



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

COMPARAÇÃO DE DOIS MÉTODOS ECOCARDIOGRÁFICOS NA DETEÇÃO  
DE HIPERTENSÃO PULMONAR EM CÃES

João Tiago Lopes Escalda

PRESIDENTE DO JÚRI

Doutora Maria Constança Matias Ferreira  
Pomba

VOGAIS

Doutora Sandra de Oliveira Tavares de  
Sousa Jesus

Dr. Rui Miguel de Oliveira Gomes Máximo

ORIENTADOR

Dr. Rui Miguel de Oliveira Gomes  
Máximo

CO-ORIENTADOR

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

2014

LISBOA





UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

COMPARAÇÃO DE DOIS MÉTODOS ECOCARDIOGRÁFICOS NA DETEÇÃO  
DE HIPERTENSÃO PULMONAR EM CÃES

João Tiago Lopes Escalda

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

PRESIDENTE DO JÚRI

Doutora Maria Constança Matias Ferreira  
Pomba

VOGAIS

Doutora Sandra de Oliveira Tavares de  
Sousa Jesus  
Dr. Rui Miguel de Oliveira Gomes Máximo

ORIENTADOR

Dr. Rui Miguel de Oliveira Gomes  
Máximo

CO-ORIENTADOR

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

2014

LISBOA

“You see only what you look for. You recognize only what you know.”  
Merril C. Sosman



## **Agradecimentos**

No final deste ciclo de aprendizagem, de descobertas e conquistas, de resultados bons e de outros menos bons, de momentos que nunca esquecerei e de outros com os quais aprendi com os erros cometidos, não queria deixar de agradecer a pessoas muito importantes que de uma forma ou de outra, ajudaram-me a percorrer esta caminhada.

Em primeiro lugar, e não podia de ser de outra forma, ao meu orientador Dr. Rui Máximo, por ter aceitado o desafio de me orientar, por me ter passado não só os conhecimentos mas sobretudo a vontade de querer saber sempre mais, por ter exigido sempre mais de mim e por ser um bom amigo. Muito obrigado.

A toda a equipa do Hospital Veterinário do Atlântico em especial ao Dr. Nuno, à Dra. Margarida, à Dra. Ana, à enfermeira Vanessa e à enfermeira Joana, muito obrigado pela paciência e disponibilidade que sempre tiveram para comigo, mas sobretudo por me deixarem ter a iniciativa, errando e aprendendo com os meus erros. Muito obrigado.

À Dra. Anabela Torres, à Dra. Inês, à enfermeira Sara e à Inês, por me terem aceitado de braços abertos na Clínica do Animal, ensinado o dia-a-dia numa clínica e a sua parte mais emotiva. Posso ter passado só 2 meses pela clínica mas tenho a certeza que nos vamos aturar durante muitos anos. Obrigado “meninas”.

Ao Professor Sales Luís, pelo fascínio que me transmitiu pela cardiologia, e por ter aceitado ser meu co-orientador, sempre com ideias novas e construtivas. Muito obrigado Professor Sales.

Ao Professor Telmo Nunes pela sua enorme disponibilidade e pela sua ajuda crucial na análise estática deste trabalho. Obrigado.

Aos meus amigos de longa data e aqueles que ganhei ao longo desta viagem, que felizmente foram muitos mas em especial à Ana Ferreira, ao Poupado e ao Mimoso que tornaram esta viagem inesquecível.

Por último, mas não menos importante, a toda a minha Família, ao meu Pai e à minha Mãe que sempre me apoiaram na minha vida, independentemente das decisões que tome mas sobretudo à minha namorada Joana, que está sempre presente sendo o meu porto de abrigo onde sei que posso sempre voltar. Ao Tommy, que mais que um cão foi o melhor companheiro e amigo que uma pessoa pode ter e que muito me ajudou. Obrigado família sem vocês nada seria igual.



## **Comparação de dois métodos ecocardiográficos na detecção de hipertensão pulmonar em cães**

### **Resumo**

**Contexto:** A hipertensão pulmonar possui uma apresentação clínica inespecífica, o que juntamente com a escassez de técnicas de diagnóstico leva a que seja sub-diagnosticada. Em Medicina Veterinária utiliza-se, normalmente, como método de diagnóstico a estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar calculada a partir da regurgitação tricúspide, método que nem sempre pode ser aplicado.

**Objetivo:** Analisar a eficácia de realizar o diagnóstico de hipertensão pulmonar em pacientes sem RT através do estudo do intervalo do tempo sistólico e do Tei “índex”. Avaliar a existência de correlação entre vários parâmetros ecocardiográficos e a pressão sistólica da artéria pulmonar

**Animais:** 28 cães, 14 com hipertensão pulmonar e 14 sem alterações físicas nem ecocardiográficas.

**Material e Métodos:** Foi realizada ecocardiografia completa a todos os pacientes avaliando-se a presença de hipertensão pulmonar pela estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar através da equação de Bernoulli e da velocidade da regurgitação tricúspide. A pressão do átrio direito foi sempre considerada como sendo igual a 6 mmHg. Analisou-se as variáveis pela curva ROC e pela correlação Spearman.

**Resultados:** Diagnosticou-se 100% dos cães com hipertensão pulmonar e determinaram-se múltiplas correlações entre a pressão da artéria pulmonar e os métodos estudados.

**Conclusões:** Deve-se suspeitar de hipertensão pulmonar quando existe alterações das variáveis estudadas mesmo quando não é possível medir a regurgitação tricúspide.

**Palavras-Chave:** Hipertensão Pulmonar, Pressão sistólica da artéria pulmonar, Tei “índex”, Tempo de aceleração, Tempo de ejeção, Intervalos de tempo sistólicos



## **Comparison of two echocardiographic methods in detection of pulmonary hypertension in dogs**

### **Abstract**

**Context:** Pulmonary hypertension has a vast and nonspecific clinical presentation that along with the poor existing diagnostic techniques results in a sub diagnosed disease. In veterinary medicine the diagnostic method normally used is the estimation of the systolic pressure of the pulmonary artery, which is calculated from the tricuspid regurgitation, however this method cannot be always utilized.

**Objective:** To analyse the pulmonary hypertension diagnostic efficacy in patients without tricuspid regurgitation using the systolic time breaks and Tei index. To assess the correlation between diverse echocardiographs parameters and pulmonary arterial pressure.

**Animals:** 28 dogs, 14 with pulmonary hypertension and 14 without physical or echocardiographic alterations.

**Material and Methods:** Fully echocardiography assessment was made to all patients in order to determine the pulmonary hypertension presence through the estimation using the Bernoulli equation and the tricuspid regurgitation velocity. The pressure of the right atrium was always considered equal to 6 mmHg. The variables were analysed by the ROC curve and by the Spearman correlation test.

**Results:** All (100% of the dogs) were diagnosed with pulmonary hypertension and were found multiples correlations between systolic pressure of the pulmonary artery and the analysed methods.

**Conclusions:** Pulmonary hypertension suspicions should be made when there are alterations in the studied variables, even when it is not possible to measure the tricuspid regurgitation.

**Key-words:** Pulmonary Hypertension, Systolic pressure of the pulmonary artery, Tei index, Acceleration time, ejection time.

## Índice

Resumo .....	v
Abstract .....	vii
Índice .....	viii
Índice de Figuras .....	xii
Índice de Tabelas.....	xii
Índice de Gráficos.....	xiv
Abreviaturas e Siglas.....	xv
Símbolos.....	xvii
1 - Introdução.....	1
2 - Anatomia e Fisiologia Pulmonar .....	2
3 - Hipertensão Pulmonar .....	5
3.1 - Definição e epidemiologia .....	5
3.2 Classificação da Hipertensão pulmonar.....	6
3.3 - Classificação da hipertensão pulmonar considerando a sintomatologia .....	8
4 - Causas e mecanismos de hipertensão pulmonar.....	8
4.1 - Alterações neuro-hormonais.....	9
4.1.1 - Via das Prostaciclina e tromboxano A <sub>2</sub> .....	9
4.1.2 - Via da Endotelina-1.....	10
4.1.3 - Via da Serotonina .....	10
4.1.4 - Via do Oxido Nítrico .....	10
4.1.5 - Via da Adrenomedulina.....	11
4.1.6 - Via do Péptido Vasoativo Intestinal.....	11
4.1.7 - Via dos Péptidos Natriuréticos .....	11
4.2 - Principal mecanismo de lesão endotelial.....	11
4.2.1 - Grupo 1 - Aumento do fluxo sanguíneo pulmonar .....	11
4.2.2 - Grupo 2 - Aumento da Resistência na drenagem venosa pulmonar .....	12
4.2.3 - Grupo 3 - Aumento da viscosidade sanguínea.....	13

4.2.4 - Grupo 4 - Diminuição da rede vascular pulmonar .....	14
4.2.5 - Grupo 5 - Diminuição da rede vascular pulmonar e aumento da viscosidade do sangue .....	14
4.3 - Alterações cardíacas.....	15
4.4.1 - Alterações Histopatológicas.....	16
5 - Sinais clínicos.....	18
6 – Diagnóstico.....	19
6.1 - Cateterismo cardíaco .....	19
6.2 - Ecocardiografia .....	21
6.2.1 - Modo-M e Modo-B.....	20
6.2.2 - Doppler de cor, contínuo e pulsátil.....	22
6.2.3 - Doppler tecidual.....	26
6.2.4 - Alterações cardíacas do lado esquerdo .....	27
6.2.5 - Hipertensão pulmonar crónica vs aguda.....	27
6.3 - Outros exames.....	28
6.3.1 – Exame Radiográfico.....	28
6.3.2 - Biomarcadores cardíacos .....	28
6.3.3 - A tomografia computadorizada (TAC) e a ressonância magnética (RM).....	29
6.3.4 - Electrocardiograma (ECG).....	29
7 - Tratamento e Prognóstico.....	29
7.1 - Análogos da Prostaciclina .....	30
7.2 - Antagonistas dos recetores da endotelina.....	31
7.3 - Substratos do NO.....	31
7.4 - Inibidores seletivos da fosfodiesterase.....	31
7.4.1 - Citrato de Sildenafil.....	31
7.4.2 - Tadalafil e vardenafil.....	32
7.5 - Agentes sensibilizadores de cálcio:.....	32
7.5.1 - Pimobendam/ Levosimendam.....	32

7.6 - Inibidores não seletivos da fosfodiasterase .....	33
7.7 - Oxigenoterapia hiperbárica .....	33
8. - Desenvolvimento Experimental.....	34
8.1 - Objetivos .....	34
8.2 - Materiais e Métodos .....	34
8.2.1 - Amostra .....	34
8.2.2 - Ecocardiografia .....	35
8.2.3 - Análise estatística .....	35
9 – Resultados .....	37
9.1 - Características da amostra .....	37
9.2 - Variáveis Ecocardiográficas.....	38
9.3 - Comparação de diversos métodos na avaliação da PAPs.....	38
9.4 - Correlação entre a idade e os parâmetros indiretos de cálculo da PAPs.....	39
9.5 - Curvas ROC.....	40
9.5.1 - Tei “índice”.....	40
9.5.2 - Tempo de Aceleração.....	41
9.5.3 - Tempo de aceleração/Tempo de ejeção .....	42
9.6 Deteção de Hipertensão Pulmonar.....	43
10. Discussão .....	45
11 – Limitações.....	52
12 - Perspetivas Futuras .....	53
13 – Conclusão.....	54
14 – Bibliografia .....	55
Anexo I - Descrição das Atividades de Estágio .....	64
Anexo II - Equação Poiseuille .....	65
Anexo III- Doenças associados a tromboembolismo pulmonar .....	66
Anexo IV - Raças predispostas a desenvolver doença degenerativa da válvula mitral.....	67

Anexo V - Distribuição gráfica das variáveis ecocardiográfica em pacientes com e sem hipertensão pulmonar .....	67
Anexo VI - Correlação entre o Tei “índex”, o TA/TE e o TA e a PAPs.....	70
Anexo VII - Correlação entre o Tei “índex”, o TA/TE e o TA e a Idade.....	72
Anexo VIII - Tabelas de aplicação de cada “cut-off” a cada grupo de trabalho.....	74
Anexo IX- Diversas medições realizadas nos animais constituintes deste trabalho .....	79

## Índice de Figuras

Figura 1 - Diagrama de uma artéria muscular de médio calibre, com as suas camadas .....	2
Figura 2 - Alterações na resistência vascular durante o aumento do volume pulmonar .....	4
Figura 3 - Fisiopatologia da hipertensão arterial pulmonar .....	9
Figura 4 - Relação fluxo/pressão pulmonar .....	12
Figura 5 - Diagrama esquemático de lesões patológicas associadas a doença pulmonar obstrutiva .....	16
Figura 6 - Corte transversal de uma artéria de médio porte num paciente com HP .....	18
Figura 7 - Corte transversal de uma artéria normal .....	18
Figura 8 - Lesão plexiforme dentro de um capilar sanguíneo .....	18
Figura 11 - Modo-M a nível da válvula mitral numa imagem em eixo curto paraesternal direita	21
Figura 12 - Representação esquemática e imagens em modo B das principais vistas .....	21
Figura 13 - Doppler tecidual de cor .....	19
Figura 14 - Doppler tecidual pulsátil .....	19
Figura 15 - Cálculo do índice de excentricidade .....	20
Figura 16 - Esquema das pressões nas diferentes câmaras cardíaca .....	22
Figura 17 - Cálculo da pressão diastólica da artéria pulmonar através da regurgitação pulmonar .....	24
Figura 18 - Vários perfis de fluxo da artéria pulmonar .....	25
Figura 19 - Esquema do uso de doppler espectral no fluxo trans-tricúspide e fluxo pulmonar, demonstrando o cálculo do Tei “índex” .....	26
Figura 20 - Velocidades Doppler tecidual obtidos a partir da válvula tricúspide .....	27
Figura 21- Dilatação da artéria pulmonar num plano dorso-ventral. ....	28

## Índice de Tabelas

Tabela 1 - Classificação da Hipertensão Pulmonar .....	6
Tabela 2 - Prevalência de Hipertensão Pulmonar .....	8
Tabela 3 - Classificação funcional de Hipertensão Pulmonar em Humanos .....	8
Tabela 4 - Classificação de hipertensão pulmonar por métodos invasivos .....	20
Tabela 5 - Análise dos vários grupos .....	38
Tabela 6 - Análise dos diferentes métodos nos grupos de trabalho .....	38

Tabela 7 - Correlação entre diversos métodos e a PAPs.....	39
Tabela 8 - Correlação entre o TA/TE, TA e o Tei “índex” e a idade.....	39
Tabela 9 - Relação sensibilidade/especificidade para diferentes valores de Tei índex.....	40
Tabela 10 - Relação sensibilidade/especificidade para diferentes valores de tempo de aceleração .....	41
Tabela 11 - Relação sensibilidade/especificidade para diferentes valores.....	42
Tabela 12- Sensibilidade e especificidade utilizando o “cut-off” de Schober & Baade (2006) .....	43
Tabela 13 - Sensibilidade e especificidade utilizando o “cut-off” Serres <i>et al.</i> (2007).....	43
Tabela 14- Sensibilidade e especificidade utilizando o valor de “cut-off” calculado a partir do subgrupo de controlo .....	44
Tabela 15 - Sensibilidade e especificidade utilizando “cut-off” mais utilizados e aceites em Medicina Veterinária .....	44
Tabela 16: Sensibilidade e especificidade utilizando o valor de “cut-off” calculado a partir do subgrupo de controlo .....	44
Tabela 17- Doenças associadas a tromboembolismo pulmonar .....	66
Tabela 18- Raças predispostas a desenvolver doença degenerativa da válvula mitral .....	67
Tabela 19 - Animais do grupo de teste diagnosticados utilizando o “cut-off” Schober & Baade (2006) .....	74
Tabela 20 - Animais do grupo de controlo utilizando o “cut-off” Schober & Baade (2006) .....	74
Tabela 21- Animais do grupo de teste diagnosticados utilizando o “cut-off” Serres <i>et al.</i> (2007) .....	75
Tabela 22- Animais do grupo de controlo utilizando o “cut-off” obtido por Serres <i>et al.</i> (2007)....	75
Tabela 23- Animais do grupo de teste diagnosticados utilizando o “cut-off” calculados a partir do subgrupo de controlo .....	76
Tabela 24- Animais do grupo de controlo utilizando o “cut-off” calculados a partir d do subgrupo de controlo .....	76
Tabela 25- Animais do grupo de teste diagnosticados utilizando o “cut-off” mais utilizados e aceites em Medicina Veterinária .....	77
Tabela 26- Animais do grupo de controlo utilizando o “cut-off” mais utilizados e aceites em Medicina Veterinária .....	77
Tabela 27- Animais do grupo de teste diagnosticados utilizando o “cut-off” calculados a partir do subgrupo de controlo .....	78
Tabela 28- Animais do grupo de controlo utilizando o “cut-off” calculado a partir do subgrupo de controlo.....	78
Tabela 29 - Animais constituintes da amostra e as medições realizadas .....	79

## Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Curva ROC do Tei índice.....	40
Gráfico 2 - Curva ROC para o Tempo de Aceleração .....	41
Gráfico 3 - Curva ROC para o rácio Tempo de aceleração/Tempo de Ejeção .....	42
Gráfico 4 - Box-plot do TA/TE em pacientes com e sem Hipertensão Pulmonar .....	68
Gráfico 5 - Box-plot do TA em pacientes com e sem Hipertensão Pulmonar.....	68
Gráfico 6 - Box-plot do Tei índice em pacientes com e sem Hipertensão Pulmonar .....	68
Gráfico 7 - Correlação entre o Tei índice e a PAPs .....	70
Gráfico 8 - Correlação entre o TA/TE e a PAPs .....	70
Gráfico 9 - Correlação entre o TA e o PAPs .....	71
Gráfico 10 - Correlação entre o Tei índice e a idade .....	73

## Abreviaturas e Siglas

AD	Átrio direito
Adt	Velocidade do miocárdio tardia
AE	Átrio esquerdo
AMP	Monofosfato de adenosina cíclico
AO	Aorta
AP	Artéria pulmonar
BART	“Blue away red toward”
Ca	Cálcio
Ca <sup>2+</sup>	Ião cálcio
dPAP	Pressão diastólica da artéria pulmonar
ECG	Electrocardiograma
Edt	Velocidade do miocárdio inicial
EITS	Estudo dos intervalos de tempo sistólico
FC	Frequência cardíaca
GMPc	Monofosfato de guanosina cíclico
HP	Hipertensão Pulmonar
HPA	Hipertensão Pulmonar Arterial
HPV	Hipertensão Pulmonar Venosa
IC	Índice cardíaco
IECA	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IRVP	Índice de resistência vascular pulmonar
Modo-B	Modo bidimensional B
Modo-M	Modo movimento M
mPAP	Pressão arterial pulmonar média
NO	Óxido nítrico
OHB	Oxigenioterapia hiperbárica
PAOP	“Pulmonary artery occlusion pressure”
PAP	Pressão arterial pulmonar
PAPd	Pressão arterial pulmonar diastólica
PAPs	Pressão arterial pulmonar sistólica
ARN	Ácido ribonucleico
PAWP	“Pulmonary arterial wedge pressure”
RM	Regurgitação Mitral
RP	Regurgitação Pulmonar

RT	Regurgitação tricúspide
RVP	Resistência vascular pulmonar
Sdt	Velocidade do miocárdio sistólica
TA	Tempo de aceleração
TAPSE	Excursão Sistólica do Anel Tricúspide
TC	Tomografia Computorizada
TCI	Tempo contração isovolumétrica
TE	Tempo de ejeção
TEvd	Tempo de ejeção do ventrículo direito
TRI	Tempo de relaxamento isovolumétrico
VD	Ventrículo Direito
VDd	Ventrículo direito em diástole
VDs	Ventrículo direito em sístole
VE	Ventrículo Esquerdo

## Símbolos

%	Porcentagem
<	Menor
>	Maior
=	Igual
±	Mais ou menos
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
®	Símbolo de registo
atm	Atmosfera (101325 Pa)
AUC	“Area under the curve”
cm	Centímetros
m	Metros
m/sec	Metros por segundo
mmHg	Milímetros de mercúrio
ms	Milissegundos
p	Valor da estatística p ou p-valor
Pa	Unidade de pascal
ROC	“Receiver Operating Characteristic”
SE	Sensibilidade
sec	Segundos
SP	Especificidade
WU	Unidades de wood
Π	Valor de Pi (3,1415)
ρ	Coefficiente de correlação de Spearman



## 1 - Introdução

A presente dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária representa o culminar de um ciclo de aprendizagem, em que adquiri novos conhecimentos e técnicas, através da elaboração do estágio curricular sob a orientação do Dr. Rui Máximo (anexo I). Este incidu principalmente na área da cardiologia, tendo adquirido conhecimentos teóricos, práticos e um espírito crítico indispensável quer na investigação quer na prática clínica.

