uso de bloqueador de receptor de angiotensina II - Valsartan em cães com degeneração valvar mixomatosa**

Artigo a ser submetido à publicação no Periódico Arquivo BRAsileiro de medicina veterinária.

## RESUMO

A insuficiência cardíaca causada pela degeneração valvar mixomatosa é doença comum na rotina clínica de animais de companhia, principalmente na população de animais geriátricos. A doença tem curso crônico e progressivo, que tende a evoluir de acordo com a ativação dos mecanismos compensatórios classicamente inibidos pelos fármacos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA). A utilização e eficiência de bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAS) documentadas na medicina humana em pacientes cardiopatas como opção aos inibidores da ECA, abre o campo para as pesquisas do fármaco em cães. Objetivou-se com essa pesquisa, avaliar os efeitos do BRA valsartan em 20 semanas em cães com degeneração valvar mixomatosa. Foram obtidos dados clínicos, eletrocardiográficos, ecocardiográficos, laboratoriais antes da introdução do valsartan a 0,5 mg/kg a cada 24 horas e a cada quatro semanas até completarem-se 20 semanas. Pode-se notar que a relação Ae/Ao em nenhum momento foi maior que 1,7, apesar do constante remodelamento, não havendo diferença significativa entre o momento inicial e o final. O índice de volume sistólico se manteve aumentado durante todo o experimento, e o índice de volume diastólico aumentou no M3 mas retornou ao valor estatisticamente igual ao do início. A pressão arterial sistêmica sistólica não apresentou alteração estatística. Não houve alteração de valores hematológicos, porém as enzimas hepáticas sugeriram sobrecarga hepática. A ausência de efeitos colaterais e a manutenção de fatores clínicos, eletrocardiográficos, laboratoriais e ecocardiográficos importantes para o bom prognóstico para a insuficiência cardíaca da degeneração valvar mixomatosa revela que o valsartan na dose de 0,5 mg/kg pode ser uma opção eficaz e segura.

**Palavras-chave:** Degeneração mixomatosa, volume cardíaco, sobrecarga de volume.

## ABSTRACT

Mitral endocardiosis causing heart failure is a common disease in the small animals routine, mainly, in the geriatric population. It is a chronic and progressive disease, whose evolution is influenced by compensatory mechanisms activation that is classically inhibited by the angiotensin converting enzymes (ACE) inhibitors. The utilization and efficiency of angiotensin receptor blockers (ARBs) in humans with heart disease as an option to the ACE inhibitors, opens a field for the research in dogs. In this work the authors aim to review the mitral endocardioses and its standard treatment, as well as reviewing the use of the ARBs. It also aims to research and evaluate the effects of the valsartan (ARB) uses in 20 weeks on dogs with mitral endocardiosis. Were obtained clinical, electrocardiographic, echocardiographic, and laboratorial data, before the introduction of valsartan (0,5 mg/kg, 24/24h), and every four weeks until completing 20 weeks. It may be noted that the A<sub>v</sub>/A<sub>o</sub> relation at no time was greater than 1.7, despite the constant remodeling, with no significant difference between the initial and final time. The systolic volume index increased in M3 but returned to the statistically equal value to the star. Arterial systemic blood pressure did not change. There were no changes in hematological values, but hepatic enzymes suggested overload liver function. The absence of side effects and maintenance of clinical, electrocardiographic, echocardiographic that are important to a good prognosis of heart failure of mitral endocardiosis shows that valsartan may be an effective and safe option.

**Key-words:** Mixomatous degeneration, cardiac volume, volume overload.

## **4 Cap. 3– Uso de bloqueador de receptor de angiotensina II - Valsartan em cães com degeneração valvar mixomatosa**

### **4.1 INTRODUÇÃO**

A degeneração valvar mixomatosa é uma doença comum em cães e está presente em 75% dos animais com problemas cardíacos, podendo chegar à 90% em animais geriátricos (HAMLIN, 2005).

A degeneração valvar mixomatosa, também chamada de degeneração mixomatosa da válvula mitral, causa nodulações e espessamento dos folhetos da válvula. Esta alteração estrutural diminui a capacidade de impedir a regurgitação do sangue vindo da sístole ventricular, que reflui para o átrio esquerdo. Em consequência ao refluxo ocorre sobrecarga atrial esquerda e dilatação da câmara, que evolui para sobrecarga ventricular esquerda e hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo (MORAIS e SCHWARTZ, 2005; MUZZI, 2003).

O tratamento da insuficiência cardíaca (IC) secundária a degeneração valvar mixomatosa objetiva atenuar os sinais clínicos e diminuir a velocidade do desenvolvimento da doença. A evolução da IC se dá principalmente pelo remodelamento estrutural do coração e suas câmaras. A avaliação do remodelamento cardíaco por meio da ecocardiografia pode ser realizada mensurando-se os diâmetros finais sistólico e diastólico e suas alterações ao longo do tempo, as frações de ejeção e encurtamento, o remodelamento atrial e sua relação com o diâmetro do corpo aórtico, ao longo da evolução da doença no indivíduo. Todos esses parâmetros podem ser utilizados em conjunto para uma análise mais profunda sobre a gravidade da doença no paciente, plano terapêutico e prognóstico (KUM et al., 2008; BOON, 1998).

Poucos estudos foram realizados em cães com degeneração valvar mixomatosa tratados com bloqueadores de receptores da angiotensina II (BRA). O bloqueio de receptores da angiotensina do tipo AT1 e a ativação dos receptores tipo AT2 podem levar a efeitos benéficos além dos efeitos da inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA), principalmente a respeito da evolução da IC e remodelamento do coração doente. Sabe-se também que os inibidores da ECA a

longo prazo podem causar azotemia e depressão da função renal, efeitos que não são esperados com o BRA.

Objetiva-se por meio desse estudo avaliar a tolerabilidade de cães com degeneração valvar mixomatosa tratados com um BRA, o valsartan, na dose de 0,5 mg/kg a cada 24 horas durante cinco meses. Também serão avaliados os efeitos hematológicos, de bioquímica sérica hepática, renal e eletrolítica, urinálise, parâmetros ecocardiográficos e eletrocardiográficos, e aferição da pressão arterial sistêmica sistólica.

## **4.2 METODOLOGIA**

### **4.2.1 Animais**

Foram utilizados nove cães, machos e fêmeas, castrados ou inteiros, atendidos em clínicas particulares de região da Grande Vitória- ES, BRAsil. Foram incluídos cães com sinais clínicos de degeneração valvar mixomatosa das classes funcionais II, III e IV, baseadas no aparecimento e gravidade dos sinais clínicos, segundo a Classificação Modificada da Associação do Coração de Nova Iorque. Para cães e gatos, utiliza-se esta classificação modificada e adaptada pelo Conselho Internacional de Saúde Cardíaca de Pequenos Animais (ISACHC) (ATKINS et al., 2009). A degeneração valvar mixomatosa foi confirmada por exame ecocardiográfico.

Animais em terapias que pudessem interferir na pressão arterial, e com exames clínicos, laboratoriais e de imagem que sugerissem a presença de doença senão a degeneração valvar mixomatosa foram excluídos da pesquisa. Alterações radiográficas respiratórias que colocassem em dúvida a origem do sinal clínico (cardíaco ou respiratório) também foram excluídos.

A distribuição racial dos animais foi: quatro Poodles, dois Pinshers, um Pitbull, um Yorkshire, e um cão sem raça definida (SRD) Quanto ao sexo foram cinco machos e quatro fêmeas, com idade de 6 a 12 anos, média de 11 anos ( $\pm 3,6$ ). Todos os pacientes incluídos no estudo completaram as vinte semanas de análise.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética para Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) sob protocolo número 071/11. Nenhum animal foi contido quimicamente, apenas a contenção física foi necessária.



#### **4.2.2 Delineamento do estudo**

Os cães identificados com sopro à auscultação cardíaca eram encaminhados para a realização do exame ecocardiográfico para a confirmação da degeneração da valva mitral. Ao todo, 15 cães foram confirmados com a doença, porém, em seis animais não foi possível iniciar ou dar continuidade ao estudo por causas como falha na utilização correta da medicação e impossibilidade de contato com o proprietário.

Foram incluídos apenas animais que apresentavam urinálise, hemograma, perfil bioquímico e eletrolítico dentro dos parâmetros de normalidade, e imagem ecocardiográfica e radiográfica compatível com as lesões encontradas em cães com degeneração valvar mixomatosa. Após a confirmação da degeneração valvar mixomatosa foi feita a adição do valsartan na terapia dos cães na dose de 0,5 mg/kg a cada 24 horas, independentemente da utilização prévia de inibidores da ECA, diuréticos e/ou antiarrítmicos. Animais sob dieta hipossódica também foram incluídos no estudo.