As doenças cardíacas representam a quarta principal causa de morte em Medicina Veterinária, com cerca de 8% de mortalidade em cães com menos de 10 anos (Egenvall, Bonnett, & Haggstrom, 2006). Esta percentagem tão significativa demonstra a importância destas afeções, apenas ultrapassadas pelas doenças neoplásicas, traumas e doenças não diagnosticadas (Egenvall et al., 2006). A doença degenerativa da válvula mitral, doença cardíaca mais comum em cães de pequeno porte, é a principal causa de hipertensão pulmonar (HP) (Kellihan & Stepien, 2012). Ao longo dos anos o número de casos descritos de HP em cães aumentou (Glaus, Soldati, Maurer, & Ehrensperger, 2004) devido em parte à aquisição de novos conhecimentos. Contudo, o diagnóstico desta doença é ainda negligenciado, devido à sua ampla e inespecífica apresentação clínica e por os sinais da mesma serem normalmente subtis (Johnson, Boon, & Orton, 1999). Novos conhecimentos da doença têm vindo a aumentar a qualidade de vida dos pacientes com HP (Kellihan & Stepien, 2012).

A ecocardiografia tornou-se o meio mais comum de diagnóstico de HP em animais de companhia (Kellihan & Stepien, 2012), normalmente através da avaliação do gradiente de pressão da regurgitação tricúspide. Outros métodos têm sido propostos como o uso do doppler pulsátil, que revela as alterações no perfil de velocidade da artéria pulmonar (McQuillan, Picard, Leavitt, & Weyman, 2001), e outros parâmetros indiretos, como o estudo dos intervalos de tempo sistólico do VD (Schober & Baade, 2006). Outra alternativa recente é o método do “índice” de performance do miocárdio ou Tei “índice”, descrito em Medicina Veterinária para a deteção de várias afeções cardíacas e recentemente para a HP (Serres, Chetboul, et al., 2007), embora seja um método promissor mais estudos precisam de ser realizados de forma a consensualizar o valor normal em cães, sendo um assunto ainda em debate na comunidade Veterinária.

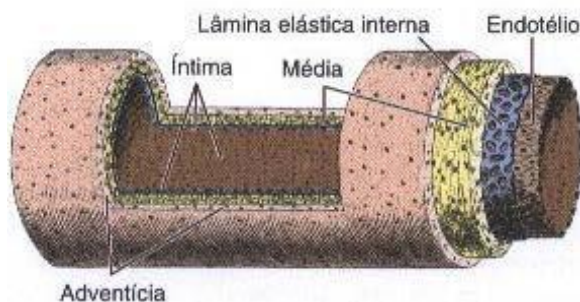
Pelo exposto, o presente estudo foi desenvolvido com o objetivo de avaliar a eficácia dos intervalos de tempo sistólico do VD e do Tei “índice” na deteção de HP e determinar um valor de “cut-off” reprodutível. O estudo realizou-se somente em cães, por serem reduzidos os casos descritos desta doença em gatos (Johnson et al., 1999).

## 2 - Anatomia e Fisiologia Pulmonar

O sistema cardíaco e o sistema respiratório encontram-se intimamente ligados, tendo em conjunto, extrema importância para as trocas gasosas. Esta interação pode ser analisada pela relação ventilação/perfusão e devia ser equiparável em animais saudáveis, apesar de nunca igualar a unidade, nem de ser igual nos dois milhões de alvéolos existentes em cada cão (Cunningham & Klein, 2008). Durante a passagem do sangue pelos pulmões, a hemoglobina é saturada em oxigénio, formando a oxiemoglobina, e pequenas partículas, trombos e bactérias são filtrados. Os pulmões realizam também um importante papel no equilíbrio ácido-base, excretando dióxido de carbono, e o seu endotélio vascular participa, entre outras funções, na síntese e degradação de várias hormonas e substâncias vasoativas (Comroe, 1966).

A função pulmonar normal depende de vários fatores tais como, a taxa de débito pulmonar, as propriedades da membrana alveolar, dos capilares, do gradiente de pressão intersticial e do próprio sangue, entre outras, podendo a maioria estar alterada em pacientes com hipertensão pulmonar arterial (Klein, 2013). Os vasos sanguíneos a partir de um certo diâmetro têm características estruturais semelhantes entre si, sendo constituídos por três túnicas: íntima, média e adventícia (Figura 1). A túnica íntima apresenta uma camada de células endoteliais apoiada numa camada de tecido conjuntivo laxo (camada subendotelial), que pode conter células musculares lisas. A túnica média é constituída principalmente por camadas concêntricas de células musculares lisas, organizadas helicoidalmente e uma lâmina elástica externa nas artérias. A túnica adventícia é constituída essencialmente por células de colagénio tipo I e fibras elásticas (Junqueira & Carneiro, 2008).

**Figura 1** - Diagrama de uma artéria muscular de médio calibre, com as suas camadas (Junqueira & Carneiro, 2008)



O sangue que chega aos pulmões provém da circulação pulmonar e da circulação sistémica. A primeira é uma circulação de baixa pressão, baixa resistência e de alto débito. A rede capilar pulmonar normal apresenta cerca de um décimo da resistência da rede sistémica. A baixa

pressão diminui o trabalho do ventrículo direito (VD) e mantém um alto fluxo pulmonar (Perry, Dillon, & Bowers, 1991).

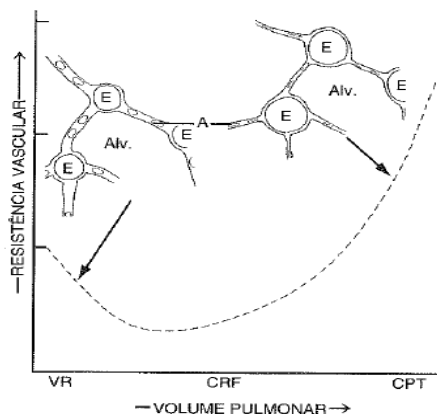
Cada artéria pulmonar acompanha o brônquio ipsilateral e a sua divisão até ao nível dos bronquíolos respiratórios. Após esta divisão formam-se ramos supranumerários, sem relação com a divisão brônquica, que penetram diretamente no parênquima pulmonar. O diâmetro das artérias decresce mais rapidamente do que a via aérea que acompanha, assim o seu diâmetro é menor na periferia pulmonar. As principais artérias pulmonares que acompanham os brônquios são elásticas, mas as de menor calibre adjacentes aos bronquíolos e ductos alveolares são musculares. O músculo liso que constitui a parede dos pequenos vasos pulmonares, cuja quantidade varia de espécie para espécie, determina a reatividade alveolar em hipoxia e diversos estímulos neurais e humorais. As veias pulmonares, com paredes finas, transportam o sangue para o átrio esquerdo e funcionam igualmente como reservatório de sangue, disponível em casos de aumento súbito no débito cardíaco (Klein, 2013).

Funcionalmente, os vasos sanguíneos pulmonares são classificados como alveolares e não alveolares. Os alveolares são vasos de parede fina, penetram o septo alveolar e estão sujeitos diretamente às alterações de pressões que ocorrem no alvéolo, durante o ciclo respiratório. Os vasos não alveolares ou extras alveolares, incluem as artérias, veias, arteríolas e vénulas pulmonares, que estão juntamente com o brônquio, ligados por uma bainha de tecido conjuntivo laxo, denominada de feixe broncovascular. Este encontra-se delimitado por uma membrana conectada ao septo alveolar (Klein, 2013).

O comportamento dos vasos não alveolares é determinado pela pressão no interior da própria membrana, que é aproximadamente igual à pressão pleural. As alterações resultantes na resistência vascular pulmonar (RVP), durante a inspiração e expiração pulmonar, têm um efeito oposto nos vasos alveolares e extra-alveolares (Cunningham & Klein, 2008).

Quando o pulmão desinsufla a RVP aumenta, porque os vasos extra-alveolares são estirados, mas quando o pulmão insufla a RVP diminui devido à dilatação dos vasos extra-alveolares. Por outro lado se este atingir o seu tamanho máximo aumenta a RVP pelo achatamento dos vasos alveolares, resultantes da tensão nos septos alveolares estreitados (Figura 2) (Cunningham & Klein, 2008).

**Figura 2 - Alterações na resistência vascular durante o aumento do volume pulmonar (inspiração) (Cunningham & Klein, 2008)**



Legenda: A - Vasos alveolares; E - Vasos extra-alveolares; CPT - Capacidade pulmonar total; CRF - capacidade residual funcional; VR - Vol. Residual; Alv - Alvéolo

O conhecimento da distribuição do sangue no pulmão tem sido alvo de várias experiências em humanos e cães. Supunha-se que a força da gravidade era relevante, mas estudos recentes demonstraram que não é o principal determinante na distribuição do fluxo sanguíneo, sobretudo em ensaios durante o exercício, em que o sangue é preferencialmente distribuído pela região dorsal do pulmão (Klein, 2013).

A circulação sistêmica irriga o pulmão através da circulação brônquica, que é responsável pelo fornecimento de nutrientes às vias aéreas. Em situações normais o fluxo pulmonar é aproximadamente igual ao fluxo sanguíneo sistêmico (Boon, 2010). A circulação brônquica origina-se de dois modos, pela artéria bronco-esofágica e por um ramo do tronco bicarotídeo, a artéria brônquica direita. A primeira irriga as vias aéreas e os septos interlobulares da maioria do pulmão e a segunda irriga, principalmente, as vias aéreas do lobo apical direito. A circulação brônquica constitui um exemplo fisiológico de um “shunt direito-esquerda”, pela existência de anastomoses entre a circulação brônquica e a pulmonar, sobretudo ao nível das veias e capilares, o que permite, mesmo quando existe obstrução total, que o pulmão não deixe de ser irrigado (Cunningham & Klein, 2008).

Alterações das pressões nas duas circulações influenciam a quantidade de sangue que atravessa a circulação brônquica, o que corresponde normalmente a cerca de 1% a 2% do débito cardíaco esquerdo nos humanos e animais (Kourembanas et al., 1998), a dessaturação resultante é insignificante. Em algumas formas de doença pulmonar, ou na presença de doenças cardiovasculares congênitas, o fluxo de sangue através da circulação brônquica pode aumentar consideravelmente, podendo representar cerca de 30% do débito do ventrículo esquerdo (VE), correspondendo a um “shunt” significativo (McMurtry, 1985).

### 3 - Hipertensão Pulmonar

#### 3.1 - Definição e epidemiologia

A hipertensão pulmonar (HP) corresponde à elevação persistente da pressão sistólica ou diastólica da artéria pulmonar, acima de 30 mmHg e 20 mmHg respectivamente (Schober & Baade, 2006). No Homem, os valores normais da pressão média em repouso são definidos como sendo superiores a 25 mmHg (Kellihan & Stepien, 2012).

A HP pode ocorrer de uma forma primária (idiopática) ou secundária a várias anomalias, e divide-se como hipertensão pulmonar arterial (HPA) (ex: pré-capilares, que resultam de anomalias no lado arterial do sistema vascular pulmonar, processo também denominado como “ativo”), ou hipertensão pulmonar venosa (HPV) (ex: pós-capilares, que resultam de uma HPV associada a patologia cardíaca esquerda e que conduzem a uma hipertensão capilar pulmonar, processo referido como “passivo”) (Kellihan & Stepien, 2012). A pressão arterial pulmonar (PAP) normal em cães é cerca de 25 mmHg sistólica, 8 mmHg diastólica e a pressão média cerca de 12-15 mmHg (Kim, 2004). A PAP é influenciada pelo fluxo sanguíneo pulmonar, pela RVP e pela pressão venosa pulmonar. Um aumento da PAP ou HP pré-capilar ocorre resultante de um aumento da RVP com pressões normais no átrio esquerdo. Para o valor da PAP, deve considerar-se o ambiente da medição e o uso de sedativos/anestésicos. A PAP é influenciada pela altitude, porque a baixa pressão parcial de oxigénio promove vasoconstrição, deste modo, quanto mais elevada a altitude, menor a pressão parcial em oxigénio e maior a vasoconstrição pulmonar, pelo que, diferentes valores de referência devem ser considerados a diferentes altitudes (Gross, 1994). No Homem, a PAP varia em pacientes geriátricos, obesos e atletas (Barst *et al.*, 2004), no entanto estes fatores não foram ainda determinados em cães (Ware, 2011).

A configuração pulmonar e a resistência das vias áreas influenciam a PAP, devido à interdependência do parênquima pulmonar e à sua vascularização (Bodey & Rampling, 1999). Outros fatores contribuem para o aumento da pressão pulmonar em cães, como doença pulmonar, desequilíbrio de vasoconstritores/vasodilatadores, tendências genéticas ou interações patológicas do endotélio/músculo liso. Exemplos de algumas doenças que originam HPA incluem: a dirofilariose, os “shunts” congénitos, a HPA idiopática e a arterite/vasculite necrosante (Kellihan & Stepien, 2012).

Outras etiologias que promovem elevação da PAP, e por conseguinte HPA (Kellihan & Stepien, 2010), mas não são consideradas como causas primária, incluem a doença pulmonar, a hipoxia e a doença trombótica (Kellihan & Stepien, 2012).

A HPV, ou HP pós-capilar, ocorre geralmente em cães com insuficiência da válvula mitral e doenças do miocárdio (Kellihan & Stepien, 2012).

HPA e HPV podem ocorrer em simultâneo, sobretudo em pacientes com insuficiência cardíaca esquerda (Kellihan & Stepien, 2012). Em cães sem alterações pulmonares, cerca de 60% do leito vascular pode encontrar-se comprometido antes de se desenvolver HP (Perry *et al.*, 1991). Estudos recentes demonstraram que a causa mais comum de HP no cão é a doença degenerativa da válvula mitral, no entanto, desconhece-se a sua verdadeira prevalência. Recentemente, alguns estudos tentaram estimar a sua prevalência tendo obtido valores de 53% para HP (Guglielmini *et al.*, 2010) e de 44% (Schober *et al.*, 2010) para cães com doença degenerativa da válvula mitral.

Em Medicina Humana a HP distingue-se em 3 fases distintas: a pré-clínica que corresponde a um período em que o indivíduo se encontra assintomático ou com dispneia quando em grande esforço físico; a sintomática, na qual existe uma redução progressiva da capacidade física, mas o paciente em repouso não apresenta sintomatologia; e por fim a fase de deterioração progressiva, que coincide com a insuficiência do ventrículo direito e a queda do débito cardíaco basal (McLaughlin *et al.*, 2009).

### 3.2 Classificação da Hipertensão pulmonar

Como já referido, a HP pode ser classificada como primária (idiopática) ou secundária a um grande número de afeções.

Em 2003, a Organização Mundial de Saúde classificou a HP no Homem, diferenciando-a em diferentes grupos, considerando a etologia base da doença. Esta classificação foi adotada e atualizada para os animais num trabalho de Kellihan em 2010 (Kellihan & Stepien, 2010) e compreende 5 grupos distintos (Tabela 1).

**Tabela 1** - Classificação da Hipertensão Pulmonar (modificado de (Kellihan & Stepien, 2010))

<b>Classificação da Hipertensão Pulmonar</b>	
Grupo 1 - Hipertensão Pulmonar arterial	
a) Hipertensão pulmonar idiopática	
b) Dirofilariose	
c) Shunt congénito sistémico-pulmonar	
i. Defeito do septo atrial	
ii. Defeito do septo ventricular	
iii. Ducto arterioso persistente	
d) Vasculite/Arterite necrosante	
Grupo 2 - Hipertensão Pulmonar venosa	
a) Doença da válvula mitral	
b) Doença miocárdica	

**Tabela 1 - Classificação da Hipertensão Pulmonar (modificado de (Kellihan & Stepien, 2010)  
(continuação)**

c) Insuficiência cardíaca esquerda
Grupo 3 - Hipertensão Pulmonar associada a doença /hipoxémia
a) Doença pulmonar obstrutiva crónica
b) Fibrose intersticial pulmonar
c) Neoplasia
d) Altitude
e) Vasoconstrição reativa da artéria pulmonar
Grupo 4 - Hipertensão Pulmonar associada a tromboembolismo ou doença embólica
a) Tromboembolismo
i. Anemia hemolítica imuno-mediada
ii. Neoplasia
iii. Doença cardíaca
iv. Doença com perda proteica
v. Hiperadrenocorticismismo
vi. Coagulação intravascular disseminada
vii. Sépsis
viii. Trauma
ix. Cirurgia recente
b) Dirofilariose
Grupo 5 - Hipertensão Pulmonar associada a “causas diversas”
a) Compressão por massa

O grupo 1 engloba a HPA e inclui a dirofilariose e os shunts sistémico-pulmonar congénitos. Estas doenças provocam HP por causarem lesão vascular. A presença física das dirofilárias provoca *per si* lesões endoteliais graves, muitas vezes irreversíveis (Hirano, Kitagawa, & Sasaki, 1992).

O grupo 2 abrange a HPV, e inclui a doença da válvula mitral, cardiomiopatias e insuficiência cardíaca congestiva esquerda (Kellihan & Stepien, 2012).

O grupo 3 reúne a HP associada a doença pulmonar/hipoxia, e inclui todas as doenças pulmonares. O tecido pulmonar afetado promove trocas deficientes de oxigénio com o sangue, e origina hipoxemia com a consequente vasoconstrição pulmonar e HP. A altitude e a vasoconstrição arterial reativa, que ocorre secundariamente à insuficiência cardíaca esquerda, também induzem hipoxia (Glaus, Hassig, Baumgartner, & Reusch, 2003).

O grupo 4 refere a HP causada por doença trombótica ou embólica, como o tromboembolismo pulmonar e dirofilariose. As doenças tromboembólicas causam HP por possíveis arteriopatas originadas por remodelação vascular, estreitamento luminal e aumento da RVP (S. R. Johnson, Granton, & Mehta, 2006). A dirofilariose também pode originar HP por embolização e obstrução do lúmen da artéria pulmonar (Hirano *et al.*, 1992).

O grupo 5 integra “causas diversas”, que em Medicina Veterinária podem ocorrer por compressão dos vasos pulmonares secundária a uma massa (ex. neoplasia, granuloma e outras) (Kellihan & Stepien, 2010).

A tabela 2 mostra a provável prevalência de casos de HP, de acordo com a classificação anteriormente referida, em que a dirofilariose é apenas considerada para o grupo 4. O número de casos de dirofilariose encontrados varia consoante a região geográfica onde ocorreu a recolha da amostra (Johnson, Boon *et al.*, 1999; (Pyle, Abbott, & MacLean, 2004) (Bach, Rozanski, MacGregor, Betkowski, & Rush, 2006); (Kellum & Stepien, 2007); (Serres, et al., 2007).

**Tabela 2 - Prevalência de Hipertensão Pulmonar**

Grupo	Johnson (1999)	Pyle (2004)	Bach (2006)	Kellum (2007)	Serres (2007)	Total
Grupo1	2/53	1/54	1/13	2/22	0/60	6/202 (3%)
Grupo2	23/53	24/54	1/13	9/22	51/60	108/202(53%)
Grupo3	12/53	21/54	5/13	11/22	7/60	56/202 (28%)
Grupo4	11/53	5/54	1/13	0/22	1/60	18/202(9%)
Grupo5	5/53	3/54	5/13	0/22	1/60	14/202 (7%)

### 3.3 - Classificação da hipertensão pulmonar considerando a sintomatologia

Em Medicina Humana, outra classificação adotada, considera a sintomatologia referida pelo doente. Esta classificação foi desenvolvida pela “New York Heart Association” (NYHA), dividindo os pacientes com HP em 4 grupos (Tabela 3) (Barst *et al.*, 2004).