Os animais foram acompanhados durante 28 semanas com realização de bioquímica sérica, urinálise, hemograma, ecocardiograma, eletrocardiograma, pressão arterial a cada quatro semanas, o exame radiográfico foi realizado apenas antes do início do tratamento e na 20ª semana. Em todas as visitas o proprietário era argüido e uma nova anamnese era realizada em busca de alterações de sinais clínicos ou aparecimento de novos sinais. O exame físico detalhado também foi realizado em todas as consultas. A área de superfície corporal de cada animal foi calculada pela fórmula  $10,1(\text{constante } k \text{ para cães}) \times \text{peso em gramas}^{2/3} \times 0,0001$  ( $m^2 = 10,1 \times \text{gramas}^{2/3} \times 0,0001$ ). A área de superfície corporal foi utilizada para o cálculo dos volumes sistólicos e diastólicos finais esperados de cada animal.

#### **4.2.3 Classe funcional**

A classe funcional da doença cardíaca foi avaliada antes do tratamento a cada quatro semanas até a vigésima semana. A classificação se baseou na classificação funcional adaptada da classificação da Associação do Coração de Nova Iorque (ATKINS et al., 2009).

A classe I inclui os cães com degeneração valvar mixomatosa, mas não apresentam sinais clínicos. Os pacientes que apresentam sinais clínicos após exercícios extenuantes são classificados na classe II. Os animais que se encaixam na classe III apresentam sinais clínicos após atividades rotineiras ou pouco exercício. Os animais que apresentam sinais clínicos em repouso são classificados na classe IV (ATKINS et al., 2009).

#### **4.2.4 Pressão arterial sistólica sistêmica**

A mensuração da pressão arterial sistólica sistêmica (PASS) foi realizada por método não invasivo com Doppler ultrassônico vascular (Martec DVT 500). Foi realizada tricotomia da região palmar metacarpal, próxima ao coxim do membro anterior esquerdo, onde o pulso é palpável. Com o animal em decúbito lateral direito, foi aplicado gel sobre a região tricotomizada e sobre a superfície do transdutor do aparelho. O manguito, de largura correspondente a 40% da circunferência do membro, foi posicionado sobre o terço proximal da região radioulnar do membro torácico esquerdo. Após a obtenção dos sinais de pulso adequados, o manguito era inflado até aproximadamente 30 mm Hg superior à pressão necessária para se obliterar o sinal de pulso audível e, em seguida, lentamente desinflado. A pressão sistólica foi determinada no momento em que o sinal de pulso se tornar audível novamente. Para uma melhor padronização dos resultados, foram realizadas cinco medidas da PASS em cada animal, excluindo-se o maior e menor valor, obtendo-se depois a média de cada medida. Foram consideradas até 150 mmHg da PASS normal, de 150 a 159 mmHg hipertensão média, 160 a 180mmHg, e acima de 180 mmHg hipertensão severa (BROWN, S. et al., 2007).

#### **4.2.5 Ecocardiograma**

Para realização dos exames ecocardiográficos foi utilizado um aparelho portátil (Sonosite 180 plus), com um transdutor microconvexo com frequência entre 5 e 7,5 MHz. Os animais foram posicionados em decúbito lateral e as janelas paraesternais torácicas esquerda e direita foram tricotomizadas. Foi aplicado gel entre a pele e o transdutor e foram realizados cortes longitudinais e transversais do coração, segundo descrições de Boon (1998). Todos os exames ecocardiográficos foram realizados pelo mesmo operador a cada quatro semanas durante as 20 semanas.

Para a confirmação da endocardiose de mitral foram necessários que em todos os cortes analisados pudesse se notar nodulações, alterações na ecogenicidade, espessura ou prolapso de um ou dos dois folhetos da válvula mitral. Após a constatação da imagem sugestiva de degeneração da mitral, utilizou-se a técnica de Doppler colorido para avaliação do refluxo mitral sistólico através do eixo paraesternal esquerdo no corte longitudinal e o corte apical quatro câmaras. A utilização do Doppler espectral pulsátil também foi utilizada no corte paraesternal apical esquerdo com o cursor na altura da abertura dos folhetos da mitral, quando se notava nos pacientes incluídos uma onda representando jato de fluxo na direção do átrio esquerdo no momento da sístole ventricular. Todas as mensurações foram aferidas cinco vezes, quando então, excluía-se a maior e a menor e a média das três restantes era determinada.

As mensurações dos diâmetros do átrio esquerdo e aorta foram obtidos pelo método bidimensional na janela paraesternal direita no eixo curto transaórtico. Em sequência foi calculada a relação Átrio esquerdo/Aorta (Ae/Ao).

As mensurações do septo interventricular (SIV) na sístole e diástole, o diâmetro sistólico ventricular esquerdo (DSVE), o diâmetro diastólico ventricular esquerdo (DDVE), e a espessura da parede livre do ventrículo esquerdo (EPLVE) foram realizados no modo M, do corte paraesternal transversal direito, na altura dos músculos papilares quando a imagem se tornava simétrica.

A partir das mensurações do DSVE e DDVE foram obtidas a fração de encurtamento ( $[(DDVE-DSVE)/DDVE \times 100]$ ..

Baseado no peso corporal, os valores esperados para o DDVE ( $1,53 \times \text{peso corporal}^{0,294}$ ) e DSVE ( $0,95 \times \text{peso corporal}^{0,315}$ ) foram calculados de acordo com Cornell (2004). A relação entre o diâmetro diastólico final esperado e o obtido foi calculada dividindo-se um o primeiro pelo segundo (BORGARELLI, 2008).

Para a avaliação do remodelamento cardíaco e comparação dos valores ventriculares, entre animais com áreas de superfície corpórea distintas, foram utilizados os índices de volume diastólico ventricular e de volume sistólico ventricular esquerdos pelo método de Teicholz (BORGARELLI, 2008).

O volume sistólico final (VSF) e diastólico final (VDF) esquerdos foram calculados como se segue:  $VSF = [7 \times (DDV)^3] / (2,4 + DDV)$  e  $VDF = [7 \times (DSV)^3] / (2,4 + DSV)$ . Os volumes foram divididos pelo índice de massa corporal e os índices de VDF e VSF foram obtidos em mL/m<sup>2</sup>. A partir do VDF e do VSF a fração de ejeção pôde ser calculada da seguinte maneira :  $[(VDF - VSF) / VDF] \times 100$  (BORGARELLI et al., 2008).

Como um parâmetro de hipertrofia cardíaca, a relação entre a espessura da parede livre do ventrículo esquerdo na diástole e o rádio ventricular esquerdo (DDVE/2) foi obtido (GROSSMAN et al., 1975).

#### **4.2.6 Eletrocardiograma**

Os exames eletrocardiográficos foram realizados utilizando um equipamento portátil computadorizado (TEB ECG-PC). Os animais foram posicionados em decúbito lateral direito e os eletrodos foram posicionados de acordo com recomendações de Tilley (1992). A monitorização eletrocardiográfica teve duração média de um minuto e o traçado foi arquivado no computador e impresso em papel para posterior análise. Foram avaliadas as derivações bipolares (I, II, III), unipolares de membros (aVR, aVF, aVL), segundo as descrições de Tilley (1992). Foram determinados o ritmo, a frequência cardíaca, o eixo cardíaco, as durações em segundos (s) de P, PR, QRS, QT e as amplitudes em milivolts (mV) de P, Q, R, T e desvio do segmento ST em relação à linha de base. Todos os exames eletrocardiográficos foram realizados pelo mesmo operador a cada quatro semanas durante 20 semanas.

#### **4.2.7 Exames laboratoriais**

##### **4.2.7.1 Hemograma e bioquímicos**

Os animais foram contidos fisicamente e foram coletadas a mostras de sangue em tubos com e sem EDTA, na veia jugular direita ou esquerda, com auxílio de uma seringa de 10 mL e agulha 25 x 7. Os exames laboratoriais foram realizados a cada 4 semanas durante 20 semanas. Todas as amostras eram processadas em no máximo 24 horas.

Após a coleta do sangue, a amostra com EDTA foi utilizada para a realização do hemograma e as amostras de sangue sem EDTA foram centrifugados para separação do soro para utilização das dosagens bioquímicas, segundo técnicas convencionais, no Laboratório CEMEVEs. Foram dosados alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), gama glutamiltransferase (GGT), proteína total, albumina, uréia, creatinina, sódio e potássio.

#### 4.2.7.2 Urinálise

A amostra de urina foi obtida na cistocentese em fêmeas e por meio de cateterismo ou micção natural em machos. A amostra foi processada e analisada segundo técnicas convencionais. As análises em fita foram processadas com fitas da Uriquest®. Todas as amostras foram processadas em no máximo 24 horas.

#### 4.2.8 Análise estatística

Todos os resultados foram tabulados em tabelas do Microsoft Excel. A estatística descritiva foi utilizada para gênero, idade, peso, frequência cardíaca, todos os valores hematológicos, de bioquímica sérica, parâmetros eletrocardiográficos e ecocardiográficos. Foram calculadas as médias e desvio padrão dos dados obtidos.