**Tabela 3 - Classificação funcional de Hipertensão Pulmonar em Humanos**

Classe	Descrição
Classe I	Doentes sem limitação da atividade física
Classe II	Doentes com ligeira limitação da atividade física
Classe III	Doentes com marcada limitação da atividade física, mas cómodos em repouso
Classe IV	Incapacidade de realizar qualquer atividade física sem apresentação de sintomas. Apresentam sinais de insuficiência cardíaca direita inclusive em repouso

### 4 - Causas e mecanismos de hipertensão pulmonar

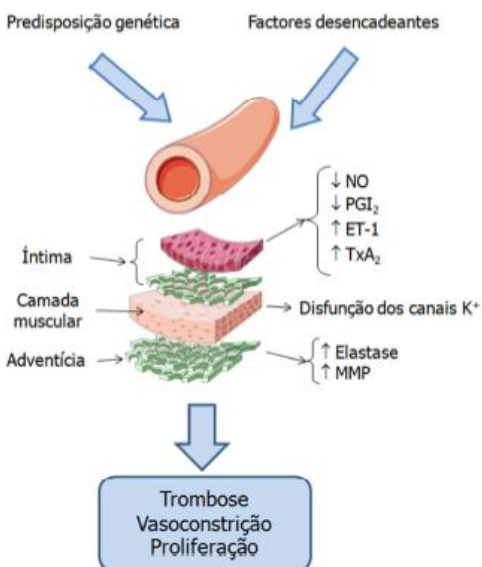
A fisiopatologia da maioria das formas de HP não está totalmente esclarecida, contudo existem estudos recentes, especialmente relacionados com a genética molecular e biologia celular, que procuram esclarecer a patologia. As principais alterações vasculares presentes na HP incluem a vasoconstrição, proliferação de células de músculo liso, de células endoteliais e trombose. Estes resultados sugerem a existência de perturbações na relação entre

vasodilatadores/vasoconstritores, inibidores de crescimento/fatores mitogénicos e anti-trombóticos/pró-trombóticos. Estes desequilíbrios homeostáticos serão provavelmente consequência de disfunção das células endoteliais ou alterações pulmonares (Farber & Loscalzo, 2004).

Em Medicina Humana, os fatores genéticos e ambientais parecem ter um impacto importante no desenvolvimento de HP. É cada vez mais aceite, tanto em Medicina Humana como em Veterinária, que sobre uma predisposição genética individual, a exposição a um determinado agente exógeno atua como o fator final no desenvolvimento de HP (figura 3) (Kellihan & Stepien, 2010). Este fenómeno envolve processos de vasoconstrição, proliferação celular, trombose e inflamação (Farber & Loscalzo, 2004).

Provavelmente, os mecanismos que desencadeiam lesões endoteliais provocam alterações neuro-hormonais. Para facilitar a sua compreensão, referem-se, em primeiro lugar, hipóteses para estas alterações e, por fim, o mecanismo principal de lesão endotelial em cada grupo. Referindo a possibilidade da existência de vários mecanismos na origem da HP.

**Figura 3 - Fisiopatologia da hipertensão arterial pulmonar (Martins, 2010)**



#### 4.1 - Alterações neuro-hormonais

##### 4.1.1 - Via das Prostaciclina e tromboxano A<sub>2</sub>

As prostaciclina e o tromboxano A<sub>2</sub> são os principais metabolitos vasculares do ácido araquidónico. As prostaciclina são um potente vasodilatador, inibem a ativação plaquetária e têm propriedades anti-proliferativas. O tromboxano A<sub>2</sub> é um potente vasoconstritor e agregante plaquetário (Gerber, Voelkel, Nies, McMurtry, & Reeves, 1980). Na HP o desequilíbrio entre estes

dois fatores é alterado prevalecendo a ação do tromboxano  $A_2$ , que promove a vasoconstrição, proliferação celular e formação de trombos (Sellers & Stallone, 2008). Na urina de pacientes humanos com HP, o nível de 6-ceto-prostaciclina  $F2\alpha$ , um metabolito da prostaciclina, é baixo, enquanto o nível de um metabolito do Tromboxano (tromboxano  $B_2$ ) está aumentado. Além disso, a produção de prostaciclina está diminuída nas artérias de pequeno e médio calibre, particularmente em pacientes com hipertensão pulmonar idiopática (Tuder et al., 1999).

#### **4.1.2 - Via da Endotelina-1**

A endotelina-1 é um potente vasoconstritor da AP e da veia pulmonar (VP), libertada pelo endotélio, estimula a proliferação de células musculares lisas da artéria pulmonar e aumenta a síntese do colagénio (Delgado, 2010). Os níveis plasmáticos de endotelina-1 aumentam na HP em humanos (Allen *et al.*, 1993) e na insuficiência cardíaca em cães (Ray *et al.*, 2008). O nível de endotelina-1 é inversamente proporcional ao fluxo pulmonar e ao débito cardíaco, sugerindo que este fator influencia diretamente estas mudanças hemodinâmicas (Ray *et al.*, 2008).

#### **4.1.3 - Via da Serotonina**

A serotonina (5- hidroxitriptamina) é um vasoconstritor, que promove a hipertrofia e hiperplasia das células do músculo liso (S. L. Lee, Wang, Lanzillo, & Fanburg, 1994). Níveis plasmáticos de serotonina elevados e reduzido teor de serotonina nas plaquetas foram referidos em pacientes com HP idiopática (Herve *et al.*, 1995) e persistiram mesmo depois da normalização das PAP, após transplante pulmonar em humanos (Farber & Loscalzo, 2004). Uma anomalia das plaquetas, que resulta numa reduzida absorção de serotonina, está associada a uma provável causa de HP no Homem (Herve *et al.*, 1990) . No entanto, o nível de serotonina por si só não é determinante para a HP, pois os seus inibidores de recaptção (que aumentam os níveis de serotonina, mas inibem o seu transporte) não estão associados a um aumento da incidência de HP em humanos, desempenhando mesmo um papel protetor em ambientes de hipoxia (Marcos *et al.*, 2003).

#### **4.1.4 - Via do Óxido Nítrico**

O óxido nítrico (NO), ou monóxido de azoto, é um potente vasodilatador e um inibidor da ativação plaquetária e da proliferação de músculo liso vascular. Este é sintetizado endogenamente a partir de L-arginina e de oxigénio na parede vascular da AP. Em modelos experimentais e estudos clínicos de insuficiência cardíaca em humanos, encontrou-se uma deficiência do valor basal de NO e da resposta ao próprio, o que sugere que uma perda dos recetores vasodilatadores dependentes contribuam para a HP (Cooper *et al.*, 1996).

#### **4.1.5 - Via da Adrenomedulina**

Adrenomedulina é sintetizada por várias células do pulmão normal, dilata os vasos pulmonares e aumenta o fluxo sanguíneo pulmonar. Altos níveis de ARN mensageiro para a adrenomedulina e do seu recetor no pulmão sugerem um papel homeostático deste péptido na circulação pulmonar (Nicholls *et al.*, 2001). Os níveis plasmáticos de Adrenomedulina encontram-se elevados na HPA, e na HP associada à hipoxemia. Este aumento correlaciona-se com o acréscimo da pressão arterial e da RVP (Nishikimi *et al.*, 1997). Contudo, estudos recentes em humanos sugerem que um aumento da adrenomedulina será um marcador de HP e não a sua causa (Farber & Loscalzo, 2004).

#### **4.1.6 - Via do Péptido Vasoativo Intestinal**

O péptido vasoativo intestinal (conhecido pela sigla anglo-saxónica “VIP”) é um potente vasodilatador sistémico, que baixa a RVP e a pressão da AP em coelhos com HP induzida (Gunaydin *et al.*, 2002) e em humanos saudáveis (Soderman *et al.*, 1993). Inibe a ativação plaquetária (Cox, Linden, & Said, 1984) e a proliferação de células musculares lisas (Maruno, Absood, & Said, 1995). Recentemente demonstrou-se uma diminuição dos níveis de VIP no soro e nos pulmões de pacientes humanos com HPA. O tratamento com inalação de VIP melhorou a hemodinâmica e a evolução clínica destes pacientes (Petkov *et al.*, 2003).

#### **4.1.7 - Via dos Péptidos Natriuréticos**

Apesar de anteriormente ser um fato estabelecido que a vasodilatação da AP seria mediada pelo NO em humanos, estudos recentes demonstraram que esta se encontra relacionada com os péptidos natriuréticos e seria independente do NO. Na presença de insuficiência cardíaca a sua libertação é reduzida, promove vasoconstrição da AP e o provável desenvolvimento de HP (Yamamoto, Wada, Tsutamoto, Ohnishi, & Horie, 2004).

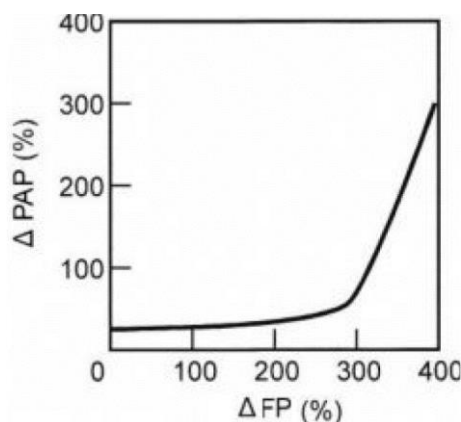
### **4.2 - Principal mecanismo de lesão endotelial**

#### **4.2.1 - Grupo 1 - Aumento do fluxo sanguíneo pulmonar**

A vascularização pulmonar é muito distensível, o que permite que apesar do aumento do débito sanguíneo (por exemplo, devido ao exercício), apenas ocorra um ligeiro aumento da PAP, por diminuição passiva da RVP (Figura 4) (Grossman & Braunwald, 1994). A redução da RVP é em parte consequência do aumento do diâmetro dos vasos devido à sua distensibilidade (equação Poiseuille, Anexo II) e ao recrutamento de vasos não utilizados em repouso (Grossman & Braunwald, 1994). No entanto, um grande aumento no débito pulmonar conduz à hipertensão pulmonar hiperkinética (Hust, Schlant, & Rackley, 1990). Em Medicina Veterinária as anomalias

congénitas, sobretudo os defeitos do septo interventricular, do septo interatrial e a persistência do ducto arterioso são a causa mais comum deste aumento, e quando acompanhadas de HP severa ocorre o chamado síndrome de Eisenmenger que consiste na alteração da direção do “shunt” (Henrik, 2009).

**Figura 4** - Relação fluxo/pressão pulmonar (modificado de Henrik, 2009)



Legenda: PAP - Pressão da artéria pulmonar; FP - Fluxo pulmonar

Em teoria, todos os animais que apresentem um grande aumento do débito cardíaco (ex. anemia, febre, exercício) podem desenvolver HPA. Contudo, em muitos casos o aumento do fluxo é acompanhado pela redução passiva da RVP, conduzindo a uma hipertensão leve e subclínica (Chatterjee, Karlinear, & Rapaport, 1991). No entanto, muitas afeções reduzem a capacitância vascular pulmonar, promovendo que um aumento ligeiro do fluxo sanguíneo pulmonar possa elevar a PAP (Henrik, 2009).

A RVP normal ou baixa indica uma vascularização pulmonar normal, o “shunt”, ou outra causa subjacente à HPA, pode ser corrigido sendo restaurada a fisiologia da vascularização pulmonar (Hust *et al.*, 1990).

#### **4.2.2 - Grupo 2 - Aumento da Resistência na drenagem venosa pulmonar**

A fisiopatologia relacionada com um aumento da HPV não se encontra ainda bem esclarecida. Contudo, além do aumento da pressão do átrio esquerdo, ocorre também um aumento da RVP por perda de endotélio e da ativação crônica neuro-hormonal (Kellihan & Stepien, 2012). Diferentes origens podem causar HPV, a maioria destas afeções são doenças cardíacas esquerdas resultantes em insuficiência cardíaca congestiva esquerda. Um aumento da pressão venosa pulmonar conduz a um aumento na pressão capilar e a um aumento da PAP (Henrik, 2009).

A pressão capilar pulmonar apresenta um valor fisiológico de aproximadamente 25 mmHg (determinando pela lei de Frank Starling), quando este valor é ultrapassado ocorre congestão/edema pulmonar. A magnitude do aumento de pressão na artéria pulmonar é de leve a moderado na maioria dos cães, devido ao aumento máximo da pressão capilar ser de cerca de 40 mmHg, o que sugere a inexistência de obstrução significativa pré-capilar para o fluxo nestes animais (Hurst, Schlant, & C., 1990). Evidências clínicas sugerem que a obstrução provoca danos e alterações vasculares pulmonares progressivas, e irreversíveis quando prolongadas, promovendo quadros graves de HP (Sakai *et al.*, 1996).

#### **4.2.3 - Grupo 3 - Aumento da viscosidade sanguínea**

Na prática clínica o aumento da viscosidade do sangue é uma das causas de HPA, por vezes esquecida. Doenças que causam hipóxia aumentam a secreção de eritropoietina e da quantidade de eritrócitos no sangue. Quando o hematócrito excede os 55%, o aumento da viscosidade resultante, induz um aumento da RVP e o agravamento da HPA (Chatterjee *et al.*, 1991)

A hipoxia, mecanismo compensatório, provoca vasoconstrição pulmonar ajustando a perfusão capilar à ventilação alveolar (relação ventilação/perfusão). Existe uma grande variedade de respostas dependendo da espécie e idade dos pacientes (os mais jovens apresentam uma resposta mais intensa) (Klein, 2013). No entanto, o mecanismo da mesma não se encontra bem esclarecido, apesar de se saber que o NO e a endotelina desempenham um papel importante da libertação de histamina, em zonas induzidas experimentalmente (Klein, 2013).

A hipoxia localizada não provoca geralmente HPA devido à capacidade da rede vascular recrutar novos vasos que não são normalmente perfundidos, (Klein, 2013). Contrariamente, as lesões que induzem hipoxia generalizada causam vasoconstrição arterial pulmonar e predispõem ao desenvolvimento de HPA (Cunningham & Klein, 2008). Cães normais apresentam uma moderada vasoconstrição pulmonar em resposta à hipoxia, mas quando esta é global intermitente ou devido a doença crónica pode iniciar, ou contribuir, para a HP nem humanos e ter um impacto importante na função vascular em cães com doença pulmonar crónica (Johnson *et al.*, 1999).

A vasoconstrição por hipoxia pode ser demonstrada de forma isolada e não requer inervação intacta. Em normoxia, o músculo liso arterial relaxa devido aos fatores dilatadores manterem os canais de potássio abertos e o músculo ser hiperpolarizado e não contrair (Klein, 2013).

Em casos de hipóxia, os fatores de dilatação diminuem, os canais de potássio fecham, promovendo a despolarização celular, o que leva ao influxo de cálcio e à contração muscular lisa. Quando os animais apresentam uma vasoconstrição por hipóxia generalizada, como resultado de uma doença pulmonar, a insuficiência cardíaca direita daí resultante denomina-se *cor pulmonale* (Klein, 2013). Ao contrário do oxigénio, o dióxido de carbono é extremamente solúvel

o que permite que os alvéolos hiperventilados compensem aqueles subventilados não sendo por isso comum casos de hipercapnia em pacientes com doença pulmonar (Cunningham & Klein, 2008).

#### **4.2.4 - Grupo 4 - Diminuição da rede vascular pulmonar**

Vários dos fatores que promovem HP diminuem a área da rede vascular pulmonar disponível, aumentando a RVP, por irregularidades anatómicas (ex. estenose dos ramos artéria pulmonar), destruição física ou obstrutiva dos vasos pulmonares (ex. tromboembolismo pulmonar), secundariamente devido a vasoconstrição (ex. secundária a estimulação do endotélio), ou resultado de uma doença pulmonar estrutural na parede dos vasos (ex. hipertrofia medial) (Ware, 2011).

O embolismo pulmonar é uma sequela comum de dirofilariose (Hurst *et al.*, 1990), principalmente após terapêutica adulticida (Calvert & Rawlings, 1985), e uma complicação rara de várias doenças sistêmicas no cão, incluindo a doença cardíaca, neoplasia, pancreatite, coagulopatia intravascular disseminada, anemia hemolítica imuno-mediada, sépsis e hiperadrenocorticismismo (LaRue & Murtaugh, 1990) (Anexo III). O embolismo pulmonar provoca sempre obliteração e lesão de parte da circulação pulmonar por obstrução direta do vaso e libertação de mediadores vasoativos, como o tromboxano A<sub>2</sub>, a histamina e a serotonina, independente da causa ou da composição do êmbolo (trombos, ar, entre outros) (Hurst *et al.*, 1990).

A vasoconstrição pulmonar, induzida por hipoxia, e a lesão endotelial reduzem localmente os mediadores vasodilatadores, em pacientes com embolismo pulmonar. O embolismo de uma artéria pequena e/ou distal pode não promover alterações na PAP nem sequelas clínicas, mas se múltiplos trombos pequenos obliterarem vários vasos pulmonares pode existir um aumento significativo da RVP e desenvolver-se HPA. Em pacientes com dirofilariose sem embolismo pulmonar significativo, pode ocorrer uma HPA de leve a moderada (Calvert & Rawlings, 1985). A presença física das dirofilárias nas artérias pulmonares provoca *per si* lesão endotelial, promovendo uma hipertrofia da camada íntima das artérias pulmonares. Esta pode diminuir a área vascular e promover HPA. A extensão da inflamação do parênquima pode agravar mais o processo, que reduz a capacidade pulmonar e induz um quadro de hipoxia (Calvert & Rawlings, 1985).

#### **4.2.5 - Grupo 5 - Diminuição da rede vascular pulmonar e aumento da viscosidade do sangue**

Neste grupo, os principais mecanismos pelos quais ocorre HP são semelhantes aos do grupo 3 e 4, pela diminuição da rede vascular disponível e por compressão de uma massa, hipoxia

resultante da obstrução dos vasos e por alteração morfológica dos capilares/alvéolos pulmonares (Kellihan & Stepien, 2010).

### **4.3 - Alterações cardíacas**

As alterações ocorridas no VD, devido à HPA, são idênticas às ocorridas no VE, devido à hipertensão sistêmica. Uma PAP cronicamente elevada promove um aumento da sobrecarga do VD e quando esta é grave pode induzir insuficiência cardíaca direita (Chatterjee *et al.*, 1991). Alguns pacientes com HPA podem apresentar um aumento do débito cardíaco secundário à hipoxemia, que pode induzir um aumento de sobrecarga de ambos os ventrículos (Chatterjee *et al.*, 1991).

O VD responde de diferentes modos à HPA dependendo da sua causa (congénita ou adquirida), da idade do paciente (jovem ou adulto), da velocidade de progressão, da gravidade, da obstrução vascular e do estado geral do paciente (Hurst *et al.*, 1990). A capacidade de resposta do VD ao aumento da pós-carga é maior em fetos que em animais jovens, provavelmente devido ao processo de hipertrofia (aumento do tamanho das células) e hiperplasia (aumento do número de células) que o miocárdio sofre. Como consequência, os pacientes que desenvolverem HPA em estádios iniciais da vida, mostram graus marcantes de hipertrofia concêntrica (Hurst *et al.*, 1990). Por outro lado, o aumento agudo da PAP em animais adultos é mal tolerado pelo VD por incapacidade de desenvolver e sustentar as pressões exigidas pelo aumento repentino da pós-carga (Hurst *et al.*, 1990). Nesta situação o VD dilata e aumenta mais a tensão da parede ocorrendo um quadro de insuficiência cardíaca.

Em geral, quanto mais precoce e gradual for o desenvolvimento da HPA, mais provável é a hipertrofia resultante compensar o aumento da pós-carga (Hurst *et al.*, 1990).

As alterações hemodinâmicas variam nos pacientes com HPA, a maioria com HPA ligeira, sem hipoxemia severa, apresenta uma pressão normal no AD, no VD e um débito cardíaco normal em repouso (Farber & Loscalzo, 2004). Com o progressivo aumento da pós-carga do VD a pressão diastólica do AD e do VD aumentam, o débito cardíaco encontra-se normal em repouso e aumenta pouco com o exercício (Grossman & Braunwald, 1994). Contudo, a HPA é progressiva e grave e a insuficiência cardíaca direita torna-se inevitável (Henrik, 2009).

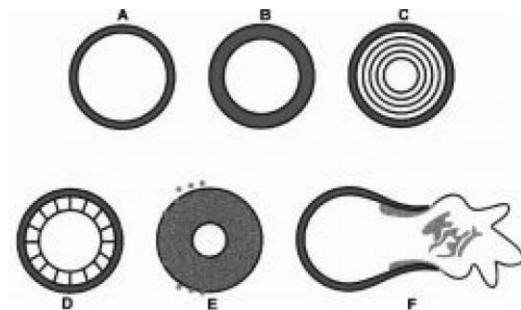
A elevação da pressão do AD causa muitas vezes efusões pericárdicas e dilatação do sinus coronário no homem. O grau de derrame pericárdico está relacionado com aumento de pressão do AD (Hinderliter *et al.*, 1999; McLaughlin *et al.*, 2009). O diâmetro do seio coronário relaciona-se diretamente com a pressão arterial direita e com o tamanho e a pressão sistólica da artéria pulmonar (Gunes, Guntekin, Tuncer, Kaya, & Akyol, 2008). A inexistência de hipertrofia ventricular

direita não impede a presença de hipertensão pulmonar, como referiu Johnson *et al.*, num estudo em que apenas metade dos 53 cães utilizados apresentavam uma evidência no aumento da espessura da parede. Esta hipertrofia parece ser mais comum em cães jovens do que em cães mais velhos (Johnson *et al.*, 1999), o que sugere uma diferença de resposta compensatória a pressões elevadas.