Foi estabelecido 95% de confiança ( $P < 0,05$ ). Foram estabelecidas as hipóteses dos momentos serem diferentes do pré tratamento empregando-se a comparação de entre as médias com o teste T de *student* para variáveis pareadas paramétricas. Para a comparação da classe funcional, a classe I foi dada o valor 1 e assim sucessivamente até a classe IV que se deu o valor de 4. Nesse caso o teste de Wilcoxon foi aplicado para amostras pareadas não-paramétricas (ordenativas). Para comparação da proteinúria aferida por teste de fita por classificação em cruces, também se utilizou o teste de Wilcoxon. Além do teste T de *student*, a PASS foi

dividida em quatro categorias e analisou-se a aderência pelo qui quadrado, avaliando-se assim se houve diferença do esperado.

### 4.3 RESULTADOS

Os resultados estão dispostos em tabelas de acordo com o momento do experimento. Cinco animais iniciaram a administração do valsartan como monoterapia, sendo diagnosticados no M0. Três animais já estavam sendo medicados com o benazepril que foi então substituído pelo valsartan a partir do M0. Apenas em um animal o valsartan foi utilizado associado com o enalapril, a espironolactona e a furosemida, tendo sido diagnosticado com degeneração valvar mixomatosa há 8 meses sendo medicado com a associação descrita desde o diagnóstico.

A classe funcional não sofreu alteração significativa entre os diferentes momentos. Todos os animais permaneceram entre as classes II e III. Um dos animais apresentou duas síncofes antes do tratamento e após o tratamento as síncofes não foram mais notadas.

Não houve alteração significativa nas médias de PASS (M0:160 ± 45; M1: 143 ± 30; M2: 145 ± 37; M3: 143 ± 19; M4: 134 ± 22 e M5: 137 ± 22 mmHg). Quatro animais iniciaram com a pressão maior ou igual a 180 mmHg, considerados então com hipertensão severa. O animal que persistiu hipertenso após a 4ª semana, se tornou normotenso no M4. Todos os animais que se encontravam hipertensos ainda não recebiam nenhuma medicação até o momento do início da terapia com o valsartan. Não houve nenhuma categoria de PASS predominante em nenhum dos momentos de mensuração ( $p < 0,05$ ) (Tabela 1).

**Tabela 1.** Frequência de animais com PASS em cada categoria

PASS	M0	M1	M2	M3	M4	M5
<150(mmHg)	4	6	5	4	7	5
>150, < 159(mmHg)	0	1	0	1	0	2
>160, < 180mmHg)	1	1	2	4	2	2
180(mmHg)	4	1	2	0	0	0

Os parâmetros ecocardiográficos estão dispostos na Tabela 2. A média da relação Ao/AE encontrou-se aumentada em todos os momentos deste estudo, segundo referências para a espécie canina (Boon, 1998). Houve um aumento significativo dessa relação entre os momentos M0 e M2 e entre M1 e M3. O índice de volume sistólico se apresentou acima dos parâmetros de normalidade em todos os momentos segundo Boon (1998). Houve diferença estatística entre os M1 e M2 e do M3 para o M4.

A média dos índices de volume sistólico se revelou aumentada em todos os momentos, sendo que houve aumento entre o M1 e M2, e entre M3 e M4.

Os índices de volume diastólico revelaram-se aumentados somente no M0 e no M3. Houve diminuição significativa entre o M0 e o M2. Entre o M2 e o M3 o índice de volume diastólico voltou a aumentar, e entre o M3 e o M5 notou-se diminuição estatisticamente relevante.

A relação entre o DVEDF esperado e obtido revelou aumento entre o M2 e o M3, diminuindo porém, entre o M3 e o M5.

A relação entre DVESF esperado e obtido aumentos entre o M1 e M2 e o M1 e M4. Houve diminuição relevante da relação entre o M3 e o M4.

A fração de encurtamento se revelou inalterada durante todo o experimento.

A fração de ejeção se mostrou acima dos parâmetros de normalidade nos M2, M3, M4 e M5.

O índice de hipertrofia revelou diminuição entre o M1 e M3 e aumento entre M1 e M5.

**Tabela 2** - Parâmetros ecocardiográficos médios de cães (n=9) submetidos à terapia com valsartan (0,5 mg/kg cd24h).

Valores ecocardiográficos	M0	M1	M2	M3	M4	M5
<b>Ae/Ao</b>	1,36 <sup>*c</sup>	1,37 <sup>*c,d</sup>	1,62 <sup>*a,b</sup>	1,5 <sup>*b</sup>	1,43 <sup>*</sup>	1,46 <sup>*</sup>
<b>Índice de volume sistólico(mL/m<sup>2</sup>)</b>	73,61 <sup>*</sup>	69,67 <sup>*c</sup>	90,69 <sup>*b</sup>	117,38 <sup>*e</sup>	94,3 <sup>*d</sup>	131,61 <sup>*</sup>
<b>Índice de volume diastólica(mL/m<sup>2</sup>)</b>	101,77 <sup>*c</sup>	89,77	83,11 <sup>a,d</sup>	108,44 <sup>*c,f</sup>	93,00	95,5 <sup>d</sup>
<b>Relação DVEDF esperado/obtido</b>	1,13	1,145	1,105 <sup>d</sup>	1,29 <sup>c,f</sup>	1,155	1,15 <sup>d</sup>
<b>Relação DVESF esperado/obtido</b>	1,19	1,21 <sup>c,e</sup>	1,29 <sup>b</sup>	1,47 <sup>e</sup>	1,37 <sup>b,d</sup>	1,49
<b>Fração de encurtamento(%)</b>	36,44	36,88	31,44	33,44	35,33	33,55
<b>Fração de ejeção(%)</b>	62	60	79 <sup>*</sup>	78 <sup>*</sup>	70 <sup>*</sup>	83 <sup>*</sup>
<b>Índice de hipertrofia</b>	0,31	0,31 <sup>d,f</sup>	0,34	0,305 <sup>b</sup>	0,34	0,38 <sup>b</sup>

Legenda: AE/AO – relação entre átrio esquerdo e aorta; DVEDF- diâmetro ventricular esquerdo diastólico final; DVESF- diâmetro ventricular esquerdo sistólico final;

<sup>a</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M0 ( $p < 0,05$ )

<sup>b</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M1 ( $p < 0,05$ )

<sup>c</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M2 ( $p < 0,05$ )

<sup>d</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M3 ( $p < 0,05$ )

<sup>e</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M4 ( $p < 0,05$ )

<sup>f</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M5 ( $p < 0,05$ )

\*Acima dos limites de normalidade segundo Boon (1998)

Os resultados eletrocardiográficos dos animais estão dispostos na Tabela 3. Apenas um animal iniciou o tratamento com taquicardia sinusal. A arritmia sinusal apareceu em apenas um animal, sendo que, em todos os outros momentos todos os animais apresentaram o ritmo sinusal.

A onda P se apresentou dentro dos parâmetros de normalidade exceto no M2 quando a amplitude se mostrou aumentada e no M0 quando a duração também estava acima dos limites de normalidade. Quanto a duração da onda P houve diminuição estatisticamente relevante entre o M4 e o M5.

O complexo QRS se apresentou dentro dos parâmetros de normalidade, havendo um aumento significativo de sua duração no M2 quando comparado ao M0, M1 e M4.

O intervalo PR se mostrou dentro dos limites de normalidade. Houve diminuição estatisticamente relevante entre o M0 e o M5.

A duração do intervalo QT revelou diminuição relevante entre M0 e M2, M0 e M3, assim como M1 e M2, M1 e M3 e M1 e M5. Houve aumento da duração do intervalo QT entre M2 e M5.

O segmento ST se mostrou dentro dos limites de normalidade revelando aumento significativo entre M4 e M5.

A onda R mostrou amplitude dentro dos parâmetros de normalidade, com aumento significativo entre o M0 e M5. O M1 também revelou valores menores que M4 e M5, assim como o M2 também revelou valores menores que M4 e M5, sendo que o M2 também se mostrou menor que o M3.

A amplitude da onda T revelou aumento significativo entre o M3 e M5, porém ainda dentro dos limites de normalidade.



A onda T se apresentou positiva, negativa e bifásica, e não houve desnível do do segmento ST fora dos parâmetros de normalidade.

O eixo cardíaco revelou médias dentro dos limites de normalidade sendo que hou aumento significativo entre M0 e M5.

As médias das frequências cardíacas se mostraram dentro dos parâmetros de normalidade, revelando, porém, diminuição significativa entre o M1 e o M2, e o M4 e o M5.

**Tabela 3** - Parâmetros eletrocardiográficos médios de cães (n=9) submetidos à terapia com valsartan (0,5 mg/kg cd24h).