#### 4.4.1 - Alterações Histopatológicas

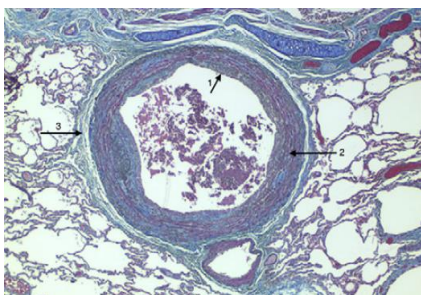
A lesão vascular é um processo dinâmico (figura 5) que normalmente determina hipertrofia medial e proliferação fibrótica da túnica íntima (figura 6), esta é normalmente excêntrica e não obstrutiva quando comparada com o vaso normal (figura 7). Lesões plexiformes aparecem devido a um aglomerado, de células endoteliais que delimitam capilares, em geral ocupam, o lúmen de uma artéria dilatada, de preferência nas bifurcações (figura 8). A patogénese deste tipo de lesão é controversa mas associa-se a casos graves de HP. Geralmente observa-se uma distensão capilar, espessamento e rotura da membrana basal com extravasamento de eritrócitos (Figura 9), podendo apresentar hemossiderose pulmonar que provoca fibrose. Pode-se visualizar dilatação da rede linfática com possível linfangiectasia e anomalias venosas como hipertrofia medial e fibrose da íntima (Figura 10) (Delgado, 2010).

**Figura 5** - Diagrama esquemático de lesões patológicas associadas a doença pulmonar obstrutiva (modificado de Henrik, 2009)



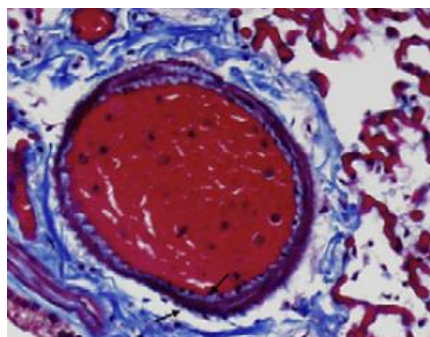
Legenda: A - Normal; B - Hipertrofia Medial; C - Proliferação celular da íntima; D - Fibrose da íntima; E – Necrose; F- Lesões plexiformes

**Figura 6** - Corte transversal de uma artéria de médio porte num paciente com HP (modificado de Kellihan & Stepien, 2012)

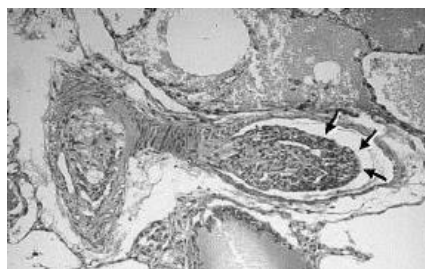


Legenda: 1- Espessamento da íntima  
2- Hipertrofia medial do músculo liso  
3- Edema na adventícia

**Figura 7** - Corte transversal de uma artéria normal (modificado de Kellihan & Stepien, 2012)

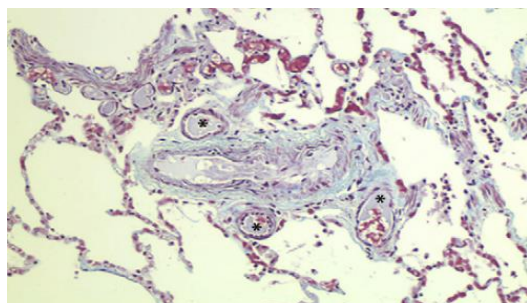


**Figura 8** - Lesão plexiforme dentro de um capilar sanguíneo (Lopes, 2005)



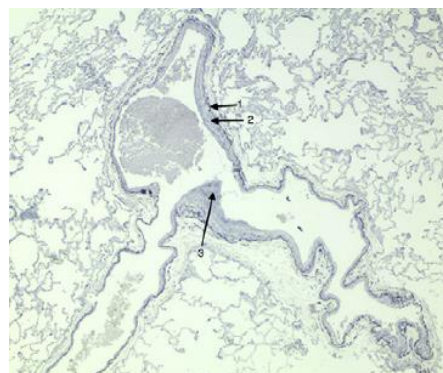
Legenda: Lâmina elástica (setas)

**Figura 9** - Artéria pulmonar de pequeno calibre e capilares pulmonares proeminentes e dilatados modificado de (Kellihan & Stepien, 2012)



Legenda: \*- capilares pulmonares proeminentes e dilatados

**Figura 10** - Veia pulmonar com dilatação e tortuosa (modificado de Kellihan & Stepien, 2012)



Legenda: 1 - Espessamento da lâmina elástica externa; 2 - Leve hipertrofia do músculo liso; 3 - Espessamento irregular da íntima

As lesões podem ser reversíveis ou irreversíveis, dependendo das alterações resultantes da estrutura das arteríolas pulmonares (Grossman & Braunwald, 1994). Histologicamente, as lesões

reversíveis apresentam uma hipertrofia medial limitada da arteríola pulmonar e vasoconstrição, as lesões irreversíveis existem associadas a arterite necrosante e lesões plexiformes (Kirk, Smith, Hutcheson, & Kirby, 1975).

## 5 - Sinais clínicos

Os sinais de HP são geralmente subtis e inespecíficos, o que destaca o interesse e a importância do seu diagnóstico (Ware, 2011). Deve-se suspeitar de HP quando existe dificuldade respiratória persistente, fadiga ou intolerância ao exercício sem motivo aparente (Johnson *et al.*, 1999).

As manifestações clínicas de HP desenvolvem-se tardiamente na progressão da doença, e como referido, a sintomatologia só surge quando 60% do pulmão se encontra lesado (Perry *et al.*, 1991). A HP aparece em qualquer idade, mas mais frequentemente em cães de meia-idade a geriátricos, sem predisposição sexual. A maior parte da sintomatologia apresentada pelos animais reflete a causa subjacente à HP que se agrava com o exercício (Grossman & Braunwald, 1994). O estudo de Johnson e colaboradores (1999) demonstra que a sintomatologia mais comum da HP é a intolerância ao exercício físico (45%), tosse (30%), dificuldade respiratória (28%) e síncope (23%). O mecanismo de síncope relaciona-se, normalmente, com a progressão da causa adjacente e/ou com a incapacidade de aumentar o débito cardíaco durante o exercício. Existem outros sinais descritos no Homem como a rouquidão (pela recorrente compressão do nervo laríngeo provocada pela dilatação da artéria pulmonar) e, raramente, hemoptise potencialmente fatal (Nauser & Stites, 2003). Apesar de rara, a HP pode aparecer em cães jovens, sobretudo nos de grande porte e encontra-se normalmente associada a doenças cardíacas congénitas ou pneumonias (Johnson *et al.*, 1999). Os sinais clínicos de insuficiência cardíaca direita podem estar presentes e incluem distensão abdominal e/ou jugular, aumento do impulso precordial à direita e caquexia. A auscultação pulmonar é variável e relaciona-se com a causa subjacente (Kellihan & Stepien, 2010). No entanto, em muitos casos clínicos é possível ouvir um sopro sistólico apical esquerdo e/ou direito. Em casos graves de HP pode ser audível a divisão do segundo som cardíaco ou um tom mais acentuado (Kellihan & Stepien, 2012).

Como referido, a maior parte dos pacientes com HP sofre de doença degenerativa da válvula mitral, portanto as raças mais predispostas a apresentarem HP são as que apresentarem esta patologia valvular (Parker & Kilroy-Glynn, 2012) (Anexo IV).

## 6 – Diagnóstico

Desde sempre, o diagnóstico de HP foi negligenciado devido à sua ampla e inespecífica apresentação clínica, à dificuldade em obter um diagnóstico e aos prognósticos associados à doença.

### 6.1 - Cateterismo cardíaco

O cateterismo cardíaco é um método invasivo que consiste na introdução de um cateter nas câmaras cardíacas/vasos sanguíneos através veias jugular, artéria carótida ou vasos femorais. É considerado o procedimento “gold standard” e definitivo para documentar a existência de hipertensão pulmonar arterial, tanto em cães (Kellihan & Stepien, 2010) como em humanos (Hoeper et al., 2006). Esta técnica permite medir diretamente a pressão sistólica, diastólica, calcular a média e a pressão de oclusão da artéria pulmonar, denominada pelas siglas PAOP ou PAWP derivadas das expressões anglo-saxónicas “Pulmonary Artery Occlusion Pressure” e “Pulmonary Arterial Wedge Pressure” (Chemla, Castelain, Herve, Lecarpentier, & Brimiouille, 2002). Obtém-se os valores pela introdução do cateter até bloquear uma artéria pulmonar, com ou sem insuflação de um balão. O vaso obstruído torna-se extensão do cateter e apresenta um valor médio de 5 mmHg em cães (Kellihan & Stepien, 2012).

Pela aquisição dos valores da PAOP e do mPAP calcula-se o índice da RVP (IRVP), que distingue HPA de HPV pela expressão  $IRVP = (mPAP - PAOP) \times 80 / IC$  (índice cardíaco). O IC calcula-se pela relação do débito cardíaco com a área de superfície corporal. O IRVP expressa-se em  $dines \cdot sec \cdot cm^{-5} / m^2$ . Os valores de mPAP e de IRVP aumentados e os valores normais de PAOP representam um caso de HPA, por outro lado os valores normais de IRVP e o aumento dos valores de mPAP e de PAOP representam um caso de HPV (Tabela 4) (Chemla *et al.*, 2002).

**Tabela 4 - Classificação de hipertensão pulmonar por métodos invasivos (modificado de (Kellihan & Stepien, 2010)**

	Característica	Grupos Clínicos
HPA	+PAP	Grupo I
	+IRVP	Grupo III
	N PAWP	Grupo IV
HPV	+PAP N IRVP +PAWP	Grupo II

Legenda: HPA - Hipertensão pulmonar arterial; HPV – Hipertensão pulmonar venosa; PAP - Pressão da artéria pulmonar; IRVP - Índice da resistência vascular pulmonar; PAWP - “Pulmonary Arterial Wedge Pressure”

A importância de conhecermos o valor de RVP encontra-se documentada em vários estudos recentes em Medicina Humana, utilizando métodos não invasivos (Celermajer & Marwick, 2008). Como qualquer outra resistência, a RVP é calculada pela diferença de pressões (pressão de perfusão) a dividir pelo débito. A pressão de perfusão conduz o sangue através da circulação pulmonar e é calculada pela subtração da pressão arterial pulmonar com a pressão venosa pulmonar. Como o fluxo que atravessa o circuito pulmonar é igual ao débito cardíaco origina-se a  $RVP = (\text{pressão média da artéria pulmonar} - \text{pressão média da veia pulmonar}) / \text{débito cardíaco}$  (Klein, 2013). A estimativa do valor de RVP foi referida utilizando o doppler e o modo-B, calculada em unidades de Woods (WU) pela equação  $(10 + 0,16 \times (RT_{\max} / V_{\max} VD))$ , em que a  $RT_{\max}$  é a velocidade máxima de regurgitação da tricúspide e  $V_{\max} VD$  é a velocidade de fluxo de saída do ventrículo direito junto à válvula utilizando o doppler pulsátil. Valores maiores do que 2 são considerados elevados (Celermajer & Marwick, 2008).

Calcular a resistência vascular pulmonar pode eliminar a sobrestimativa de HP em corações hiperdinâmicos e em corações com volumes de regurgitação significativos, assim como a subestimação de HP em corações com insuficiência cardíaca direita e baixo débito (Selimovic *et al.*, 2007).

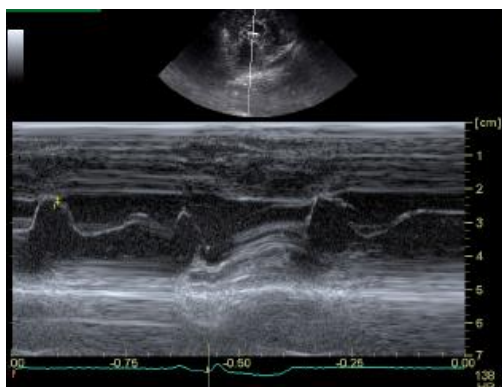
Apesar das vantagens, o cateterismo requer sedação ou mesmo anestesia e os pacientes com HP apresentam um alto risco e complicações daí resultantes. Deste modo, na maioria dos casos, a informação obtida por ecocardiografia é a mais utilizada para o diagnóstico (Hurst *et al.*, 1990). Contudo, pode-se obter informações adicionais através do cateterismo cardíaco, de forma a classificar as causas subjacentes e determinar um prognóstico ou o planeamento terapêutico.

## 6.2 - Ecocardiografia

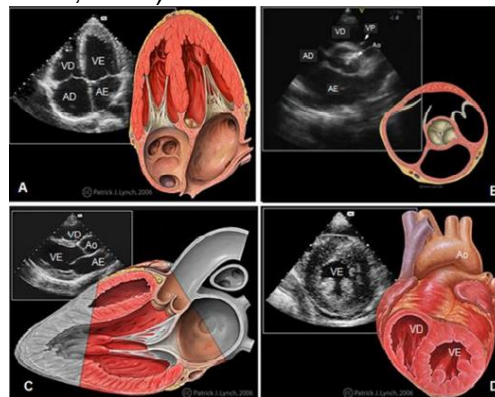
A ecocardiografia é um método não invasivo que permite a visualização do interior do coração, incluindo os grandes vasos, as aurículas e os ventrículos, os apêndices auriculares bem como as válvulas semilunares e as atrioventriculares. As imagens dinâmicas do coração são visualizadas em modo bidimensional (modo-B) (Figura 12) e em modo movimento (modo-M) (Figura 11), enquanto os fluxos são vistos e avaliados através de Doppler (Ware, 2011).

O Doppler tecidual permite a análise do movimento do miocárdio. Esta técnica é baseada nas características das ondas sonoras que são enviadas para dentro do corpo e de seguida refletidas pelas estruturas de tecido mole, estas são depois analisadas e é gerada uma imagem no monitor. No modo-B visualizam-se várias imagens bidimensionais por minuto, criando uma imagem em tempo real do coração (Boon, 2010). A diferença entre os modos ecocardiográficos B e M consiste em este último utilizar apenas um feixe em vez de vários e deste modo visualizar estruturas associadas ao mesmo tempo (Boon 2010). O modo-M fornece, portanto, uma visualização unidimensional (profundidade) e, geralmente, uma resolução das fronteiras cardíacas mais limpas e com maior precisão temporal dos eventos cardíacos (Ware 2011).

**Figura 9** - Modo-M a nível da válvula mitral numa imagem em eixo curto paraesternal direita (original)



**Figura 10** - Representação esquemática e imagens em modo B das principais vistas (Martins, 2010)



Legendas: A - Incidência apical  
B - Eixo curto a nível da aorta  
C - Imagem eixo longo 5 câmaras  
D - Eixo curto a nível dos papilares

O doppler contínuo utiliza cristais que simultaneamente recebem e emitem sinais, ao longo de uma linha de análise. Teoricamente não existe limite máximo de velocidade e por isso qualquer fluxo pode ser medido, a sua desvantagem é a análise ocorrer ao longo de toda a linha e não numa área específica. Contrariamente, o doppler pulsátil utiliza pulsos de ultrassons e possui a vantagem de permitir uma análise numa localização específica. A principal desvantagem é a existência de uma velocidade máxima para a sua medição. O doppler de cor é uma forma de

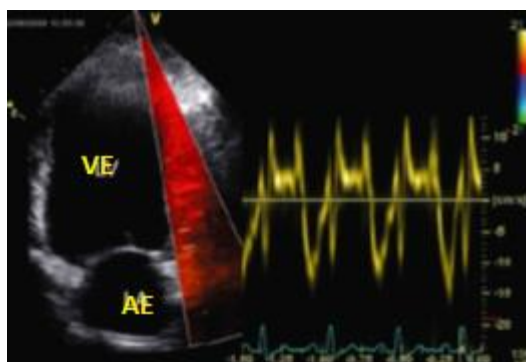
doppler pulsátil onde as informações de alterações de frequência são codificadas com cor. O mapa de cor mais utilizado é o de BART de origem anglo-saxónica “Blue Away Red Toward” (Boon 2010).

O doppler tecidual envolve a aquisição de velocidades miocárdicas. Enquanto os glóbulos vermelhos refletem sinais de baixa amplitude e de alta velocidade, o miocárdio reflete sinais de alta amplitude e baixa velocidade. Este modo pode utilizar ondas pulsáteis ou pode ser utilizado juntamente com o doppler colorido. A vantagem do doppler tecidual de cor (Figura 13) é investigar, analisar e comparar qualquer zona do miocárdio simultaneamente, enquanto no doppler tecidual pulsátil (Figura 14) a janela é colocada no local do miocárdio que se quer avaliar e o traçado do miocárdio é obtido em tempo real (Boon 2010).

**Figura 11 - Doppler tecidual de cor (Boon, 2010)**



**Figura 12 - Doppler tecidual pulsátil (modificado de Boon, 2010)**



Como referido, a ecocardiografia dispõe de diferentes modos para o estudo cardíaco. Serão referidas, em seguida, algumas das suas particularidades para o fim proposto, o diagnóstico de HP.

### 6.2.1 - Modo-M e Modo-B

Na HPA congênita é quase sempre possível visualizar, na ecocardiografia, uma hipertrofia ventricular direita concêntrica, moderada a grave, em modo M e B. No entanto, se a HPA é adquirida, podemos visualizar, geralmente, uma hipertrofia tanto concêntrica como excêntrica do VD (Boon, 2010). A HP moderada a grave pode apresentar alterações clássicas, tanto em modo-B como em modo-M, tais como a hipertrofia e dilatação ventricular direita, a dilatação da artéria pulmonar, o achatamento do septo com movimento paradoxal, o prolapso da válvula tricúspide e pulmonar e a aparente pseudo-hipertrofia da câmara ventricular esquerda (as dimensões internas do VE estão reduzidas, devido ao reduzido fluxo, que promove uma pseudo-hipertrofia septal e da parede ventricular esquerda). Além disso, o achatamento do septo interventricular altera a forma do VE, que de uma forma circular passa a triangular, ou em forma de D, em visualização transversa, e “empurra” o septo para o interior do VE em eixos longos (Johnson *et al.*, 1999). Sempre que relação esquerda-direita se torna menor que 1,5, aparece algum movimento paradoxal septal, que aumenta com a sobrecarga de volume do VD (Johnson *et al.*, 1999). O movimento paradoxal ocorre quando a pressão diastólica ventricular direita ultrapassa a pressão diastólica ventricular esquerda, o que “empurra” o septo para o VE, durante a diástole. Como a pressão sistólica é ainda maior no VE o septo movimenta-se para cima e para a direita num movimento exagerado regressando à posição normal na sístole (Johnson *et al.*, 1999). Quando o VD tem uma sobrecarga de pressão secundária a HP, a sístole do VD dura mais que a sístole do VE. Se a pressão diastólica do VD também aumentar, como sucede em casos de hipertensão pulmonar crônica, o septo encontra-se persistentemente deformado e achatado em virtude da pressão se encontrar elevada durante todo o ciclo cardíaco (Ryan *et al.*, 1985).

#### 6.2.1.1 - Índice de excentricidade

O movimento paradoxal do septo é avaliado pelo índice de excentricidade, que aumenta em pacientes com HP. A excentricidade é avaliada por comparação da razão dos eixos do VE, numa vista paraesternal transversa pela equação de excentricidade (Excentricidade =  $D2/D1$  onde D2 é o eixo menor ao nível das cordas tendinosas e D1 é o eixo que atravessa o septo e é perpendicular a D2 (figura 15) (Boon 2010). Estas medições são obtidas em sístole e diástole. Os valores normais durante a sístole e a diástole são aproximadamente de 1, o que significa que o ventrículo mantém a sua forma arredondada durante o ciclo cardíaco (Ryan *et al.*, 1985). A sobrecarga de

**Figura 13** - Cálculo do índice de excentricidade (modificado de Boon, 2010)



volume do VD diminui a câmara ventricular esquerda durante a diástole, pelo movimento do septo, mas volta à sua forma circular durante a sístole (Ryan *et al.*, 1985).