Parâmetros	M0	M1	M2	M3	M4	M5
Onda P(mv)	0,34	0,29	0,61*	0,38	0,34	0,4
Onda P(s)	0,046*	0,036	0,038	0,036	0,042 <sup>f</sup>	0,038 <sup>e</sup>
Complexo QRS(s)	0,044 <sup>c</sup>	0,042 <sup>c</sup>	0,056 <sup>a,b,e</sup>	0,047	0,042 <sup>c</sup>	0,047
Intervalo PR(s)	0,1 <sup>f</sup>	0,09	0,09	0,08	0,09	0,08 <sup>a</sup>
Intervalo QT (s)	0,2 <sup>c,d</sup>	0,2 <sup>c,d,f</sup>	0,18 <sup>a,b,f</sup>	0,18 <sup>a,b</sup>	0,18	0,2 <sup>c,d</sup>
Segmento ST(mv)	0,1	0,1	0,1	0	0 <sup>f</sup>	0,1 <sup>e</sup>
R(mv)	1,2 <sup>f</sup>	1,2 <sup>e,f</sup>	1,2 <sup>d,e,f</sup>	1,3 <sup>c</sup>	1,4 <sup>b,c</sup>	1,4 <sup>a,b,c</sup>
Onda T (mv)	0,2	0,2	0,2	0,2 <sup>f</sup>	0,2	0,3 <sup>d</sup>
Eixo(°)	51 <sup>e</sup>	54	62	69	63	57 <sup>a</sup>
FC	133	132 <sup>c</sup>	116 <sup>b</sup>	120	128 <sup>f</sup>	116 <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M0 (p < 0,05)

<sup>b</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M1 (p < 0,05)

<sup>c</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M2 (p < 0,05)

<sup>d</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M3 (p < 0,05)

<sup>e</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M4 (p < 0,05)

<sup>f</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M5 (p < 0,05)

\* Acima dos limites de normalidade segundo Tilley e Smith (2008)

Os resultados do hemograma estão ilustrados na Tabela 4. Nenhum dos valores hematológicos se apresentaram fora dos parâmetros de normalidade durante todo o estudo.

Houve diminuição significativa na contagem de hemáceas entre o M0 e o M1. A concentração de hemoglobina(Hb) revelou diminuição entre o M4 e o M5. O volume corpuscular médio(VCM) diminuiu relevantemente entre o M2 e o M3, e o

volume globular (VG) também diminui entre o M0 e M1. A concentração de hemoglobina corpuscular média CHCM aumentou do M0 para o M4, aumento que também foi constatado do M1 para o M2, M3 e M4. A contagem de monócitos revelou aumento do M4 para o M5, e a concentração de linfócitos aumentou do M0 para o M1 e para o M5.

**Tabela 4** - Valores médios hemograma de cães (n=9) submetidos à terapia com valsartan (0,5 mg/kg cd24h).

Valores hematológicos	M0	M1	M2	M3	M4	M5
Hemáceas(x 100 <sup>3</sup> /μL)	6,49 <sup>c</sup>	6,4	6,16 <sup>a</sup>	6,44	6,36	6,33
Hb(g/dL)	14,08	14,19	13,92	14,45	14,48 <sup>f</sup>	13,68 <sup>e</sup>
VCM(fl)	66,67	66,07	66,09 <sup>d</sup>	67,04 <sup>c</sup>	66,55	66,15
VG(%)	42,82 <sup>b</sup>	41,64 <sup>a</sup>	41,04	42,56	42,86	41,46
CHCM(%)	34,38 <sup>e</sup>	33,96 <sup>c,d,e</sup>	34,88 <sup>b</sup>	34,72 <sup>b</sup>	35,05 <sup>a,b</sup>	34,58
Leucócitos totais(/μL)	10974	10305	11111	10184	10350	10410
Monócitos(/μL)	930	1125	825	736	671 <sup>f</sup>	900 <sup>e</sup>
Neutrófilos(/μL)	7940	6786	6633	6880	6627	6731
Eosinófilos(/μL)	572	642	804	767	573	718
Linfócitos(/μL)	1528 <sup>b,f</sup>	1739 <sup>a</sup>	1798	1817	1701	1996 <sup>a</sup>
Plaquetas(/μL)	290	287	305	281	300	260

Legenda: Hb – concentração de hemoglobina, VCM – volume corpuscular médio, VG- volume globular, CHCM- concentração de hemoglobina corpuscular média.

<sup>a</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M0 (p < 0,05)

<sup>b</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M1 (p < 0,05)

<sup>c</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M2 (p < 0,05)

<sup>d</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M3 (p < 0,05)

<sup>e</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M4 (p < 0,05)

<sup>f</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M5 (p < 0,05)

Os resultados das médias da bioquímica sérica dos animais estão dispostos na Tabela 5. As concentrações de sódio, potássio, creatinina, albumina e proteína total revelaram médias que encontraram dentro dos parâmetros em todas as aferições.

A concentração da uréia se revelou acima dos parâmetros de normalidade apenas no M3, diminuindo então do M3 para o M4.

A média da fosfatase alcalina se mostrou acima do normal no M1, M3, M4 e M5.

A gama GT revelou-se aumentada nos M4 e M5.

Em todos os momentos houve concentrações de ALT acima dos parâmetros de normalidade, tendo um pico máximo no M1 e diminuição no M3 e M4. Também houve diminuição do M3 para o M5.

**Tabela 5** - Valores médios da bioquímica sérica de cães (n=9) submetidos à terapia com valsartan (0,5 mg/kg cd24h).

Bioquímica	M0	M1	M2	M3	M4	M5
Sódio(mEq/L)	138,11	142,11	143	140,22	144,44	142,8
Potássio(mEq/L)	4,83	5,03	5,04 <sup>e</sup>	4,93	4,8 <sup>c</sup>	4,95
Creatinina(mg/dl)	1,05 <sup>d</sup>	1,13	1,18	1,21 <sup>a,f</sup>	1,08	1,03 <sup>d</sup>
Uréia(mg/dl)	48,22	50,55	47,55	66,22 <sup>*e</sup>	47,22 <sup>d</sup>	46,33
Albumina(g/dl)	2,6	2,6	2,66	2,65	2,67	2,73
Fosfatase alcalina(U/L)	72,11	165,44 <sup>*</sup>	63	163,66 <sup>*</sup>	197,5 <sup>*</sup>	196 <sup>*</sup>
Gama GT(U/L)	6,06	5,41	5,95	6,3	6,72 <sup>*</sup>	6,58 <sup>*</sup>
ALT(U/L)	72 <sup>*</sup>	81 <sup>*d,e</sup>	50 <sup>*</sup>	79 <sup>*b,f</sup>	77 <sup>*b</sup>	57 <sup>*d</sup>
Proteína total	8,06	7,98	7,85	7,82	7,52	7,32

<sup>a</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M0 (p < 0,05)

<sup>b</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M1 (p < 0,05)

<sup>c</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M2 (p < 0,05)

<sup>d</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M3 (p < 0,05)

<sup>e</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M4 (p < 0,05)

<sup>f</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M5 (p < 0,05)

\*Acima dos limites de normalidade segundo Kaneko e colaboradores (2008).

Os resultados das médias da urinálise dos animais estão dispostos na Tabela 6. Em nenhum momento pode-se notar glicosúria, cetonúria, bilirrubinúria, e alterações relevantes no sedimento urinário.

A densidade em todos os momentos se mostrou dentro dos parâmetros de normalidade. A proteinúria foi evidenciada com duas cruces em todos os momentos, exceto no M5, quando houve diminuição para uma cruz. O pH se mostrou normal em todos os momentos do estudo sendo que entre o M0 e o M1 houve alteração estatística.

**Tabela 6** - Valores médios da urinálise de cães (n=9) submetidos à terapia com valsartan (0,5 mg/kg cd24h).

Parâmetro	M0	M1	M2	M3	M4	M5
Densidade	1031 <sup>b,f</sup>	1033 <sup>a</sup>	1032 <sup>f</sup>	1032 <sup>f</sup>	1029	1036 <sup>a,c,d</sup>
Proteína(+)	2	2	2	2	2	1
pH	6,8 <sup>b</sup>	6,4 <sup>a</sup>	6,6	6,5	6,1	6,4

<sup>a</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M0 (p < 0,05)

<sup>b</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M1 (p < 0,05)

<sup>c</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M2 (p < 0,05)

<sup>d</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M3 (p < 0,05)

<sup>e</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M4 (p < 0,05)

<sup>f</sup> Indica diferença estatisticamente significativa de M5 (p < 0,05)

#### 4.4 DISCUSSÃO

A queda no débito cardíaco secundário a uma doença cardíaca diminui o aporte sanguíneo no rim. O rim hipoperfundido ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) que leva a vasoconstricção e aumento da reabsorção de sódio e água (MORAIS e SHWARTZ, 2005). A produção desregulada de angiotensina II (ANG II) que ocorre na insuficiência cardíaca pode causar remodelamento cardíaco e vascular e glomeruloesclerose, mesmo na ausência da hipertensão arterial, contribuindo assim para a evolução da doença (KIM e IWAO, 2011).

As terapias que têm como alvo a regulação do sistema renina angiotensina aldosterona são essenciais no tratamento de todos os cães com degeneração valvar mixomatosa que apresentem sinais clínicos. Os inibidores da ECA vêm sendo utilizados para o controle da produção de ANG II em pacientes cardiopatas e humanos com insuficiência cardíaca. Porém, em humanos e cães os inibidores da ECA podem causar efeitos colaterais importantes, logo a disponibilização de uma opção aos inibidores da ECA se torna necessária. Além do aparecimento de efeitos colaterais, a produção de ANG II por vias alternativas a ECA, como a via da quimase em cães, revela a real importância de fármacos que têm capacidade de impedir a ação da ANG II (ATKINS et al, 2009; DUCHARME, 2006, SISSON, 2004; TAMARGO e LÓPEZ-SENDON, 2004; POOLE-WILSON, 2003). Os fármacos da

classe dos BRA impedem a ligação da ANG II a receptores AT1, podem diminuir os sinais da insuficiência cardíaca em pacientes humanos, mantendo a função sistólica, diminuindo a pressão arterial, diminuindo frequência de internações, e prolongando a vida dos pacientes humanos que utilizam um BRA associado ou não a inibidores da ECA e outros fármacos como diuréticos e beta bloqueadores (BARRIOS et al., 2007; POCOCK et al., 2005; OPARIL et al., 1998). O BRA, porém, não tem a capacidade de aumentar a concentração da bradicinina, um hormônio hipotensor, logo benéfico ao cardiopata, cuja produção é suprimida pela ECA, logo aumentada na presença de um inibidor da ECA. Com associação do BRA com inibidores da ECA há, então, um bloqueio mais amplo da ação da ANGII, comparado ao promovido pelo inibidor da ECA sozinho, e pelo aumento da concentração de bradicinina promovido pelo inibidor da ECA (SISSON, 2004).

No presente experimento não houve alteração significativa da classe funcional em nenhum momento avaliado durante a administração do valsartan. A classe funcional representa a gravidade da doença e a qualidade de vida do paciente. Poucos estudos avaliam a classe funcional durante o tratamento, mas apenas no início do experimento, porém outros trabalhos avaliam morbidade e supressão dos sinais clínicos. O aparecimento dos sinais clínicos está associado a evolução da doença influenciada pelo remodelamento cardíaco, redução da função sistólica, diminuição da capacidade de exercício, sistema renina-angiotensina-aldosterona desregulado e caquexia, aumentando frequência de hospitalizações ( MCMURRAY et al., 2006; POOLE-WILSON, 2003). O BRA, associado ou não a um inibidor da ECA, diminui a morbidade e frequência de internações dos pacientes cardiopatas humanos (MAGGIONI et al., 2002). A diminuição dos sinais clínicos, menor morbidade e maior qualidade de vida deve ser um dos objetivos do tratamento. Como podemos notar neste estudo, o uso de BRA não permitiu a piora dos sinais clínicos e avanço da classe funcional nos cães com degeneração valvar mixomatosa, sendo uma boa opção para o tratamento da insuficiência cardíaca.

Cinco dos nove animais apresentaram PASS acima do parâmetro de normalidade no M0 seguindo os parâmetros de BROWN e colaboradores (2007). Interessantemente, todos os cães hipertensos no M0, ainda não estavam sob administração de nenhum fármaco hipotensor, sendo que três deles se tornaram normotensos a partir do M1, e um dos animais a partir do M4, todos recebendo o valsartan como monoterapia.

Estando a pós-carga associada a pressão arteriolar e arterial, a redução destas diminui o esforço cardíaco e a fração de regurgitação de pacientes com degeneração valvar mixomatosa (MORAIS e SHWARTZ, 2005). Na medicina humana a hipertensão arterial está frequentemente associada com um pior prognóstico do paciente cardiopata, tornando então o controle da pressão arterial um dos principais objetivos da terapia (MAZAYEV et al., 1998; POOL et al., 1998). O valsartan pôde reduzir significativamente a pressão arterial sistólica e diastólica de humanos hipertensos de maneira dose dependente (VERDECHIA e ANGELI, 2004; MAGGIONI et al. 2002). Um estudo usando outro BRA (o candesartan) demonstrou que este foi capaz de diminuir a pressão arterial de pacientes humanos hipertensos quando adicionados a terapia padrão (inibidores da ECA, diuréticos, beta bloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio) (WEIR et al. 2001). Cães com degeneração valvar mixomatosa recebendo a terapia associada de enalapril e furosemida, com ou sem espironolactona, também não apresentaram alterações significativas na pressão arterial após 56 dias (FRANCO, 2011).

A potência da diminuição da pressão arterial do BRA está associada ao bloqueio da ação da ANG II, enquanto os inibidores da ECA bloqueiam parcialmente (vias alternativas à ECA) a sua produção. A associação de ambos, porém, teoricamente adicionaria o aumento da concentração de bradicinina, potencializando a diminuição da pressão arterial (SISSON, 2004; WEIR et al.; 2001). No presente experimento pode-se observar que três animais (dos cinco que estavam hipertensos no M0) tiveram PASS normalizada até a vigésima semana de acompanhamento.

A relação Ae/Ao tem sido discutida frequentemente nas pesquisas que estudam prognóstico do cão com degeneração valvar mixomatosa. O aumento da relação tem sido associado ao pior prognóstico da doença, pois o remodelamento atrial é consequência da regurgitação mitral, que sobrecarrega e aumenta a pressão dentro da câmara atrial indicando a evolução da doença. Quando a relação Ae/Ao se encontra acima de 1,7 a taxa de mortalidade aumenta (BORGARELLI et al., 2008). Apesar dos valores médios da relação Ae/Ao se apresentarem acima dos parâmetros de normalidade, em nenhum momento deste estudo os cães apresentaram médias de relação Ae/Ao que ultrapassaram o valor de 1,7. No presente experimento, pode-se notar que nos M2 e M3 houve um aumento da relação não associada com aumento da PASS, sugerindo um remodelamento atrial. Porém, inesperadamente, a relação Ae/Ao no M5 não foi estatisticamente diferente

do M0 sugerindo que outros fatores possam ter influenciado no aumento da relação Ae/Ao.

Borgarelli et al (2004) relataram que os cães de pequeno porte com degeneração valvar mixomatosa apresentaram relação entre Ae/Ao de 1,96 no momento do diagnóstico da doença. A relação Ae/Ao do presente experimento foi de 1,36 no M0. Porém alguns animais já haviam sido diagnosticados e estavam sob algum tipo de tratamento, o que pode influenciar na diminuição do diâmetro do átrio esquerdo. A administração do pimobendam em animais com degeneração valvar mixomatosa teve a relação Ae/Ao em média de 1,9 antes do tratamento. O tratamento de 91 dias com o fármaco em questão foi capaz de diminuir significativamente a relação entre as estruturas (ATKINSON et al, 2009). HÄGGSTRÖM (2008) testou o pimobendam e o benazepril em respectivamente 124 e 128 cães com degeneração valvar mixomatosa, porém a relação Ae/Ao aumentou significativamente nos dois grupos. Em pacientes cardiopatas humanos o irbesartan foi capaz de diminuir a relação Ae/Ao e mantê-la dentro dos limites de normalidade durante um ano do acompanhamento do estudo (KUM et al., 2008).

As médias dos índices sistólicos final dos cães com degeneração valvar mixomatosa tratados com valsartan tiveram os valores sempre acima do limite superior do parâmetro considerado normal por Boon (1998) (diastólico- 100 mL/m<sup>2</sup> e sistólico - 30mL/m<sup>2</sup>), sugerindo a presença do remodelamento cardíaco causado pela insuficiência cardíaca, não revertida pela terapia utilizada. As médias dos índices de volume diastólico final e de volume sistólico final em cães com degeneração valvar mixomatosa com menos de 20 quilogramas, encontradas por Borgarelli e colaboradores (2004), foram de respectivamente de 136 mL/m<sup>2</sup> e 34 mL/m<sup>2</sup>. Desde o M0, e em todos os momentos seguintes achou-se médias de índice sistólico maiores que o encontrado por Borgarelli e colaboradores, e médias de índice diastólico menores sugerindo o grupo utilizado neste experimento com o valsartan encontrava-se em estágios mais avançados de remodelamento cardíaco mas a pré-carga se encontrava controlada. Uma explicação mais plausível para esse resultado pode ser a presença de dois animais com disfunção sistólica severa que, devido a pequena amostra, influenciaram no final.

O volume diastólico final está relacionado ao volume circulante e pré-carga. Sendo assim, a sobrecarga de volume tende a aumentar o volume diastólico final, quando o sarcômero dos miócitos cardíacos devem se esticar mais para acomodar

um maior volume sanguíneo. Isso também é verdade quando a sobrecarga de volume ocorre como na degeneração valvar mixomatosa, e ainda é um parâmetro juntamente com a diminuição da fração de ejeção que tem sido associada ao remodelamento cardíaco. Logo, é óbvia a relação entre a o aumento do volume diastólico final e a maior severidade da insuficiência cardíaca, inclusive sendo ligada a maior morbidade de pacientes humanos (MORAIS e SHWARTZ, 2005; WONG et al., 2002; BOON, 1998).