#### **6.2.1.2 - Alterações na válvula mitral**

Como já referido a HP deforma o septo tanto em sístole como em diástole, o que proporciona um índice de excentricidade que aumenta ao longo do ciclo cardíaco (Ryan *et al.*, 1985). O mesmo acontece no ventrículo, a pressão arterial direita elevada faz com que o septo interatrial se curve para dentro do átrio esquerdo, dando a ilusão de uma câmara arterial esquerda pequena (McLaughlin *et al.*, 2009). O anel mitral pode-se distorcer e o prolapso da válvula mitral pode aparecer mesmo com estrutura valvular normal. O prolapso, geralmente, desaparece depois de normalizado o movimento septal (McLaughlin *et al.*, 2009).

#### **6.2.1.3 - Fração de encurtamento**

A fração de encurtamento do VD é calculada traçando a área do ventrículo em diástole (VDd) e em sístole (VDs) pela equação  $((VDd-VDS)/VDS) \times 100\%$ . Os valores normais deverão ser, aproximadamente, entre 40-45%. Este método não é fidedigno da função VD em virtude das pressões do VE e do VD alterarem a conformação do septo (Daniels, Krummen, & Blanchard, 2004).

#### **6.2.1.4 - Dilatação da artéria pulmonar**

O tronco da artéria pulmonar e os seus ramos mais proximais encontram-se por vezes dilatados em elevações crónicas e agudas na pressão vascular pulmonar (Johnson *et al.*, 1999). A relação normal da artéria pulmonar principal com o diâmetro da aorta é cerca de 0,8 a 1,15, mas em cães com HP este rácio aumenta (Boon, 2010). Uma relação superior a 1,15 tem uma sensibilidade de 73% e especificidade de 76%, para se considerar HP (Kellihan & Stepien, 2012). A dilatação da artéria pulmonar ajuda a diferenciar a dilatação cardíaca direita secundária à doença da válvula tricúspide de HP. A insuficiência da tricúspide sem hipertensão não dilata a artéria pulmonar podendo até ser mais pequena quando a regurgitação é grave. A válvula pulmonar pode prolapsar, embora não seja específico da doença (Boon, 2010).

Existem estudos, no Homem, onde o tromboembolismo pulmonar agudo pode ser diferenciado de *cor pulmonale* crónico baseado na aparência da veia cava. A dilatação da veia cava durante a inspiração sugere tromboembolismo pulmonar agudo enquanto o seu colapso durante a inspiração sugere sobrecarga crónica de pressão do VD (Capan & Miller, 2001).

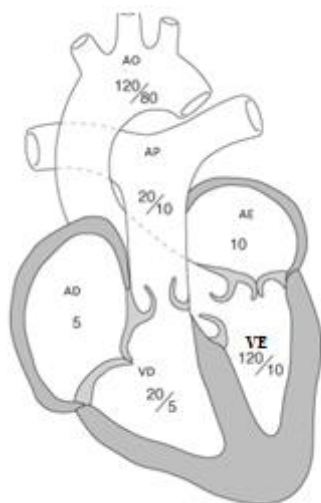
### 6.2.1.5 - Excursão Sistólica do Anel Tricúspide (TAPSE).

A TAPSE ou movimento anular da tricúspide, é também utilizado no Homem como prognóstico de sobrevivência em pacientes com hipertensão arterial pulmonar. Este movimento obtém-se com a colocação do cursor do modo-M sobre o anel da válvula tricúspide de modo a medir a sua amplitude de movimento durante a sístole (Forfia *et al.*, 2006). No Homem, um valor inferior a 1,8 cm está relacionado com um baixo volume sistólico e grande RVP. Este valor representa uma menor esperança de vida a longo prazo. Os pacientes com menos de 1,8 cm têm também VE mais pequenos e maior disfunção diastólica ventricular esquerda (Boon, 2010).

### 6.2.2 - Doppler de cor, contínuo e pulsátil

Para melhor se compreender e analisar os resultados obtidos pelo método de Doppler é necessário conhecer as variações normais de pressão durante o ciclo cardíaco (figura 16).

**Figura 14** - Esquema das pressões nas diferentes câmaras cardíaca (modificado de Boon, 2010)



Legenda: AD - Átrio direito; VD - Ventrículo direito; AP - Artéria pulmonar; AE - Átrio esquerdo; VE - Ventrículo esquerdo; AO - Aorta

#### 6.2.2.1 - Avaliação do gradiente de pressão da regurgitação da tricúspide

A estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar é determinada pelo exame ecocardiográfico através da presença de insuficiência da tricúspide.

A regurgitação da tricúspide (RT) frequentemente associada a HP, e pode ligeira leve a grave e deve-se à extensão anelar ou alterações da geometria ventricular direita. A gravidade da insuficiência da tricúspide nem sempre é relacionada com a gravidade da HP (Johnson *et al.*, 1999).

A aplicação da equação de Bernoulli para a velocidade da RT fornece uma estimativa da pressão sistólica do VD. Na ausência de obstrução do fluxo pulmonar, a pressão sistólica do VD é igual ao pico de pressão sistólica da artéria pulmonar. Na ecocardiografia utiliza-se o doppler de cor e alinha-se o cursor de modo a aumentar a precisão, normalmente num plano paraesternal esquerdo. Um bom perfil de fluxo regurgitante terá uma forma parabólica e engloba, pelo menos, metade da sístole (Schober & Baade, 2006). Podemos avaliar a hipertensão como ligeira, se a velocidade da regurgitação for de 2,8 a 3,5 m/s, moderada de 3,5 a 4,3 m/s e grave se for maior que 4,3 m/s (Schober & Baade, 2006).

A avaliação do gradiente de pressão da RT++++ como diagnóstico e quantificação da pressão pulmonar arterial é comum na prática clínica, mas algumas ressalvas devem ser consideradas. Em humanos, existem evidências contraditórias quanto à correlação entre a estimativa do gradiente de pressão da regurgitação da tricúspide e a medição obtida por cateterização cardíaca (Rich, Shah, Swamy, Kamp, & Rich, 2011). Alguns estudos, em humanos e cães, adicionam uma estimativa da pressão arterial direita ao pico sistólico regurgitante da tricúspide, calculando assim a pressão pulmonar sistólica somando o gradiente de pressão VD-AD (através da regurgitação) e adicionando a pressão arterial direita (Serres, et al., 2007). Esta técnica não é totalmente aceite pela comunidade científica pois pode resultar numa sobrestimação da gravidade da HP em humanos e cães (Kellihan & Stepien, 2012). Até ao momento, não existem estudos para estimar ecocardiograficamente a pressão do AD. Contudo, no Homem, consegue-se uma estimativa semi-objetiva com o diâmetro da veia cava inferior e a sua alteração com a respiração (Rudski *et al.*, 2010).

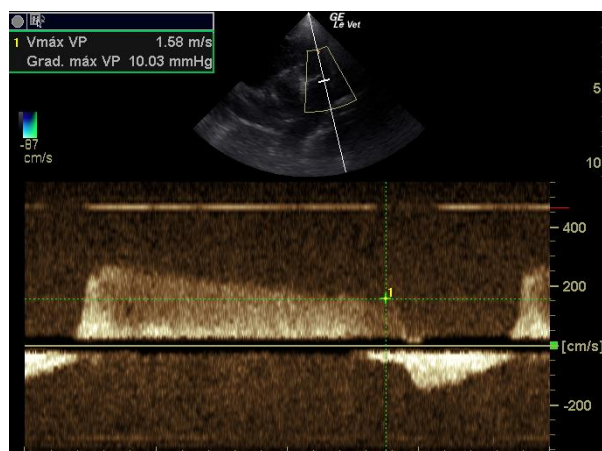
Outras limitações importantes do uso da velocidade RT para determinar a PAP, em cães, incluem: alinhamento do jato (o ângulo do feixe da sonda e o fluxo regurgitante tem de ser menor que 20%), intensidade do sinal da RT inadequado, paciente não cooperante, patologia pulmonar que piora a qualidade da imagem, condição corporal e conformação do paciente (Boon, 2010).

Em virtude do pico sistólico da artéria pulmonar ser baseado no pico sistólica da RT, a precisão destas estimativas está também dependente da função do VD. Se existe disfunção sistólica do VD, o pico RT pode indicar pressões normais e errar o diagnóstico de hipertensão pulmonar (Kellihan & Stepien, 2012). Estas limitações podem ser clinicamente importantes, porém o pico sistólico da RT continua a ser o método de eleição não invasivo mais utilizado para estimar a pressão sistólica da artéria pulmonar (Kellihan & Stepien, 2012).

#### **6.2.2.2 - Pressão Diastólica da artéria pulmonar e Pressão arterial pulmonar média (mPAP)**

Pressão diastólica da artéria pulmonar (dPAP) pode ser estimada por ecocardiografia através da avaliação da velocidade final do fluxo regurgitante diastólico pulmonar (dRP) (Figura 17).

**Figura 15** - Cálculo da pressão diastólica da artéria pulmonar através da regurgitação pulmonar (original)



Em Medicina Humana, esta medição é adicionada à pressão estimada do AD de forma a calcular com mais precisão a dPAP ( $dPAP = 4 \times (dRP)^2 + \text{pressão AD}$ ) (Rudski *et al.*, 2010). Por ausência de estudos clínicos em cães que avaliem a precisão relativa destes métodos, utiliza-se o pico dRP, sem adicionar a pressão do AD. Considera-se HP quando a velocidade é maior que 2,2 m/s ou o gradiente maior que 19 mmHg (Johnson *et al.*, 1999).

Em Medicina Humana, existem vários métodos ecocardiográficos para estimar o valor da mPAP. Subavalia-se a PAP, sistólica ou diastólica, quando não se alinha o fluxo com o doppler de forma otimizada (paralelo). Regurgitações de grande volume podem também induzir uma sobrestimação da pressão. Isto ocorre porque a equação de Bernoulli modificada considera a aceleração do fluxo proximal que pode ser significativamente elevada e não negligenciável (Johnson *et al.*, 1999).

A pressão da artéria pulmonar estimada, no Homem, depende da massa corporal, sexo e idade, tal como vários parâmetros cardíacos, incluindo a espessura da parede livre do VE e a fração de ejeção ventricular esquerda (McLaughlin *et al.*, 2009).

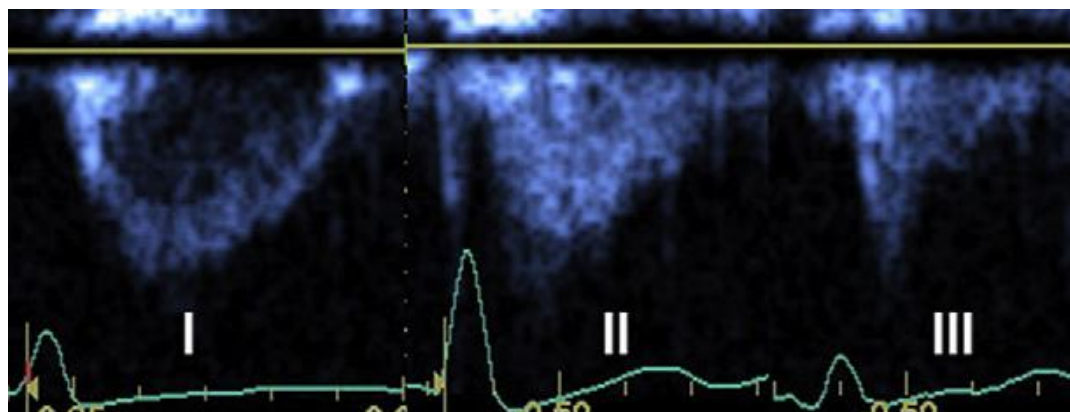
### **6.2.2.3 - Perfil sistólico da artéria pulmonar e intervalos de tempo sistólico do ventrículo direito**

O perfil de fluxo pulmonar varia à medida que se desenvolve HP. Num estudo de Schober & Baade (2006) todos os cães com HP desenvolviam uma rápida aceleração do fluxo sistólico da artéria pulmonar. Isto ocorria secundariamente à elevação da pressão sistólica do VD (Schober & Baade, 2006).

Um fluxo da artéria pulmonar normal apresenta um perfil, onde o pico de velocidade encontra-se aproximadamente a meio da sístole, este fluxo é denominado tipo I (Figura 18). Um perfil de fluxo com rápida aceleração denomina-se tipo II (Figura 18), e resulta em anomalias dos tempos sistólicos do VD incluindo o tempo até ao pico (tempo de aceleração), período de pre-ejeção e o tempo de ejeção. O tempo de aceleração (TA) está encurtado e o rácio de aceleração/tempo de ejeção do VD (TEvd) diminui em cães com HP. Contudo este não é um indicador patognomónico porque pode ocorrer em cães saudáveis (Schober & Baade, 2006). O padrão de fluxo pulmonar tipo III (figura 18), apresenta 2 picos sistólicos devido ao encerramento temporário parcial da válvula pulmonar, também denominado por “W voador”. É normalmente aceite que este fenómeno é devido a uma alta resistência vascular pulmonar e reflete a pressão sistólica da zona proximal da artéria pulmonar (Schober & Baade, 2006).

Estatisticamente, em cães, o valor de TA parece ser mais sensível (80%) e específico (80%) que o TA/TEvd, para a previsão de HP. Valores de TA menor que 80 m/s são suspeitos de cães com HP (Serres, et al., 2007). Outro estudo em cães demonstrou uma melhor relação entre o TA/TEvd e a pressão arterial pulmonar que o TA por si só (Uehara, 1993). Um TA:TE de 0,31 ou menor tem uma sensibilidade de 73% e especificidade de 87%, e um TA com valor de 58 m/s ou menor tem uma sensibilidade de 88% e especificidade de 80% na deteção de HP (Schober & Baade, 2006).

**Figura 16** - Vários perfis de fluxo da artéria pulmonar (Schober & Baade, 2006)

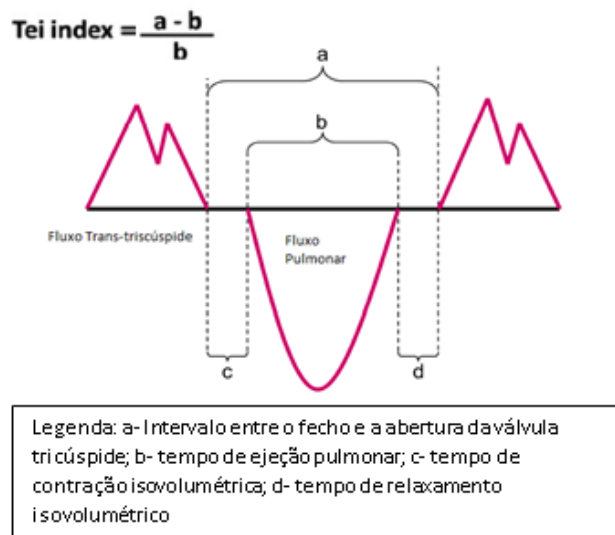


#### **6.2.2.4 - Tei “índex” de performance miocárdio do ventrículo direito**

A disfunção do VD pode induzir várias suspeitas clínicas, mas a sua avaliação é difícil devido à forma e às propriedades mecânicas do VD, que impedem o uso das mesmas fórmulas e métodos utilizadas para a análise do VE (Baumwart, Meurs, & Bonagura, 2005). O Tei “índex” ou índice de performance do miocárdio, foi descrito por Tei em 1995 pela primeira vez (Tei, 1995) (Figura 19). Incorpora a função ventricular sistólica e a diastólica num “índex” composto que pode ser

usado na avaliação da função tanto do ventrículo esquerdo como a do direito. Este é igual à soma do tempo de contração isovolumétrica (TCI) e do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRI) a dividir pelo tempo de ejeção (TE).

**Figura 17** - Esquema do uso de doppler espectral no fluxo trans-tricúspide e fluxo pulmonar, demonstrando o cálculo do Tei “índice” (Martins, 2010).



Os intervalos de tempo medidos para calcular o índice são obtidos através do Doppler pulsátil, com o cursor do mesmo no ponto de abertura máxima das válvulas numa vista apical de quatro câmaras esquerda, determina-se o fluxo trans-tricúspide e com o cursor posicionado a nível do anel pulmonar determina-se o fluxo pulmonar. Apesar do valor normal deste “índice” não ser unânime na comunidade Veterinária, o único estudo em que foi calculado um valor de “cut-off” para HP, revelou que cães com um valor maior que 0,25 são suspeitos de apresentarem HP com uma sensibilidade de 78% e especificidade de 80% (Serres, et al., 2007).

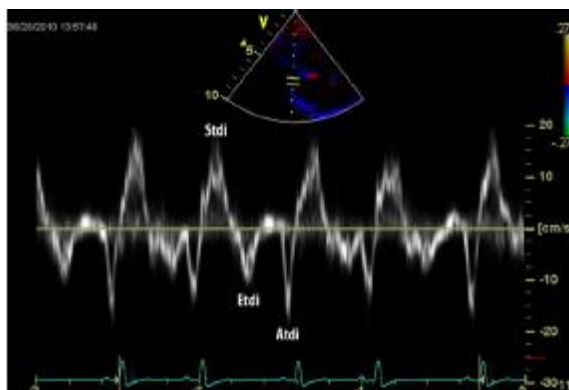
A impossibilidade de realizar as medições num único ciclo cardíaco, tal como a grande variabilidade intra-pacientes parecem ser as maiores limitações (Serres, et al., 2007). No entanto, estudos recentes demonstraram a utilidade do uso do Tei “índice” não só para revelar a presença de HP, mas principalmente para avaliar a sua gravidade (Paradies, Spagnolo, Amato, Pulpito, & Sasanelli, 2014).

### 6.2.3 - Doppler tecidual

A imagem obtida pelo doppler tecidual da válvula tricúspide pode fornecer índices da função sistólica e diastólica do VD. As velocidades de pico longitudinais da parede direita do miocárdio iniciais (Edt), tardias (Adt) e sistólicas (Sdt) podem ser utilizadas na avaliação da existência e da

gravidade da HP em cães e humanos (Figura 20) (Serres, et al., 2007). A velocidade do doppler tecidual está reduzida por múltiplas razões, inclusive a HP, mas também por qualquer outra causa de disfunção sistólica do VD (Kellihan & Stepien, 2012).

**Figura 18** - Velocidades Doppler tecidual obtidos a partir da válvula tricúspide (Kellihan & Stepien, 2012)



Utilizando a fórmula  $S' \times (E'/A')$ , quando o valor for inferior a 11,8 cm/s o animal pode ter HP com uma especificidade de 93% e sensibilidade de 89% (Serres, et al., 2007). Por outro lado, se o Etdi/Atdi for menor que 1,12 cm/s é considerado sugestivo de HP, com uma sensibilidade de 89% e especificidade de 90% (Kellihan & Stepien, 2010).

#### 6.2.4 - Alterações cardíacas do lado esquerdo

O movimento paradoxal do septo com achatamento durante a diástole altera a função diastólica do VE. O enchimento passivo inicial diminui, e a onda E é mais pequena que a onda A (padrão invertido trans-mitral). Esta diminuição no enchimento ventricular esquerdo é o principal fator da diminuição acentuada do débito cardíaco. Isto acontece em casos de HP aguda, como por exemplo em casos de tromboembolismo (Daniels *et al.*, 2004).

Em Medicina Humana demonstra-se a existência de uma relação direta entre as ondas E e A mitrais, com o débito cardíaco e inversamente com a pressão da artéria pulmonar (Mahmud *et al.*, 2002).

A HP crónica apresenta normalmente a função sistólica ventricular direita preservada à medida que existe uma remodelação cardíaca lenta em resposta ao aumento de pressão. Como resultado, o fluxo trans-mitral nestes pacientes pode ser normal (Wu *et al.*, 2008).