Os animais do presente estudo apresentaram diminuição significativa das médias dos índices de volume diastólico final nos primeiros momentos (M1 e M2) durante a administração do valsartan, sugerindo uma redução na pré-carga causada pela medicação nas oito primeiras semanas de tratamento. No M3 foi possível notar um aumento inesperado do índice diastólico que coincidiu com um alto valor do índice sistólico e da relação Ae/Ao. A pós-carga diminuída facilita o trabalho cardíaco, diminui o consumo de oxigênio pelo miocárdio e é um dos objetivos da terapia da insuficiência cardíaca (ATKINS et al, 2009). Atkins et al. (2009) também verificaram uma diminuição significativa do volume diastólico final em cães sob 90 dias de administração do pimobendamil. Häggström e colaboradores (2008) notaram que o uso do pimobedam ou do benazepril não foi capaz de interromper o aumento dos índices de volume diastólico e sistólico finais em cães com degeneração valvar mixomatosa, porém, confrontando com nossos achados, os cães foram acompanhados por até 1100 dias.

A redução dos índices de volume sistólico e diastólicos notados nas primeiras semanas da administração do valsartan neste estudo pode ser secundária a diminuição da pós-carga e da pressão intraventricular, que culmina no melhor esvaziamento ventricular e do débito cardíaco, mas sem interferência no remodelamento ventricular. Aparentemente, o remodelamento cardíaco crônico da insuficiência cardíaca não foi alterado pela administração do valsartan.

A fração de encurtamento e o índice de volume sistólico final são parâmetros relacionados com a função sistólica. A função sistólica tende a aumentar no início da evolução da degeneração valvar mixomatosa devido ao estímulo adrenérgico cronicamente ativado devido a queda no débito cardíaco. Porém com a progressão da doença há a indução da apoptose de miócitos, remodelamento cardíaco e fibrose consequente do miocárdio, tendendo a suprimir a função sistólica (BORGARELLI, 2008, SISSON, 2004; BOON, 1998) . No presente estudo a fração



de encurtamento não foi alterada durante as cinco semanas de uso do valsartan e sempre se mantiveram dentro dos limites de normalidade, exceto pelo M2, quando o valor se encontra pouco abaixo do limite inferior. Estudos sugerem que o bloqueio dos receptores AT1 e maior ligação da ANGII nos receptores AT2 pode diminuir a força inotrópica cardíaca (EICHHORN, 1998; KIM e IWAQ, 2011). . A utilização do pimobendamil aumentou significativamente a fração de encurtamento em cães com degeneração valvar mixomatosa (ATKINSON et al, 2009), enquanto que a associação do enalapril com a furosemida, somada ou não a espirinolactona, diminuiu (FRANCO, 2011). KUM e colaboradores (2008) estudaram a adição do BRA irbesartan em pacientes hipertensos humanos sob terapia com inibidores da ECA e notou que após três meses a fração de encurtamento aumentou e se manteve durante um ano após o início da terapia.

A fração de encurtamento não é um parâmetro apenas para contratilidade, mas pode se encontrar elevada em pacientes com a pós-carga elevada, pré-carga elevada ou ambas, quando o esforço cardíaco tende a estar aumentado para a manutenção do débito (BOON, 1998). No presente estudo todos os momentos revelaram médias de índice de volume sistólico aumentadas sugerindo um esforço cardíaco sistólico.

O índice de volume sistólico aumentado aparecendo juntamente com frações de ejeção próximas ao limite inferior de normalidade insuficiência do miocárdio em pacientes com sobrecarga de volume, que a degeneração valvar mixomatosa causa, sugere diminuição da função sistólica (BORGARELLI, 2004), principalmente quando não há aparecimento agudo da hipertensão (BOON, 1998). O irbesartan, quando adicionado a terapia com inibidores da ECA notou diminuição do diâmetro sistólico final somado a aumento da fração de ejeção após um ano do início do experimento, sugerindo que o bloqueio do receptor de ANGII é capaz de facilitar o trabalho cardíaco e diminuir o remodelamento cardíaco (KUM et al., 2008).

A administração do valsartan não diminuiu a hipertrofia excêntrica característica da degeneração valvar mixomatosa no presente experimento. Um BRA (irbesartan) foi testado em cães com regurgitação de valva mitral induzida por ruptura de cordão tendíneo. Constatou-se que o irbesartan pode induzir a diminuição da resistência vascular periférica, maiores concentrações de ANGII circulantes e no tecido miocárdio, conseqüentemente ao bloqueio dos receptores AT2. Porém, os animais tratados com o irbesartan não tiveram valores de dimensão

do ventrículo esquerdo e volume diastólicos finais diferentes dos animais não tratados. Nos cães tratados a função sistólica foi deprimida. Esse estudo, também revelou que o irbesartan não foi capaz deprimir a hipertrofia excêntrica característica da patogenia da degeneração valvar mixomatosa (PERRY et al., 2002).

Apenas um animal apresentou arritmia sinusal sendo que todos os outros apresentaram ritmo sinusal, e um deles taquicardia sinusal antes do tratamento. Sabe-se que a arritmia sinusal é fisiológica em cães por uma descarga parassimpática, que é suprimida em cães com degeneração valvar mixomatosa sintomática, pela ativação do sistema simpático, sendo muitas vezes a taquicardia sinusal o ritmo que prevalece. A frequência cardíaca aumentada, então, é um mecanismo compensatório a queda no débito causada pela doença cardíaca, quando há ativação do sistema adrenérgico. Com a evolução da doença cardíaca, os mecanismos compensatórios cada vez mais são ativados e a frequência cardíaca tende a aumentar. Sabe-se, porém que a frequência cardíaca em taxas altas aumenta o consumo de oxigênio pelo coração e acelera a velocidade da progressão da doença, podendo ainda predispor a arritmias (MORAIS e SHWARTZ, 2005; ABBOT, 2008). Visto que a maioria dos cães apresentou ritmo sinusal após o início da terapia com valsartan sugere-se que o valsartan pôde diminuir a resposta adrenérgica, mantendo a frequência sinusal dentro dos parâmetros de normalidade, suprimindo também outras taquiarritmias. A associação do enalapril com a furosemida, somada ou não a espironolactona, foi testada durante 56 dias em cães com degeneração valvar mixomatosa. O ritmo sinusal prevaleceu em todos os animais e após o tratamento observou-se que a duração da onda P e do complexo QRS diminuíram significativamente (FRANCO et al., 2011). Em humanos o candesartan foi capaz de prevenir a fibrilação atrial de modo ainda não conhecido. O autor sugere que a supressão da ativação crônica simpática compensatória de pacientes tratados com o candesartan possa ter diminuído a resposta atrial e suprimida focos ectópicos de despolarização (DUCHARME et al., 2005). A frequência cardíaca, analisada por Boswood (2006), aumentou significativamente à medida que a doença cardíaca evoluiu associada, esperadamente, a piora no quadro da insuficiência dos animais. Nenhum dos animais recebendo o valsartan apresentou frequência cardíaca acima dos valores de normalidade, sugerindo que o valsartan pode manter a perfusão dos órgãos sem a necessidade de uma frequência cardíaca alta de compensação.

A média da duração das ondas P se mostrou aumentada no M0, sugerindo um aumento atrial esquerdo que se confirmou no ecocardiograma. A amplitude da onda P se mostrou acima dos parâmetros de normalidade segundo Tylley e Smith (2008), sugerindo aumento do átrio direito na aferição M2, que pode ser causada por aumento da pressão pulmonar em cães com degeneração valvar mixomatosa.

O complexo QRS se mostrou aumentado no M2 sugerindo um aumento da massa ventricular, que ocorre no remodelamento característico da evolução degeneração valvar mixomatosa. Porém o M2 coincidiu com a menor das aferições de índice de volume diastólico e fração de ejeção, sugerindo que outro fator possa ter influenciado na duração da QRS. Apesar da onda R, se mostrar dentro dos parâmetros de normalidade notou-se que a partir do M3 houve aumento significativo da sua amplitude quando comparados com os primeiros momentos, sugerindo também aumento da massa ventricular dessa vez sim, coincidindo com um índice de volume diastólico final aumentado.

No presente experimento a contagem de células sanguíneas não apresentou alterações significativas em nenhum momento do estudo. Boswood (2006), investigou a contagem de células vermelhas sanguíneas de cães com insuficiência cardíaca, comparando os resultados de antes do desenvolvimento da doença (estágio B- Classificação da ACVIM- Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária), e após o aparecimento dos sinais clínicos (estágio C e D- Classificação da ACVIM), não encontrando variação significativa do sangue em nenhum grupo. A contagem eritrocitária e o volume globular não variaram, assim como não variaram em cães recebendo o enalapril associado à furosemida somada ou não a espironolactona (FRANCO, 2011).

O uso do valsartan não alterou os índices de creatinina, albumina, sódio ou potássio neste estudo, segundo valores de referência para a espécie. Quando o benazepril na dose de 0,5 mg/kg foi utilizado em cães com degeneração valvar mixomatosa adquirida não houve alterações significativas nas concentrações de uréia e creatinina quando comparados com os cães com degeneração valvar mixomatosa que receberam o placebo, independente da classe funcional da doença. As enzimas hepáticas ALT e as concentrações de potássio também não diferiram estatisticamente (BENCH, 2004).

As médias da fosfatase alcalina, a ALT, e a gama GT se mostraram acima dos limites normais em alguns momentos do estudo. Esse resultado sugere uma

sobrecarga hepática na metabolização do fármaco, pois, as duas enzimas se encontravam dentro dos limites de normalidade antes da administração do fármaco.

A ureia se mostrou acima dos limites de normalidade apenas no M3, com retorno aos limites de normalidade na sequência. Em nenhum momento do experimento, com o uso de valsartan, foram observados sinais laboratoriais de disfunção renal, como baixa densidade urinária e/ou aumento sérico de creatinina, podendo ser, portanto, considerada outras causas de aumento de ureia, sem relevância clínica neste estudo. Os cães com degeneração valvar mixomatosa podem ter diminuição da taxa de filtração glomerular e desenvolver quadro de azotemia pré-renal, podendo atingir a taxa de 50% dos animais (NICOLLE, 2007). Cães com degeneração valvar mixomatosa sob a administração do pimobendam não revelaram alteração nas concentrações de ureia e creatinina (ATKINSON et al, 2009). A tendência a azotemia pré-renal em cães com degeneração valvar mixomatosa, e a ausência dela no presente experimento sugere que o bloqueio da ação da ANGII pode ter efeito benéfico na função de filtração glomerular e perfusão do rim.

O valsartan não foi associado a nenhum efeito adverso nos cães com degeneração valvar mixomatosa. O enalapril e o imidapril podem causar efeitos adversos transitórios como vômito e diarreia em até 10% e 4% dos animais (AMBERGER, 2006). O benazepril casou efeitos colaterais gastrintestinais em 17 dos 124 cães com degeneração valvar mixomatosa acompanhados por HAGGSTROM e colaboradores (2008), e o pimobendam causou efeitos adversos em 18 dos 128 cães, incluindo vômito, diarreia, anorexia, letargia, convulsões, poliúria, dispneia e outros. Em seres humanos o candesartan assim como o irbesartan pode causar dor nos membros, reações dermatológicas, tosse e confusão mental (ZANCHETTI e OMBONI, 2011; KOCHAR et al., 1999). O valsartan em pacientes cardiopatas humanos predispõe a infecções virais, dor no peito, confusão mental, dor de cabeça e vertigem (MAGGIONI et al., 2002; MAZAYEV et al., 1998).

#### **4.5 LIMITAÇÕES**

A ausência de um grupo controle não permite concluir com precisão sobre a eficácia do valsartan em diminuir a velocidade de remodelamento cardíaco.

É possível que outras variáveis imensuráveis tenham interferido na evolução da doença, como dieta não controlada, e administração de outros fármacos que interferem na evolução da doença cardíaca.

#### **4.6 CONCLUSÕES**

O valsartan na dose de 0,5 mg/kg a cada 24 horas durante 20 semanas não causou efeitos adversos nos cães com degeneração valvar mixomatosa e ainda manteve a relação entre aorta e átrio esquerdo abaixo de valores que conotem uma piora no prognóstico da insuficiência cardíaca.

A administração do valsartan mantém a relação em Ae/Ao abaixo dos limites que caracterizam a piora do prognóstico do animal.

A ausência de efeitos adversos notados tanto pelos proprietários quanto pelo veterinário torna o valsartan uma opção segura para o tratamento da insuficiência cardíaca causada pela degeneração valvar mixomatosa.

Há a necessidade de estudos com mais animais e durante períodos mais longos da administração do valsartan, estratificando os grupos de acordo com a classe funcional da insuficiência cardíaca, e comparação com animais sob administração de outras classes de fármacos como inibidores da ECA, bloqueadores de receptores beta e associações entre os fármacos.

Pode-se suspeitar que o uso do valsartan na dose de 0,5 mg/kg a cada 24 horas durante cinco semanas mantém a força de contração do miocárdio em cães com degeneração valvar mixomatosa

#### **4.7 REFERÊNCIAS**

ABBOT, J. A. Acquired Valvular Disease. In: TILLEY, L. P. et al. **Manual of canine and feline cardiology**. 4.ed. Philadelphia: Saunders, 2008, cap. 4 p.78-98.

AMBERGER, C.; CHETBOUL, V.; BOMASSI, E.; ROUGIER, S.; THOULON, F. Comparison of the effects of imidapril and enalapril in a prospective, multicentric randomized trial in dogs with naturally acquired heart failure. **Journal of Veterinary Cardiology**, vol.6, n. 2, p. 9-16, November, 2004.

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 Heart Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, vol. 23, p. 1142–1150, 2009.

ATKINSON, K. J.; FINE, D.M.; THOMBS, L. A.; GORELICK, J. J.; DURHAM H.E. Evaluation of Pimobendan and N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide in the Treatment of Pulmonary Hypertension Secondary to Degenerative Mitral Valve Disease in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, vol. 23, p.1190–1196, 2009.

BARRIOS, V; ESCOBAR, C.; CALDERÓN, A. Beneficios adicionales del tratamiento con candesartán en la insuficiencia cardíaca. Programa CHARM. **Hipertensión (Madr.)**, supl 3, vol. 25, p. 34-42, 2007.

BENCH (Benazepril in Canine Heart disease) Study Group The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, long-term clinical trial, **Journal of Veterinary Cardiology**, Vol. 1, n. 1, p. 7-18, May 1999.

BENCH (Benazepril in Canine Heart disease) Study Group. Long-term tolerability of benazepril in dogs with congestive heart failure. **Journal of Veterinary Cardiology**, vol.6, n. 1, p. 7-13, 2004.

BOON, J. A. Acquired heart disease. In: BOON, J. A. **Manual of Veterinary Echocardiography**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998, cap 4, p.261-382.

BORGARELLI, M.; ZINI, E.; D'AGNOLO, G.; TARDUCCI A.; SANTILLI R. A.; CHIAVEGATO D.; TURSI, M.; PRUNOTTO, M.; HÄGGSTRÖM, J. Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. **Journal of Veterinary Cardiology**, vol.6, n.2, p. 27-34, november, 2004.

BORGARELLI , M.; SAVARINO, P.; CROSARA, S.; SANTILI, A.; CHIVEGATO, D; POGGI, M.; BELLINO, C.; ROSA, G.; ZANATTA, R.; HAGGSTROM, J.; TARDUCCI,

A. Survival Characteristics and Prognostic Variables of Dogs with Mitral Regurgitation Attributable to Myxomatous Valve Disease. **Journal Veterinary Internal Medicine**, vol. 22, p. 120–128, 2008.

BOSWOOD, A. The effect of heart disease, heart failure and diuresis on selected laboratory and electrocardiographic parameters in dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**, vol. 8, p. 1-9, 2006.

BROWN, S.; ATKINS, C.; BAGLEY, R.; CARR, A.; COWGILL, L.; DAVIDSON, M.; EGNER, B.; ELLIOTT, J.; HENIK,R.; LABATO, M.; LITTMAN, M.; POLZIN, D.; ROSS, L.; SNYDER, P.; STEPIE R. Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, vol. 21, p. 542–55, 2007

BUCHANAN J. W.; BUCHLER J. B. Vertebral scale system to measure heart size in radiographs. **Journal of American Veterinary Medicine Association**, vol. 206, p. 194-199, 1995.

CORNELL, C. C.; KITTLESON, M. D.; TORRE, P. D.; HÄGGSTRÖM, J.; LOMBARD, C. W.; PEDERSEN, H. D.; VOLLMAR, WEY, A. Allometric Scaling of M-Mode Cardiac Measurements in Normal Adult Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, vol. 18, p. 311–321, 2004.

DUCHARME, A.; SWEDBERG, K.; PFEFFER, M. A.; COHEN-SOLAL, A.; GRANGER, C. B.; MAGGIONI, A. P.; MICHELSON, E. L.; MCMURRAY, J. J. V.; OLSSON, L.; ROULEAU, J. L.; YOUNG, J. B.; OLOFSSON, L.; PUU, M.; YUSUF, S. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. **American Heart Journal**, vol. 152, p. 86- 92, 2006.

EICHHORN, E. J.; MEDICAL THERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE Role of ACE Inhibitors and P-Blockers. **Cardiology Clinics**, vol. 16, n. 4, p. 711-725, nov. 1998.

FRANCO, R. P.; CHAMPION, T.; PASCON, J. P. E.; NETO, G. B. P.; JUNIOR, D. P.; CAMACHO, A. A. Utilização do maleato de enalapril, furosemida, espironolactona e suas associações em cães com a doença degenerativa mixomatosa da válvula mitral. **Ars Veterinária**, Jaboticabal, SP, v.27, n.2, p. 085-093, 2011.

GROSSMAN, W.; JONES, D.; MCLAURIN, L. P. Wall Stress and Patterns of Hypertrophy in the Human Left Ventricle. **The Journal of Clinical Investigation**, vol. 56 p. 56-64, 1975.

HAMLIN, R. L. Geriatric Heart Diseases in Dogs. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, vol. 35, p. 597–615, 2005.