#### 6.2.5 - Hipertensão pulmonar crónica vs aguda

A diferenciação entre HP crónica de aguda não é fácil. Enquanto, a HP aguda resulta numa sobrecarga de volume do VD, numa dilatação da artéria pulmonar, normalmente regurgitação da

tricúspide, hipocinética do VD, movimento paradoxal sistólico do septo e achatamento septal, a HP crónica conduz a hipertrofia ventricular direita com eventual dilatação e insuficiência sistólica. A distensibilidade (medida em eixo curto ao nível da artéria pulmonar observando a sua bifurcação, 2 a 3 cm depois da válvula) utiliza-se em humanos para diferenciar casos de HP aguda de crónica. A distensibilidade da artéria pulmonar é baixa em pacientes com HP crónica, mas o vaso torna-se mais reativo se ocorrer elevação da pressão da artéria pulmonar de forma aguda. No estudo de Wu e colaboradores a artéria pulmonar permaneceu dilatada em pacientes com tromboembolismo, mas a distensibilidade melhorou após 3 meses com terapêutica anticoagulante (Wu *et al.*, 2008).

### 6.3 - Outros exames

Apesar de a ecocardiografia ser o método de diagnóstico não invasivo de eleição, existem outros métodos que nos podem apoiar a suspeita/diagnóstico (Kellihan & Stepien, 2010):

#### 6.3.1 – Exame Radiográfico

A radiografia pode ser útil no diagnóstico/suspeita de HP. Em paciente com HP grave, onde podemos observar cardiomegália, principalmente do lado direito, e dilatação das artérias pulmonares com ou sem tortuosidade (Kellihan & Stepien, 2010) que pode ser verificado tanto num plano lateral como dorso-ventral (Figura 21). Podem existir outras alterações radiográficas devido a causas subjacentes (ex. neoplasia pulmonar) (Ware, 2011).

**Figura 19-** Dilatação da artéria pulmonar num plano dorso-ventral. (Ware, 2011)



#### 6.3.2 - Biomarcadores cardíacos

Um biomarcador é definido como uma substância específica produzida por um tecido e que pode ser detetado na circulação. Cães com HP, sobretudo HPA, apresentam valores elevados de NT-pro BNP, um péptido libertado pelo miocárdio em resposta a carga de pressão e de volume (Kellihan, Mackie, & Stepien, 2011).

Existe uma forte correlação entre o pico sistólico da regurgitação da tricúspide e a concentração deste biomarcador (Atkinson, Fine, Thombs, Gorelick, & Durham, 2009). Em humanos o NT-pro BNP utiliza-se também para o prognóstico e monitorização do tratamento (Rudski *et al.*, 2010).

### **6.3.3 - A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM)**

A TC e a RM são utilizadas em humanos com HP e no futuro será provavelmente mais utilizado em Medicina Veterinária, quando estes instrumentos imagiológicos estiverem mais disponíveis. A TC é útil na avaliação da vascularização pulmonar. A RM fornece mais informações sobre a estrutura e função cardíaca, inclusive a RVP e a rigidez da artéria pulmonar (Kellihan & Stepien, 2012). Estudos recentes demonstraram a viabilidade de estimar a RVP, avaliação da função ventricular direita e a hemodinâmica da artéria pulmonar através da ressonância magnética cardiovascular com fluxo 4 D (Roldan-Alzate *et al.*, 2014).

### **6.3.4 - Electrocardiograma (ECG)**

Além de avaliar o ritmo cardíaco, o ECG permite de forma indireta, revelar dilatações cardíacas, como acontece em pacientes com HP arterial grave. No ECG é possível observar um traçado compatível com dilatação ventricular direita (ondas S profundas, prolongamento da duração do complexo QRS e desvio do eixo elétrico para a direita) ou dilatação atrial direita (ondas P de maior amplitude) (Martin, 2007).

## **7 - Tratamento e Prognóstico**

O tratamento de HP é difícil e por vezes impossível de realizar, mas pode-se tornar mais eficaz quando se identifica e controla a causa subjacente da doença antes do aparecimento de lesões irreversíveis na vascularização pulmonar (Grossman & Braunwald, 1994). Quando a HP é de causa desconhecida, o tratamento tem como objetivo baixar a RVP e controlar a sobrecarga de pressão do VD. Por outro lado, quando a HP é por redução da rede vascular, pode administrar-se vasodilatadores, mas só são eficazes quando a contração muscular lisa contribui significativamente para a doença (Perry *et al.*, 1991). Infelizmente os vasodilatadores afetam frequentemente mais a circulação sistémica do que a pulmonar, conduzindo a quadros de hipotensão sistémica por incapacidade de manter o débito cardíaco adequado (Henrik, 2009). Alguns dos vasodilatadores mais utilizados em HP, crónica e aguda são: a hidralazina, bloqueadores dos canais de cálcio, isoproterenol,  $\beta$ -bloqueadores, IECAs e oxigénio (Perry *et al.*, 1991). A eficácia destes agentes é variável e a sua escolha depende da experiência clínica e da evolução da doença.

Em Medicina Humana, normalmente testa-se a resposta aguda a cada agente, durante o cateterismo, de forma a melhorar os resultados em terapêutica crónica (Grossman & Braunwald, 1994). O suplemento de oxigénio recomenda-se em casos agudos, uma vez que reduz ligeiramente a vasoconstrição, a acidose e a isquemia e melhora a função cardíaca. No entanto, ainda é discutível se o suplemento de oxigénio beneficia casos crónicos (Kirk *et al.*, 1975). Alterações do estilo de vida consoante a capacidade física do doente devem ser implementadas. O prognóstico é reservado nos pacientes com HP grave, embora alguns respondam à terapêutica inicial, passados dias a meses e alguns consigam sobreviver até 2 anos (Kellum & Stepien, 2007). Estudos recentes sugerem que por detrás de todas as causas de HP existe a formação de microtrombos. Consequentemente, utiliza-se a terapêutica de anticoagulante em todos os pacientes humanos, mesmo os que não evidenciam sinais de embolismo pulmonar (McLaughlin *et al.*, 2009). Os transplantes pulmonares e cardíacos são muitas vezes a terapêutica definitiva em casos graves e incontroláveis de HP em humanos (McLaughlin *et al.*, 2009).

Em Medicina Veterinária a terapêutica tem sido alterada como resultado da melhor compreensão da doença. A digoxina utilizada pelos seus efeitos inotrópicos positivos como tentativa para melhorar a função do VD em cães com doença pulmonar crónica e/ou com HP. No entanto, a digoxina pode aumentar a pressão pulmonar e o débito cardíaco estando também descritos casos de vasoconstrição pulmonar aguda (Schulman & Matthay, 1992) e de arritmias em pacientes com hipoxia ou acidose concomitante (Miller, Tilley, & Calvert, 1986). A terapêutica atual em cães com HP inclui o uso de inibidores seletivos da fosfodiesterase, agentes sensibilizadores de cálcio e/ou inibidores não seletivos da fosfodiesterase (Kellihan & Stepien, 2010).

Por outro lado em humanos, existem várias formas de tratamento da HP de forma direta, como medicamentos que afetam diretamente a via da endotelina, a via das prostaciclina ou a via do NO. Estes tratamentos são atualmente propostos como prováveis terapêuticas em cães (Oudiz, 2007) e incluem:

### **7.1 - Análogos da Prostaciclina**

O tratamento com análogos da prostaciclina baseia-se no aumento de vasoconstritores, como o tromboxano A<sub>2</sub> e na deficiência relativa de vasodilatadores, como a prostaciclina em pacientes com HP. Os agonistas das prostaciclina reduzem a libertação de endotelina, demonstrando, em Medicina Humana, melhorias na atividade física, hemodinâmica e sobrevivência em pacientes medicadas com estes fármacos. O uso a longo termo, em Medicina Veterinária, é complexo porque necessita, dependendo do fármaco, de infusões contínuas (epoprostenol) ou inalações (iloprost), e possivelmente, teriam um efeito limitado no tempo (Kellihan & Stepien, 2010). Beraprost, um análogo oral novo das prostaciclina, parece melhorar o tempo de sobrevivência,

bem como a hemodinâmica no Homem e é relativamente seletivo para a vasodilatação pulmonar em cães com HP experimentalmente induzida (Kellihan & Stepien, 2010).

## **7.2 - Antagonistas dos recetores da endotelina**

Antagonistas dos recetores da endotelina (bosentan) parecem ser úteis no tratamento da HP crónica. Administrados por via oral, melhoram a capacidade de exercício físico e a hemodinâmica em humanos, mas são potencialmente hepatotóxicos (Channick, Sitbon, Barst, Manes, & Rubin, 2004). Uma combinação terapêutica com bosentan e epoprostenol parece ser um tratamento potencialmente promissor (Galie, Seeger, Naeije, Simonneau, & Rubin, 2004) e foi estudada a sua aplicação em cães nos últimos anos. Contudo, os custos destes antagonistas são ainda excessivos para o atual mercado veterinário (Kellihan & Stepien, 2010).

## **7.3 - Substratos do NO**

Como referido, a L-arginina é um substrato do NO que pode ser administrado por via oral aumentando a sua síntese. No entanto, não existem estudos em Medicina Veterinária que comprovem a sua eficácia em cães (Kellihan & Stepien, 2010).

## **7.4 - Inibidores seletivos da fosfodiesterase**

Como referido o NO é um potente vasodilatador que aumenta a concentração de monofosfato de guanosina cíclico ( $GMP_c$ ). O  $GMP_c$  é rapidamente inativado pela fosfodiesterase, particularmente a fosfodiesterase tipo 5 (Maddison, Page, & David, 2008).

### **7.4.1 - Citrato de Sildenafil**

O citrato de sildenafil (Viagra®) é um inibidor altamente seletivo da enzima fosfodiesterase tipo 5, impedindo a degradação do  $GMP_c$ . A dose de 1mg/Kg PO q 8 a 12h (Kellum & Stepien, 2007) parece ser bem tolerada em cães, que apresentam melhorias clínicas mas nem sempre acompanhados por alterações de pressões da AP medida por regurgitação da tricúspide (Kellum & Stepien, 2007) A dose a administrar pode chegar até 2-3 mg/kg tid (Maddison *et al.*, 2008). O sildenafil diminui a espessura da parede do VE, melhora a função sistólica e diastólica do VE por efeitos anti-hipertroóficos e anti-fibróticos (Guazzi, Vicenzi, Arena, & Guazzi, 2011).

O sildenafil veio melhorar a esperança média de vida dos cães com HP. Num estudo realizado antes do tratamento com sildenafil foi descrito que o tempo de vida para cães eutanasiados foi de 3,5 dias e de 3 dias para cães que morreram (Johnson *et al.*, 1999). Noutro estudo de 2007 (Kellum & Stepien, 2007), em cães tratados com sildenafil, a sobrevida variou entre os 8 e os 734

dias. Neste estudo com 22 cães, quando o cão sobreviveu à primeira semana de tratamento a probabilidade de sobrevivência nos 3 meses seguintes foi de 95%, 84% de sobrevivência a 6 meses e 73% de sobreviver a 1 ano. Contudo, não se encontra esclarecida se esta aparente sobrevivência é devida a efeitos diretos da medicação ou da melhoria da qualidade de vida ou de outros fatores indeterminados (Kellihan & Stepien, 2012). Complicações associadas ao tratamento com sildenafil são raras, mas abrangem congestão nasal, sinais gastrointestinais e rubor cutâneo (Yock & Popp, 1984). Efeitos adversos adicionais, em humanos, incluem dores de cabeça, tonturas, distúrbios visuais, priapismo, mialgia e lombalgias (McLaughlin *et al.*, 2009).

#### **7.4.2 - Tadalafil e vardenafil**

Tadalafil e vardenafil são inibidores de longa ação da enzima fosfodiesterase tipo 5 que são administrados uma vez ao dia. O único estudo existente com o tadalafil demonstrou melhorias dos sinais clínicos a curto prazo em cães com HP grave (F. Serres *et al.*, 2006). A grande vantagem destes compostos é a facilidade da toma única diária com a potencial redução de custos do tratamento (Kellihan & Stepien, 2012).

#### **7.5 - Agentes sensibilizadores de cálcio:**

A fosfodiesterase é uma enzima que degrada o monofosfato de adenosina cíclico (AMP) intracelular. Níveis elevados de AMP cíclico levam a um aumento da proteína cinase A, que por sua vez vai fosforilar os canais membranários de cálcio aumentando a sua condutância ao íon  $Ca^{2+}$ . Com o aumento do Ca intracelular existe um aumento da contractilidade (Maddison *et al.*, 2008).

##### **7.5.1 - Pimobendam/ Levosimendam**

O pimobendam é usado em cães com HP e insuficiência cardíaca direita e/ou regurgitação da mitral com insuficiência cardíaca refratária (Atkinson *et al.*, 2009). É um inibidor da enzima fosfodiesterase, enzima que degrada o AMP cíclico intracelular, como referido.

Ambos são vasodilatadores, uma vez que o aumento de AMP cíclico na musculatura lisa promove relaxamento vascular. O pimobendam inibe a fosfodiesterase, aumenta a sensibilidade dos elementos contrácteis ao próprio íon cálcio, e torna a contração mais eficaz (Atkinson *et al.*, 2009). O Levosimendam, um fármaco similar, foi estudado em humanos com HP, atuando diretamente com ação anti-prolifertiva e anti-inflamatória nas artérias pulmonares (McLaughlin *et al.*, 2009).

## **7.6 - Inibidores não seletivos da fosfodiesterase**

A teofilina é um broncodilatador, um inibidor não seletivo da fosfodiesterase e tem um baixo efeito inotrópico positivo. Esta pode melhorar a contractilidade diafragmática e reduzir a fadiga respiratória muscular, no entanto não provoca melhorias significativas na HP. A teofilina pode ser administrada na dose de 20 mg/Kg q 12h em cães, podendo alguns apresentar efeitos adversos relacionados com a sua ação simpaticomimética (Ware, 2011).

## **7.7 - Oxigenoterapia hiperbárica**

É do conhecimento geral que a oxigenoterapia hiperbárica (OHB) estuda a fisiologia e o tratamento de patologias em ambiente com pressão superior à atmosférica (1 atm). Esta modalidade terapêutica é cada vez mais utilizada em diversas áreas da prática clínica pelos seus efeitos cicatrizantes, anti-edematosos, neovasculares e pelo aumento de aporte de O<sub>2</sub>, entre outros (Braswell & Crowe, 2012). Facilmente se compreende o seu teórico contributo no tratamento da HP por aumentar o aporte de O<sub>2</sub> aos tecidos com saturação completa da hemoglobina e aumentar a concentração de O<sub>2</sub> dissolvido no plasma cerca de 20 vezes (Jindal, 2008).

Este método é muito utilizado em Medicina Humana há vários anos e tem sido implementado o seu uso terapêutico em Veterinária tanto em animais de grande e pequeno porte. Não existem estudos do tratamento de hipertensão pulmonar por OHB em Medicina Veterinária, e os relatos em Medicina Humana nem sempre são os mais encorajadores, um relato de 1994 refere que a pressão da artéria pulmonar raramente volta a valores normais depois do tratamento (Weitzenblum, Kessler, Oswald, & Fraise, 1994).

A sociedade Veterinária de Medicina hiperbárica fundada em 2006 com o objetivo de educar e colaborar na descoberta de novos conhecimentos promovendo a segurança do operador e do paciente, poderá num futuro próximo, clarificar a utilização deste método em pacientes com HP.

## **8. - Desenvolvimento Experimental**

### **8.1 - Objetivos**

- Avaliar a eficácia do estudo dos intervalos de tempo sistólico na deteção de hipertensão pulmonar em cães com menos de 15 Kg;
- Avaliar a eficácia do “índice” de performance do miocárdio (Tei “índice”) na deteção de hipertensão pulmonar em cães com menos de 15 Kg;
- Determinar o melhor valor de “cut-off” para o Tei “índice” para deteção de hipertensão pulmonar em cães com menos de 15 Kg;
- Determinar o melhor valor de “cut-off” dos intervalos de tempo sistólico na deteção de hipertensão pulmonar em cães com menos de 15 Kg;
- Determinar a relação entre a pressão sistólica da artéria pulmonar e diversos meios indiretos.

### **8.2 - Materiais e Métodos**

#### **8.2.1 - Amostra**

Todos os cães incluídos neste estudo são pacientes avaliados pelo Dr. Rui Máximo, na região da grande Lisboa, Vale do Tejo e Algarve, e foram submetidos a um exame físico e ecocardiográfico completo, segundo descrito na literatura (Kirberger, Berg, & Grimbeek, 1992), entre 1 de novembro de 2013 e 1 de julho de 2014. Para este estudo só foram aceites animais com mais de 24 meses, de forma a evitar o efeito do crescimento em animais jovens. Como critérios de inclusão para o grupo de teste estabeleceu-se a regurgitação da tricúspide maior ou igual a 2,8 m/s, sem alterações no trato de saída do VD e/ou regurgitação pulmonar maior ou igual a 2,2 m/s. A presença simultânea de qualquer outra alteração cardíaca (ex. regurgitação mitral) não foi fator de exclusão. Por outro lado para o grupo de controlo o critério de inclusão foi a ausência de qualquer alteração física ou ecocardiográfica evidente. Como critérios de exclusão foram ainda considerados os pesos superiores a 15 Kg, a avaliação ecocardiográfica que se apresentasse dúbia e ainda, pela impossibilidade de calcular o Tei “índice”, a presença de fibrilhação atrial, de bloqueio átrio-ventricular de 3º grau e a presença de ducto arterioso persistente.

No total seleccionaram-se 28 animais e definiu-se o grupo de teste com 14 cães com RT ou RP e o grupo de controlo com 14 cães sem qualquer alteração física nem ecocardiográfica. De forma a evitar doenças sistémicas não diagnosticadas em animais mais velhos, o grupo de controlo foi dividido num subgrupo de controlo com os animais com idade menor ou igual a 8 anos constituído por 5 animais.

### **8.2.2 - Ecocardiografia**

O exame ecocardiográfico completo que foi realizado a todos os cães inclui a avaliação trans-torácica em 3 modos diferentes, modo-B, modo-M e Doppler, com uma sonda de 5,0-7,5 MHz acompanhados de eletrocardiograma em simultâneo. Foram utilizadas vistas padrão em todos os cães para a obtenção do melhor alinhamento possível com o jato regurgitante (Berger, Haimowitz, Van Tosh, Berdoff, & Goldberg, 1985). A presença de RT foi avaliada, quando existente, pela vista apical esquerda de 4 câmaras através da utilização de doppler contínuo, sendo esta vista também utilizada para obtenção do fluxo trans-tricúspide através do doppler pulsátil. O fluxo pulmonar foi obtido através da vista paraesternal direita em eixo curto ao nível da artéria pulmonar com doppler pulsátil. Nesta vista, também é avaliada a regurgitação pulmonar, quando presente, com doppler contínuo. Foi usada a equação de Bernoulli modificada para calcular o gradiente de pressão através da válvula tricúspide e pulmonar. O Doppler de cor foi usado como guia para todos os estudos com o doppler pulsátil. Em todos os planos foram registados pelo menos 5 ciclos cardíacos para cada variável estudada, tendo sido escolhidas as 3 melhores imagens de cada parâmetro e calculada a média aritmética correspondente. Considerou-se sempre uma pressão de 6 mmHg para o AD, independente da sua dilatação.

O Tei “índice” foi calculado como descrito pela primeira vez por Tei em 1995 (Tei, 1995) através do intervalo de tempo entre o fecho e a abertura da válvula tricúspide a subtrair pelo tempo de ejeção pulmonar (TE) sendo o resultado dividido pelo TE.

O estudo dos intervalos dos tempos sistólicos (EITS) foi realizado como sugerido por Schober & Baade (Schober & Baade, 2006), onde o tempo de aceleração (TA) foi considerado o tempo desde a base do fluxo pulmonar até ao seu pico de velocidade, em ms, e o TE foi considerado o tempo de ejeção pulmonar, também medido em ms. O pico de velocidade máximo do fluxo pulmonar (VMP) foi medido em m/s.

A dilatação da artéria pulmonar (AP) foi avaliada através da comparação do seu diâmetro em vista paraesternal direita em eixo curto ao nível da artéria pulmonar, com o diâmetro aórtico (AO) medido numa vista paraesternal direita em eixo curto ao nível da válvula aórtica.

Todas as medições ecocardiográficas foram realizadas por um médico veterinário experiente, o Dr. Rui Miguel de Oliveira Gomes Máximo, e utilizou-se sempre o mesmo ecógrafo (“GE Healthcare, LOGIQ e® compact ultrasound system”, New Jersey, USA).

### **8.2.3 - Análise estatística**

A análise estatística foi realizada com o programa informático SPSS® (Statistics version 21.0, da IBM®). As variáveis métricas foram expressas com os valores das médias e desvios padrões.