HÄGGSTRÖM, J.; BOSWOOD, A.; O'GRADY, M.; JÖNS, O.; SMITH, S.; SWIFT, S.; BORGARELLI, M.; GAVAGHAN, B.; KRESKEN, J.-G.; PATTESON, M.; ABLAD, B.; BUSSADORI, C. M.; GLAUS, T.; KOVACEVIC, A.; RAPP, M.; SANTILLI, R.A.; TIDHOLM, A.; ERIKSSON, A.; BELANGER, M. C.; DEINERT, M.; LITTLE, C. J. L.; KVART, C.; FRENCH, A.; RONN-LANDBO, M.; WESS, G.; EGGERTSDOTTIR, A. V.; O'SULLIVAN, M. L.; SCHNEIDER, M.; LOMBARD, C. W.; DUKES-MCEWAN, J.; WILLIS, R.; LOUVERT, A.; DIFRSCI, R. Effect of Pimobendan or Benazepril Hydrochloride on Survival Times in Dogs with Congestive Heart Failure Caused by Naturally Occurring Myxomatous Mitral Valve Disease: The QUEST Study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, vol 22, pg 1124-1135, 2008.

KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. **Clinical Biochemistry of domestic animals**. 6<sup>a</sup> ed. London: Academic Press, 2008, p. 916.

KIM, S.; IWAO, H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensina II-mediated cardiovascular and renal diseases. **Pharmacological Reviews**, vol. 52, n.1, pg 11-34, 2011.

KOCHAR, M.; GUTHRIE, R.; TRISCARI, J.; KASSLER-TAUB, K.; REEVES R. A. Matrix Study of Irbesartan With Hydrochlorothiazide in Mild-to-Moderate Hypertension. **American Journal of Hypertension**, vol. 12, p. 797–805, 1999.



KUM, L. C.; YIP, G. W.; LEE, P.; LAM, Y.; WU, E. B.; CHAN, A. K.; FUNG, J. W.; CHAN, J. Y.; ZHANG, Q.; KONG, S.; YU, C. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitor alone and in combination with irbesartan for the treatment of heart failure. **International Journal of Cardiology**, vol. 125, p. 16–21, 2008.

MAGGIONI, A. P.; ANAND, I.; GOTTLIEB, S. O.; LATINI, R.; TOGNONI, G.; COHN, J. N. Effects of Valsartan on Morbidity and Mortality in Patients With Heart Failure Not Receiving Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. **Journal of the American College of Cardiology**, vol. 40, n. 8, p. 1414-1421, 2002.

MAZAYEV, V.P.; FOMINA, I. G.; KAZAKOV, E. N.; SULIMOV, V. A.; ZVEREVA, T.V.; LYUSOV V. A.; ORLOV, V. A.; OLBINSKAYA, L. I.; BOLSHAKOVA, T.D.; SULLIVAN, J.; SPORMANN, D. O. Valsartan in heart failure patients previously untreated with na ACE inhibitor. **International Journal of Cardiology**, vol. 65, p. 239–246, 1998.

MCMURRAY, JOHN J.V.; YOUNG, J; B. Y.; DUNLAP, M; E.; GRANGER, C. B.; HAINER, J.; MICHELSON, E. L.; EARLE, E. S.; OLOFSSON, B.; O" STERGREN, F. J.; YUSUF, G. S.; SWEDBERG, K.; PFEFFER, M. A.; THE CHARM INVESTIGATORS Relationship of dose of background angiotensin-converting enzyme inhibitor to the benefits of candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)–Added trial American. **Heart Journal**, vol. 151, n. 5, p. 985-991 2006.

MORAIS, H. A.; SCHWARTZ, D. S. Pathophysiology of Heart Failure. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. (Eds.). **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. Philadelphia: WB Saunders Co, 2005. p. 914-940.

MUZZI, R. A. L.; ARAÚJO, R. B.; MUZZI, A. L.; PENA, J. L. B.; SILVA, E. F. Regurgitant Jet área by Doppler color flow mapping: quantitative assessment of mitral regurgitation severity in dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**, vol. 5, n. 2, p. 33-38 nov., 2003.

NICOLLE, A. P.; CHETBOUL, V.; ALLERHEILIGEN, T.; POUCHELON, J. L.; GOUNI, V.; TESSIER-VETZEL, D.; SAMPEDRANO, C. C.; LEFEBVRE, H. P. Azotemia and Glomerular Filtration Rate in Dogs with Chronic Valvular Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, vol. 21, p. 943–949, 2007.

OPARIL, S.; GUTHRIE, R.; LEWIN, A. J.; MARBURY, T.; REILLY, K.; TRISCARI, J.; WITCHER, J. A.; An Elective-Titration Study of the Comparative Effectiveness of Two Angiotensin II-Receptor Blockers, Irbesartan and Losartan. **Clinical Therapeutics**, vol. 20, n. 3, p. 398-409, 1998.

PERRY, G. J.; WEI, C.; HANKES, G. H.; DILLON, R.; RYNDERS, P.; MUKHERJEE, R.; SPINALE, F. G.; DELL'ITALI, L. J. Angiotensin II Receptor Blockade Does Not Improve Left Ventricular Function and Remodeling in Subacute Mitral Regurgitation in the Dog. **Journal of the American College of Cardiology**, vol. 39, n. 8, p. 1374-1379, 2002.

POCOCK, S.; WANG, D.; WILHELMSEM, L. The data monitoring experience in the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. **American Heart Journal**, vol. 149, p.939-43.

POOL, J; OPARIL, S.; HEDNER, T.; GLAZER, R.; ODDOU-STOCK, P.; HESTER, ALLAN. Dose-Responsive Antihypertensive Efficacy of Valsartan, a New Angiotensin II-Receptor Blocker. **Clinical therapeutics**, vol. 20, n. 6, p. 1106-114, 1998.

POOLE-WILSON, P. A. ACE inhibitors and ARBs in chronic heart failure: the established, the expected, and the pragmatic. **The Medicals Clinics of North America**, vol. 87, n. 373–389, 2003.

SISSON, D. D. Neuroendocrine evaluation of cardiac disease. **Vet Clin Small Animal**, vol. 34, p. 1105-1126, 2004.

TAMARGO, J.; LÓPEZ-SENDÓN, J. R Rationale and Clinical Evidence for the Effects of New Pharmacological Treatments for Heart Failure. **Revista Espanhola de Cardiologia**, vol 57, n. 5, p. 447-64, 2004.

TILLEY, L. P.; SMITH, F. W. K. Eletrocardiography. In: TILLEY, L. P. et al. **Manual of canine and feline cardiology**. 4.ed. Philadelphia: Saunders, 2008, cap. 3, p.57.

VERDECHIA, P.; ANGELI, F. Assessment of the Optimal Daily Dose of Valsartan in Patients with Hypertension, Heart Failure, or Both. **Clinical Therapeutics**, vol. 26, n. 4, 2004.

WEIR, M. R.; WEBER, M. A.; NEUTEL, J. M.; VENDETTI, J; MICHELSON, E. L.; WANG, R. Y. Efficacy of Candesartan Cilexetil Add-On Therapy in Hypertensive Patients Uncontrolled on Background Therapy: A Clinical Experience Trial. **American Journal of the Heart**, vol. 14, p. 567-572, 2001.

WONG, M.; STASZEWSKY, L.; LATINI, R.; BARLERA, S.; VOLPI, A.; CHIANG, Y.; BENZA, R. L.; GOTTLIEB, S. O.; KLEEMANN, T. D.; ROSCONI, F.; VANDERVOORT, P.; COHN, J. Valsartan Benefits Left Ventricular Structure and Function in Heart Failure: Val-HeFT Echocardiographic Study. **Journal of the American College of Cardiology**, vol. 40, n. 6, p. 970-975, 2002.

ZANCHETTI, A; OMBONI, S. Comparison of Candesartan Versus Enalapril in Essential Hypertension. **American Journal of Hypertension**, vol. 14, p. 129–134, 2001.

#### **4.9 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A degeneração valvar mixomatosa é doença comum em cães e tem caráter crônico e progressivo, cujo controle se baseia na utilização de fármacos que facilitem o trabalho cardíaco, e diminuam a velocidade de evolução da doença. O remodelamento das câmaras cardíacas e a amplitude da ativação dos mecanismos compensatórios tem sido relacionados como fatores prognóstico da doença.

O tratamento usual da insuficiência cardíaca secundária a degeneração valvar mixomatosa deve ser direcionado de acordo com a gravidade da doença em cada indivíduo.

A fisiopatologia das doenças cardíacas apontam que a utilização de inibores da enzima conversora de angiotensina (ECA), não causam um bloqueio eficiente e duradoura na produção de angiotensina II, sendo os bloqueadores de receptores de angiotensina II (BRAS), opções utilizadas em humanos

A utilização de valsartan, um fármaco da classe dos BRAS, na dose de 0,5 mg/kg a cada 24 horas, durante 20 semanas em cães com degeneração valvar mixomatosa, se motrou isenta de efeitos colaterais, e eficiente no controle dos sinais da insuficiência cardíaca.