Realizou-se uma análise descritiva para as características dos pacientes referentes ao género, idade, raça e grupo. A análise de ROC (“Receiver Operating Characteristic”) foi realizada para determinar o melhor valor de “cut-off” para 3 variáveis utilizadas na deteção de HP e a relação entre a especificidade (SP) e a sensibilidade (SE). A análise da área de baixo da curva, geralmente descrita como AUC (do inglês “area under the curve”), quantifica a capacidade global do teste discriminar entre indivíduos com doença e sem a doença. Um teste com um poder discriminatório máximo tem uma área de 1,00, por outro lado, um teste sem significado tem uma área de 0,5. O teste terá uma área entre estes dois valores. A análise ROC foi efetuada usando a versão demonstrativa do programa XLSTAT 2014, uma extensão para o Excel 2013. Para todos os estudos estatísticos considerou-se um intervalo de confiança de 95% (valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos). Devido ao reduzido número da amostra ( $n < 30$ ) e à existência de “outliers”, utilizou-se um teste estatístico não paramétrico recorrendo-se ao teste de coeficiente de correlação de Spearman ( $\rho$ ). Este teste avalia o grau de relação entre duas variáveis, usando uma função monótona, quando  $\rho = 1$  existe uma correlação monótona perfeita crescente, ou seja, a variável dependente aumenta à medida que a variável independente aumenta; por outro lado, se  $\rho = -1$  indica uma correlação monótona perfeita decrescente, ou seja, a variável dependente diminui à medida que a variável independente aumenta. Quando o valor de  $\rho = 0$  não existe qualquer tipo de correlação entre as variáveis em estudo.

## 9 – Resultados

### 9.1 - Características da amostra

Neste estudo foram incluídos 28 cães de 7 raças diferentes dos quais, 16 machos (57,14%) e 12 fêmeas (42,86%). O grupo de controlo e o grupo de teste são constituídos por 14 cães cada, com 8 machos (57,74%) em ambos os grupos. Das 7 raças presentes, a com um maior número de representantes é o Yorkshier Terrier com 7/28 (25%) seguida do Caniche com 4/28 (14,29%) e do Podengo Português 2/28 (7,14%). O Shih-Tzu, o Pincher, o Pequinês e o West Highland White Terrier representam 1/28 (3,57%) cada. Nos restantes 11/28 (39,29%) não foi possível identificar a raça tendo sido classificada como indeterminada. A média de idades da amostra é de  $10,75 \pm 3,49$  anos, compreendendo idades entre os 3 e os 17 anos. O grupo de controlo apresenta uma média de  $9,79 \pm 3,83$  anos (com idades entre os 3 e os 14 anos) e o grupo de teste uma média de  $11,71 \pm 2,95$  (com idades entre os 7 e os 17 anos). Todos os animais presentes no grupo de teste foram agrupados segundo a classificação descrita por Kelliham & Stepien (2010) tendo sido obtida uma distribuição de 85,71 % (12/14) para o grupo 2 e de 7,15% (1/14) para o grupo 4. Num dos pacientes não foi possível descobrir, se existente, a causa subjacente de HP, tendo esta sido classificada como indeterminada. No que diz respeito à distribuição racial o grupo de teste apresenta 3 raças diferentes: 4/14 (28,57%) Yorkshier Terrier, 3/14 (21,43%) Caniche e 1/14 (7,14%) Shih-Tzu. Os restantes 6/14 (42,86%) são de raça indeterminada. Por outro lado, o grupo de controlo apresenta 6 raças diferentes sendo a raça com maior prevalência o Yorkshier Terrier com 3/14 (21,43%), seguida do Podengo Português com 2/14 (14,29%) e do Pequinês, do West Highland White Terrier, do Pincher e do Caniche, cada uma com 1/14 (7,14%) cada. Os restantes 5/14 (35,72%) são de raça indeterminada.

Depois de dividido o grupo de controlo, obteve-se o subgrupo de controlo, com uma média de idades de  $5,6 \pm 2,40$  (3-8 anos) e com uma percentagem de machos de 80% (4/5), dos 5 cães constituintes deste grupo. No subgrupo de controlo estão presentes 2 raças: o Podengo Português com 2/5 (40%) e o Yorkshier Terrier com 2/5 (40%). Os restantes 1/5 (20%) pertencem a um cão de raça que não foi possível determinar, sendo por isso classificada de indeterminada. Na tabela seguinte está representada a análise realizada a cada grupo de trabalho criado na presente dissertação, tendo em conta a idade, o número de raças presentes e a percentagem de machos. No anexo IX, estão representados todos animais constituintes da amostra.

**Tabela 5 - Análise dos vários grupos**

	AMOSTRA	GRUPO DE TESTE	GRUPO DE CONTROLO	SUBGRUPO DE CONTROLO
<b>IDADE (ANOS)</b>	10,75 ± 3,49	11,71± 2,95	9,79 ± 3,83	5,6 ± 2,40
<b>NÚMERO DE RAÇAS DIFERENTES</b>	7	3	6	2
<b>% MACHOS</b>	57,14	57,74	57,74	80

### 9.2 - Variáveis Ecocardiográficas

Em relação às variáveis ecocardiográficas, observou-se na amostra total uma média de  $0,52 \pm 0,41$  (com um valor mínimo de  $-0,09$  e máximo de  $1,52$ ) para o teste de Tei “índex”, de  $66,48 \pm 20,25$  (mínimo  $28,29$ ; máximo  $109,82$ ) para o TA e de  $0,45 \pm 0,1$  (mínimo  $0,19$ ; máximo  $0,66$ ) para o TA/TE. No grupo de teste foi obtido um valor médio de  $0,77 \pm 0,36$  (mínimo  $0,12$ ; máximo  $1,52$ ) para o teste Tei “índex”, de  $54,27 \pm 13,80$  (mínimo  $28,29$ ; máximo  $72,66$ ) para o TA e de  $0,42 \pm 0,11$  (mínimo  $0,19$ ; máximo  $0,15$ ) para o TA/TE. Por outro lado, no grupo de controlo, obteve-se um valor médio de  $0,26 \pm 0,29$  (mínimo  $0,09$ ; máximo  $1,08$ ) para o Tei “índex”, de  $77,70 \pm 18,81$  (mínimo  $42,16$ ; máximo  $109,82$ ) para o TA e de  $0,47 \pm 0,11$  (mínimo  $0,2$ ; máximo  $0,66$ ) para o TA/TE. No subgrupo de controlo verificou-se um valor médio de  $0,23 \pm 0,12$  (mínimo  $0,10$ ; máximo  $0,36$ ) para o Tei “índex”, de  $75,428 \pm 14,69$  (mínimo  $61,56$ ; máximo  $92,62$ ) para o TA e de  $0,47 \pm 0,06$  (mínimo  $0,41$ ; máximo  $0,53$ ) (tabela 6). A distribuição gráfica dos resultados referentes às variáveis ecocardiográficas pode ser consultada no anexo V.

**Tabela 6 - Análise dos diferentes métodos nos grupos de trabalho**

TESTE	GRUPO DE TESTE	GRUPO DE CONTROLO	SUBGRUPO DE CONTROLO
<b>TEI “ÍNDIX”</b>	$0,77 \pm 0,36$	$0,26 \pm 0,29$	$0,23 \pm 0,12$
<b>TA</b>	$54,27 \pm 13,80$	$77,70 \pm 18,81$	$75,43 \pm 14,69$
<b>TA/TE</b>	$0,42 \pm 0,11$	$0,47 \pm 0,11$	$0,47 \pm 0,06$

Legenda: TA - Tempo de aceleração; TE - Tempo de ejeção

### 9.3 - Comparação de diversos métodos na avaliação da PAPs

Quando existe regurgitação da tricúspide, a sua avaliação é o método mais utilizado para a determinação da PAPs. Contudo, na ausência da mesma ou em situações de mau alinhamento do feixe de Doppler, a avaliação não invasiva das pressões da AP pode ser imprecisa ou mesmo impossível. O método que obteve melhor correlação com a PAPs foi o TA ( $\rho = -0,71$ ;  $p = 0,01$ ), seguido do TA/TE ( $\rho = -0,65$ ;  $p = 0,01$ ) e da relação AP/AO ( $\rho = 0,56$ ;  $p = 0,04$ ). O Tei “índex” e a velocidade de fluxo máximo da AP (VMP) não exibiram uma forte correlação com um  $\rho$  de  $-0,35$ ;

0,44 e -0,08, respetivamente. A tabela7 apresenta as diferentes correlações obtidas com a PAPs. A análise gráfica pode ser consultada no anexo VI (gráficos 7,8,9).

**Tabela 7 - Correlação entre diversos métodos e a PAPs**

		TA/TE	TA	TEI “ÍNDEx”	VMP	AP/AO
<b>PAPS</b>	$\rho$	-0,65	-0,71	-0,35	0,44	0,56
	p	0,01	0,01	0,22	0,12	0,04
	n	14	14	14	14	14

Legenda:  $\rho$  – coeficiente de correlação; AP - Artéria Pulmonar; AO - Aorta; TA - Tempo de aceleração; TE - Tempo de ejeção

#### 9.4 - Correlação entre a idade e os parâmetros indiretos de cálculo da PAPs

Uma vez que todos os animais presentes neste estudo pesam menos de 15 Kg, o valor das variáveis em estudo não será afetado pelo peso. Se este valor, é ou não afetado pela idade é uma premissa que se tem de avaliar de modo a poder-se comparar e analisar valores. Deste modo, o maior valor de  $\rho$  obtido foi de 0,36, comprova não haver uma correlação forte entre a idade e as variáveis em estudo. Os resultados estão presentes na Tabela 8 e a análise gráfica da comparação entre a idade e as 3 variáveis pode ser consultada no anexo VII (gráficos 10,11,12).

**Tabela 8 - Correlação entre o TA/TE, TA e o Tei “índex” e a idade**

		TA/TE	TA	TEI “ÍNDEx”
<b>IDADE</b>	$\rho$	0,08	0,36	-0,17
	P	0,79	0,21	0,57
	N	14	14	14

Legenda:  $\rho$  – Coeficiente de correlação; TA - Tempo de aceleração; TE - Tempo de ejeção

## 9.5 - Curvas ROC

A partir do subgrupo de controlo e do grupo de teste traçou-se as curvas de ROC para as 3 variáveis em estudo seguida da sua análise. Assim:

### 9.5.1 - Tei “índex”

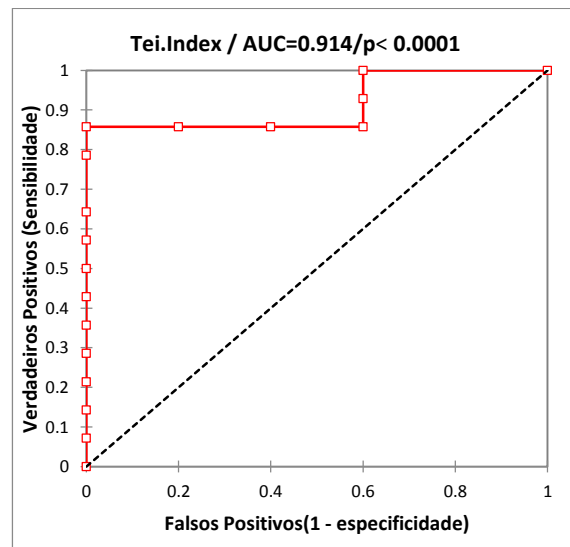
Com uma AUC de 0.914 e um  $p < 0,0001$  (gráfico 1) o valor de Tei “índex” que obteve melhor correlação sensibilidade/especificidade foi 0,36 (tabela 9).

**Tabela 9 - Relação**

sensibilidade/especificidade para diferentes valores de Tei índice

TEI ÍNDE X	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE
0,100	1,000	0,400
0,120	0,929	0,400
0,150	0,857	0,400
0,270	0,857	0,600
0,320	0,857	0,800
<b>0,360</b>	<b>0,857</b>	<b>1,000</b>
0,590	0,786	1,000
0,670	0,643	1,000
0,680	0,571	1,000
0,750	0,500	1,000
0,820	0,429	1,000
0,870	0,357	1,000
0,950	0,286	1,000
0,970	0,214	1,000
1,030	0,143	1,000
1,040	0,071	1,000

**Gráfico 1 - Curva ROC do Tei índice**



Legenda: AUC - “area under the curve”.

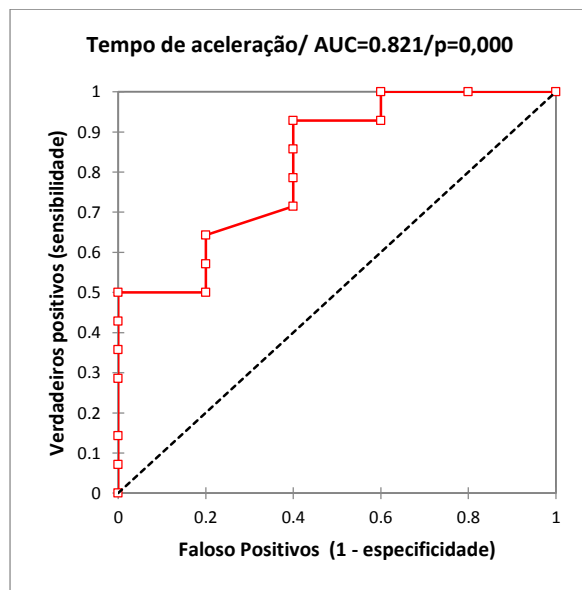
### 9.5.2 - Tempo de Aceleração

O valor de TA que obteve melhor relação sensibilidade/ especificidade foi o 68,77 (tabela 10) obtendo uma AUC= 0,821 com um p = 0,00 (gráfico 2).

**Tabela 10 -** Relação sensibilidade/especificidade para diferentes valores de tempo de aceleração

TEMPO DE ACELERAÇÃO	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE
28,290	0,000	1,000
31,100	0,071	1,000
43,260	0,143	1,000
46,570	0,286	1,000
54,320	0,357	1,000
54,570	0,429	1,000
61,560	0,500	1,000
61,820	0,500	0,800
62,040	0,571	0,800
64,340	0,643	0,800
64,890	0,714	0,600
65,450	0,786	0,600
67,230	0,857	0,600
<b>68,770</b>	<b>0,929</b>	<b>0,600</b>
72,660	0,929	0,400
89,850	1,000	0,400
92,620	1,000	0,200

**Gráfico 2 -** Curva ROC para o Tempo de Aceleração



Legenda: AUC - "area under the curve"

### 9.5.3 - Tempo de aceleração/Tempo de ejeção

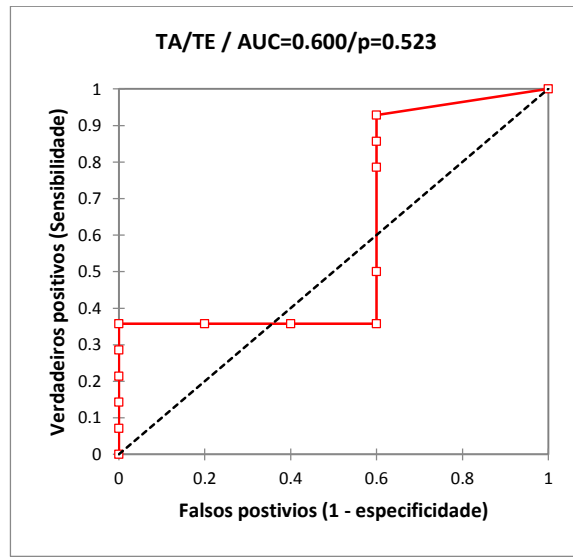
O rácio tempo de aceleração/tempo de ejeção obteve uma AUC de 0.6 e um  $p = 0,523$  (gráfico 3), tendo o valor 0,41 obtido a melhor relação sensibilidade/especificidade (tabela11).

**Tabela 11 - Relação**  
sensibilidade/especificidade para diferentes valores

TA/T E	SENSIBILIDA DE	ESPECIFICIDA DE
0,190	0,000	1,000
0,250	0,071	1,000
0,280	0,143	1,000
0,340	0,214	1,000
0,380	0,286	1,000
<b>0,410</b>	<b>0,357</b>	<b>1,000</b>
0,420	0,357	0,800
0,440	0,357	0,600
0,450	0,357	0,400
0,490	0,500	0,400
0,510	0,786	0,400
0,520	0,857	0,400
0,530	0,929	0,400

Legenda: TA - Tempo de aceleração; TE -  
Tempo de ejeção;

**Gráfico 3 - Curva ROC para o racio Tempo de aceleração/Tempo de Ejeção**



Legenda: TA - Tempo de aceleração; TE -  
Tempo de ejeção

## 9.6 Detecção de Hipertensão Pulmonar

Analisando os valores obtidos de acordo com os valores de “cut-off” dos diferentes testes, obteve-se os seguintes valores de sensibilidade e especificidade. A sensibilidade foi calculada pelos verdadeiros positivos a dividir pela soma dos verdadeiros positivos e dos falsos negativos. Por outro lado, a especificidade foi calculada pelos verdadeiros negativos a dividir pelo soma dos verdadeiros negativos e dos falsos positivos. As tabelas ilustrativas da aplicação de cada “cut-off” a cada grupo podem ser consultadas no anexo VIII.

- Usando os dados de Schober & Baade (2006): “cut-off” de 0,31 para o TA/TE e 58 (m/s) para o TA, temos as tabelas seguintes com os resultados do presente estudo (tabela 12):

**Tabela 12-** Sensibilidade e especificidade utilizando o “cut-off” de Schober & Baade (2006)

	<b>SENSIBILIDADE</b>	<b>ESPECIFICIDADE</b>
<b>TA/TE</b>	21,43%	92,86%
<b>TA</b>	50%	92,86%

Legenda: TA - Tempo de aceleração; TE - Tempo de ejeção;

- Usando os dados de Serres *et al.* (2007) (“cut-off” de 0,44 para o TA/TE de 80 (m/s) para o TA e de 0,25 para o Tei “índice”), temos as tabelas seguintes com os resultados do presente estudo (tabela 13):

**Tabela 13 -** Sensibilidade e especificidade utilizando o “cut-off” Serres *et al.* (2007)

	<b>SENSIBILIDADE</b>	<b>ESPECIFICIDADE</b>
<b>TA/TE</b>	35,71%	71,43%
<b>TA</b>	100%	50%
<b>TEI ÍNDEX</b>	85,71%	57,14%

Legenda: TA - Tempo de aceleração; TE - Tempo de ejeção;

- Usando os valores de “cut-off” calculados a partir do subgrupo de controlo (0,41 para o TA/TE, de 68,77 m/s para o TA e de 0,36 para o Tei “índex”) obteve-se as seguintes tabelas com os resultados do presente estudo (tabela 14):

**Tabela 14-** Sensibilidade e especificidade utilizando o valor de “cut-off” calculado a partir do subgrupo de controlo

	<b>SENSIBILIDADE</b>	<b>ESPECIFICIDADE</b>
<b>TA/TE</b>	35,71%	85,71%
<b>TA</b>	92,86%	71,43%
<b>TEI ÍNDEX</b>	85,71%	85,71%

Legenda: TA - Tempo de aceleração; TE - Tempo de ejeção;

- Usando os dados de “cut-off” mais utilizados e aceites em Medicina Veterinária: Schober & Baade (2006) (“cut-off” de 0,31 para o TA/TE e 58 m/s para o TA) e Serres *et al.* (2007) (“cut-off” de 0,25 para o Tei “índex”), (Kellihan & Stepien, 2012) se o Tei “índex” for positivo tem HP, se negativo mas TA/TE e TA simultaneamente positivo também apresenta HP (tabela15).

**Tabela 15 -** Sensibilidade e especificidade utilizando “cut-off” mais utilizados e aceites em Medicina Veterinária (Kellihan & Stepien, 2012)

	<b>SENSIBILIDADE</b>	<b>ESPECIFICIDADE</b>
<b>TEI ÍNDEX OU TA E TA/TE</b>	<b>100%</b>	<b>50%</b>

Legenda: TA - Tempo de aceleração; TE - Tempo de ejeção;

- Usando os dados de “cut-off” calculado a partir do subgrupo de controlo (0,41 para o TA:TE, de 68,77 m/s para o TA e de 0,36 para o Tei “índex”) se o Tei “índex” for positivo tem HP, se negativo mas TA/TE e TA simultaneamente positivo também apresenta HP (tabela 16).

**Tabela 16:** Sensibilidade e especificidade utilizando o valor de “cut-off” calculado a partir do subgrupo de controlo

	<b>SENSIBILIDADE</b>	<b>ESPECIFICIDADE</b>
<b>TEI ÍNDEX OU TA E TA/TE</b>	<b>100%</b>	<b>71.45%</b>

Legenda: TA - Tempo de aceleração; TE - Tempo de ejeção;

## 10. Discussão

A PAP é a pressão exercida pelo sangue contra a parede da artéria pulmonar e tem um valor médio entre 12 e 15 mmHg, uma pressão sistólica cerca de 25 mmHg e uma pressão diastólica cerca de 8 mmHg (Kim, 2004). Para estimar os valores da PAPs utiliza-se a RT, sempre que a mesma está presente, utilizando-se a equação de Bernoulli, que fornece o gradiente de pressão entre o VD e o AD através da velocidade da RT (Boon, 2010), ao qual se adiciona a pressão do AD (Kirberger *et al.*, 1992). Na literatura existem vários estudos que utilizam diferentes valores para estimar a pressão do AD. Estes estudos consideraram uma pressão de AD de 5 mmHg se este for menor que o AE, de 10mmHg se o AD for maior que o AE e de 15 mmHg se houver sinais de insuficiência cardíaca direita (Serres, et al., 2007). Contrariamente, um estudo anterior considerou sempre uma pressão de 6 mmHg para o AD, independente da sua dilatação (Schober & Baade, 2006). No presente trabalho optou-se por utilizar um valor fixo de pressão do AD de 6 mmHg, igual ao utilizado por Schober & Baade (2006), uma vez que não existem em Medicina Veterinária exames objetivos para quantificar ou semi-quantificar a pressão do mesmo (Kellihan & Stepien, 2012). Como uma das consequências da insuficiência degenerativa da válvula mitral (causa mais comum de HP neste estudo) é a dilatação do AE, a comparação do seu tamanho com o AD seria sempre inferior ao real, tendo-se preferindo utilizar valores de PAP mais baixos, do que a realidade.

Das diferentes variáveis estudadas, o rácio AP/AO e o VMP não foram utilizadas na deteção de HP, por apresentarem baixos valores de correlação com a PAPs, o mesmo já tinha sido referido na literatura (Kellihan & Stepien, 2012).

A VMP no cão é normalmente inferior a 130 cm/s e mais baixa que o fluxo aórtico, devido à menor resistência dentro da circulação pulmonar (Kirberger *et al.*, 1992). Neste trabalho obteve-se uma correlação entre VMPs e PAPs de  $p = 0,44$  e um  $p = 0,12$ . A correlação de 0,44 indica uma relação fraca entre este parâmetro e a PAPs. Esta baixa correlação é esclarecida pelo facto da VMP ser afetada por vários fatores, entre eles, a respiração e FC. A FC afeta diretamente a VMP, da mesma forma que afeta o fluxo aórtico (Kirberger *et al.*, 1992), enquanto a respiração afeta o fluxo do lado direito com a inspiração, aumentando o retorno venoso ao coração, deste modo há uma maior pré-carga aumentando consequentemente a velocidade do fluxo pulmonar (Yuill & O'Grady, 1991).

No entanto, em relação ao rácio AP/AO, existem estudos em que este foi o parâmetro que obteve melhor correlação com a PAPs (Serres, et al., 2007). Na presente dissertação obteve-se uma correlação de  $p = 0,55$ ;  $p = 0,04$ . Esta diferença entre estudos pode dever-se ao fato de a HP presente na maioria dos pacientes analisados advir de doença degenerativa da válvula mitral. Deste modo, o rácio AP/AO pode estar alterado tanto pela diminuição da raiz da aorta, que ocorre

à medida que decresce o fluxo ejetado (Boon, 2010), como pela própria AP que só se dilata em situações agudas e crônicas prolongadas (Johnson *et al.*, 1999). De facto, outro trabalho só em pacientes com doença degenerativa da válvula mitral, obteve um resultado idêntico ao presente (Serres, Chetboul, Sampedrano, Gouni, & Pouchelon, 2007). Neste estudo retrospectivo, todos os pacientes realizaram um exame radiológico, tendo sido eliminados todos os que apresentaram alterações, reduzindo assim a possibilidade da existência de outras doenças concomitantes à doença degenerativa da válvula mitral.

Apesar do Tei “índice” ter obtido uma correlação com a PAPs menor que o AP/AO, decidiu-se incluí-lo como um dos métodos a analisar na detecção de HP, uma vez que o valor obtido não é semelhante ao obtido em outros estudos (Paradies *et al.*, 2014; Serres, *et al.*, 2007), tendo mesmo apresentado uma especificidade e sensibilidade maior que o rácio AP/AO (Kellihan & Stepien, 2012).

Na ausência de RT ou em situações de mau alinhamento do feixe de Doppler, a avaliação não invasiva das pressões da AP pode ser imprecisa ou mesmo impossível (Schober & Baade, 2006). Nestes casos, foram propostos vários parâmetros indiretos para a detecção de HP, tais como, alterações bioquímicas (Tessier-Vetzel *et al.*, 2006), ou alterações ecocardiográficas como a remodelação do VD e o movimento paradoxal do septo interventricular (Johnson *et al.*, 1999). No entanto, estas alterações só ocorrem quando existe uma HP pulmonar moderada a grave ( Serres *et al.*, 2006). Vários outros métodos têm demonstrado a sua utilidade na detecção de HP, tal como o Tei “índice” e o estudo dos intervalos dos tempos sistólicos (EITS) (Kellihan & Stepien, 2010). O Tei “índice”, ou índice de performance do miocárdio, incorpora a função ventricular sistólica e diastólica num “índice” composto. Este pode ser usado na avaliação da função do VE e VD e é igual à soma do tempo de contração isovolumétrica (TCI) e do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRI) a dividir pelo tempo de ejeção (TE). Este “índice” mostrou ser útil para estimar o prognóstico em pacientes humanos com hipertensão pulmonar primária (Tei, Dujardin, Hodge, Bailey, *et al.*, 1996), cardiomiopatia dilatada (Dujardin *et al.*, 1998) , amiloidose cardíaca (Tei, Dujardin, Hodge, Kyle, *et al.*, 1996) e enfarte do miocárdio (Sasao *et al.*, 2004). A sua utilidade em Medicina Veterinária foi já estudada em casos de cardiomiopatia dilatada (B. H. Lee, Dukes-McEwan, French, & Corcoran, 2002) e HP (Baumwart *et al.*, 2005). No presente trabalho o valor de  $\rho$  de -0,135, quando correlacionando o Tei “índice” com a idade do grupo de controlo, prova que não existe relação entre o mesmo e a idade, como já tinha sido provado por Teshima *et al.* em 2006. Noutro estudo foi verificado que o peso e a frequência cardíaca também são independentes do Tei “índice” (Baumwart *et al.*, 2005). Em 2006, Teshima demonstrou igualmente que em animais anestesiados o valor de Tei “índice” é maior e que este se correlaciona com os resultados obtidos por cateterização cardíaca para a PAP.

Na presente dissertação, a análise da diferença entre o grupo de controlo e o subgrupo de controlo demonstrou uma maior variação ao nível do Tei “índex”, de cerca de 11,5%, em comparação com os valores obtidos para o TA e TA/TE, 2,9% e 0%, respetivamente. Estes resultados podem dever-se ao Tei “índex” ser sensível a alterações diastólicas no VE e disfunções sistólicas ou diastólicas do VD (Vonk *et al.*, 2007), que podem ocorrer com a idade. O valor de Tei “índex” do subgrupo de controlo deste estudo (com média e desvio padrão de  $0,23 \pm 0,12$ ) foi muito semelhante ao valor de normalidade publicado por Baumwart e Bonagura para cães dos 3 aos 15 Kg ( $0,224 \pm 0,10$ ). A semelhança entre os valores permite considerar o subgrupo de controlo livre de qualquer patologia cardíaca. Contudo, os valores foram bastante diferentes dos obtidos por Serres *et al.* em 2007, que alcançou um valor de normalidade de  $0,14 \pm 0,10$  (valor de mínimo 0,01; valor máximo de 0,4) em 45 casos. Esta diferença pode ocorrer pelo facto de este estudo ter considerado animais com RT menor que 2,5 m/s como sendo normais. Apesar de este valor demonstrar que a nível de pressões não existe HP, é discutível se o simples fato de existir regurgitação afete o valor normal de Tei “índex”. Outro fator a ter em consideração é o tamanho da amostra, visto que o valor máximo do grupo com RT menor que 2,5 m/s (0,4) foi maior que o valor máximo encontrado na presente dissertação (0,36). Esta diferença de valores pode também justificar-se pela existência de uma grande variedade no valor normal de Tei “índex” no cão. De fato, Teshima *et al.*, 2006, obteve um valor de normalidade intermédio entre o estudo realizado por Serres e o desta dissertação, obtendo um valor de  $0,17 \pm 0,10$ .

Devido a estas variações presentes na literatura e encontradas também no presente trabalho, decidiu-se determinar um valor de “cut-off” usando para o limite mínimo 2,8 m/s de RT como diagnóstico de HP. Assim determinou-se o valor de “cut-off” de Tei “índex” de 0,36, com uma AUC de 0,914 e um  $p < 0,0001$ . Curiosamente, este valor foi igual ao obtido em Medicina Humana por Vonk, ao utilizar um limite semelhante ao deste estudo de PAPs de 35 mmHg ( $\pm 2,8$  RT) (Vonk *et al.*, 2007). Em Medicina Humana o valor normal de Tei “índex” é de  $0,28 \pm 0,04$  pelo que, tendo em conta que este parece ser mais baixo em animais, o “cut-off” para o diagnóstico em animais de estimação também o deverá ser. Embora o valor obtido neste trabalho seja mais elevado do que o “cut-off” obtido no estudo de Serres *et al.* 2007 (0,25), esta diferença pode ser explicada pelo valor considerado para o diagnóstico de HP de 2,5 m/s nesse estudo ser mais baixo do que o considerado no presente estudo (2,8 m/s). Contudo em 2006, Teshima *et al.* avaliou o valor de Tei “índex”, em 19 cães, com RT maior que 2,8 m/s e obteve um Tei “índex” de  $0,65 \pm 0,24$ , demonstrando, possivelmente, uma melhor eficácia na utilização de um maior valor de “cut off”. Serres refere ainda que vários aspetos indiretos ao uso do Doppler espectral e sobretudo ao uso do Doppler tecidual encontram-se alterados em pacientes com RT entre 2,5 e 3 m/s, quando comparados com pacientes com valores de RT menores que 2,5 m/s. Tal fato sugere alguma

alteração na sístole do miocárdio, na diástole ou em ambos e que o valor patológico possa ser mais baixo do que anteriormente proposto (Serres, et al., 2007). Provavelmente, a partir do valor de 0,25 pode já existir alteração do VD, mas só a partir de 0,36 pode-se afirmar que existe de facto HP. Todavia, é necessário a realização de mais estudos para confirmar esta hipótese.

Neste estudo ao analisarem-se os pacientes com HP, ambos os valores de “cut-off” (0,25 e 0,36) diagnosticaram 12/14 (85,71%) dos pacientes com HP. Embora, ambos os valores não tenham diagnosticado 2 cães com HP pelo Tei “índice”, um estudo realizado no início de 2014 demonstrou que o Tei “índice” tem maior correlação com a gravidade clínica do que com a PAPs (Paradies *et al.*, 2014). Consequentemente é possível que estes dois pacientes, que apesar de sofrerem desta afeção não foram corretamente diagnosticados, conseguirem ainda compensar a doença mantendo uma função diastólica e sistólicas normais. De fato, apesar de não ser este o objetivo inicial deste trabalho e por isso não se possuir uma lista exaustiva de problemas, um dos pacientes apresentava apenas cansaço, ao passo que o outro já apresentava colapsos. Neste último caso, pode não se ter diagnosticado a HP através do Tei “índice”, quer por falha da própria técnica, quer por falha do observador.

A grande diferença entre a utilização de valores de “cut-offs” distintos foi observada nos pacientes do grupo de controlo. Utilizando o “cut-off” proposto nesta dissertação de 0,36 obteve-se 2/14 pacientes positivos, nenhum pertencente ao subgrupo de controlo. Contrariamente, ao utilizar-se o valor de “cut-off” sugerido por Serres et al (2007) de 0,25 obteve-se 6/14 pacientes positivos, 3 dos quais pertencentes ao subgrupo de controlo. Porém, não se pode afirmar com certeza que todos os pacientes presentes no grupo de controlo não apresentassem qualquer anomalia, pois não exibiam RT nem foi realizada cateterização cardíaca. No entanto, nenhum dos pacientes do grupo de controlo mostrou alterações ao exame ecocardiográfico normal, nem ao exame físico e no grupo de subcontrolo excluiu-se também o fator da idade e eventuais patologias não diagnosticadas que daí advém.

Uma limitação do uso do Tei “índice” é a impossibilidade de se obter os fluxos trans-tricúspide e pulmonar no mesmo ciclo cardíaco, podendo haver alterações na frequência cardíaca diminuindo assim a eficácia do Tei “índice” (Teshima *et al.*, 2006). Esta situação evidencia-se em pacientes com arritmia respiratória fisiológica. Para diminuir a margem de erro, sobretudo nestes casos, realizou-se sempre uma média a partir das 3 melhores imagens. Contudo, é necessária a realização de mais estudos de forma a determinar a melhor forma de medir este “índice” nestes pacientes (Teshima *et al.*, 2006). Como qualquer índice ecocardiográfico, o Tei “índice” sofre variância entre observadores e do próprio observador (Teshima *et al.*, 2006).

O EITS utilizado para estimar a PAP e diagnosticar HP é usado em Medicina Humana desde 1984 (Kosturakis, Goldberg, Allen, & Loeber, 1984). Em Medicina Veterinária o primeiro estudo foi realizado em 2006 tendo sido propostos valores de 0,31 para o TA/TE e 58 m/s para o TA,

como “cut-off” para o diagnóstico de HP (Schober & Baade, 2006). Devido à diferença na pós-carga (Graettinger, Greene, & Voyles, 1987; Uehara, 1993), o perfil normal do fluxo aórtico e pulmonar diferem, apresentando este último um pico de velocidade mais baixo, um TA e TE mais longo e normalmente simétrico e um pico de velocidade arredondado. Em casos de HP ocorre uma diminuição do valor de TA, esta diminuição ocorre porque, devido à alta resistência ao fluxo criada pela diminuição da capacidade de distensão da vascularização pulmonar (Uehara, 1993), o fluxo pulmonar assemelha-se mais ao fluxo aórtico existindo uma relação inversa entre o TE e a frequência cardíaca (Chan *et al.*, 1987). Esta rápida aceleração seguida de uma desaceleração lenta no fluxo pulmonar faz com que o fluxo fique assimétrico.

Utilizando o valor sugerido por Schober & Baade (2006) como “cut-off” (0,31 para o TA/TE e de 58 m/s para o TA) para os presentes dados, diagnosticou-se no grupo de teste 3/14 (21,43%) com o seu valor de TA/TE e 7/14 (50%) com o seu valor de TA. No grupo de controlo apenas se obteve 1/14 (7,14%) resultado positivo, sendo o mesmo paciente positivo ao utilizar o valor de TA. Por outro lado, ao utilizar-se os valores recomendados por Serres (Serres, et al., 2007) como “cut-off” para o TA/TE e para o TA, conseguiu-se diagnosticar, no grupo de teste, 5/14 (35,71%) com o valor de TA/TE e 14/14 (100%) utilizando o valor de TA. No entanto, obteve-se um número elevado de positivos no grupo de controlo, 4/14 utilizando o TA/TE e 7/14 ao utilizar o TA. Destes testes, 3 pacientes pertenciam ao subgrupo de controlo e foram considerados positivos com ambas as técnicas, sendo estes pacientes diferentes dos diagnosticados pelo Tei “índice”.

A diferença entre os dois estudos e os resultados obtidos pode dever-se ao diferente valor escolhido como diagnóstico de HP (3,1 m/s no estudo realizado Schober et al (2006) contra os 2,5 m/s no estudo realizado por Serres et al (2007), uma vez que na presente dissertação, a idade demonstrou ter uma correlação fraca entre a mesma e o TA de  $\rho = 0,36$  e de  $\rho = 0,08$  com TA/TE tendo estes parâmetros tendo já sido profundamente estudados por Schober que referiu que também a frequência cardíaca também teria um efeito negligenciável no EITS (Schober & Baade, 2006). No entanto, este é afetado pela função do VD, pré-carga, RT grave, anatomia do trato de saída do VD e fatores técnicos (Glaus *et al.*, 2004). Por este facto, podem ocorrer falsos positivos e negativos (Schober & Baade, 2006).

Na presente dissertação considerou-se um valor de diagnóstico de HP a partir dos 2,8 m/s, apesar do paciente com menor RT apresentar uma regurgitação de 2,95 m/s. Como se utilizaram valores de diagnóstico entre os dois estudos já existentes, obtiveram-se, como seria espectável, valores de “cut-off” compreendidos entre os valores de ambos os estudos (Schober & Baade, 2006; Serres, et al., 2007). Neste trabalho, sugere-se o uso de um valor de “cut-off” para o TA de 68,77 m/s, com uma AUC de 0,821 e um  $p = 0,0$  e um valor de 0,41 para o TA/TE, onde se obteve uma AUC de 0,600 e um  $p = 0,52$ . Apesar de o valor de TA/TE apresentar uma baixa capacidade de diferenciar pacientes com e sem HP, como é observável na análise gráfica e no valor de “cut off”

obtido ( $p = 0,52$ , valor não estatisticamente significativo), decidiu-se incluir este valor de modo a averiguar se possui significância clínica.

Com os valores sugeridos neste estudo, conseguiu-se diagnosticar HP em 7/14 (50%) dos pacientes com HP utilizando o TA e 3/14 (21,4%) ao usar o TA/TE. No grupo de controlo observou-se 2/14 positivos utilizando o TA/TE, com um paciente pertencendo ao subgrupo de controlo e 4/14 positivos usando o valor para o TA, com dois cães pertencendo ao subgrupo de controlo, sendo um deles o mesmo paciente assinalado pelo TA/TE.

Nas outras correlações estudadas entre os diferentes parâmetros e a PAPs, considerando sempre a pressão do AD fixa e igual a 6 mmHg, como referido, observou-se que entre os 3 parâmetros utilizados para deteção de HP o que obteve melhor correlação foi o TA ( $\rho = -0,71$ ;  $p = 0,01$ ). Este resultado foi muito semelhante aos obtidos nos estudos de Serres et al (2007) e de Schober & Baade, 2006, uma vez que em ambos, o teste que obteve maior correlação foi o também TA. O teste de TA/TE também apresentou resultados semelhantes em todos os 3 trabalhos, tendo a maior diferença ocorrido em relação ao Tei “índex”, onde não se obteve uma correlação entre o Tei “índex” e a PAPs ( $\rho = -0,35$ ) contrariamente ao verificado por Serres *et al.* (2007) e por Paradies et al (2014). Esta diferença ocorreu, provavelmente, porque este trabalho apresenta 12/14 (85,71%) casos de HP resultante de doença degenerativa da válvula mitral, e como já referido, o índice de performance do miocárdio apresenta maior correlação com a função ventricular direita do que com a PAPs (Paradies *et al.*, 2014). Uma vez que a HP crónica apresenta normalmente a função sistólica ventricular direita preservada à medida que existe uma remodelação cardíaca lenta em resposta ao aumento de pressão (Wu *et al.*, 2008). Consequentemente, apesar do aumento da PAPs o coração ainda consegue compensar o aumento de pressão. Além disso, no presente trabalho, os 2 casos que expressam maior valor de PAPs foram os que não se conseguiu o diagnóstico de HP através do Tei “índex”, apesar de serem apenas 2 casos em 14, ambos os pacientes apresentaram o valor mais baixo de Tei “índex” influenciando assim uma possível correlação entre o Tei “índex” e a PAPs.

Neste trabalho, depois de analisar os diferentes resultados obtidos para cada teste, propõe-se utilizar um novo método de diagnóstico de HP utilizando os valores de “cut-off” atualmente aceites pela comunidade veterinária (Kellihan & Stepien, 2012). (TA/TE e TA utilizado por Schober & Baade 2006 e o Tei “índex” utilizado por Serres et al 2007) Desta forma, se os valores de Tei “índex” obtidos forem positivos, deteta-se a presença de HP. Contrariamente, se os valores de Tei “índex” forem negativos, mas os resultados do TA/TE e do TA forem simultaneamente positivos confirma-se também a existência de HP. Este método aplicado somente aos pacientes com confirmação da existência de alteração da PAP (grupo de teste) conseguiu diagnosticar 100% dos pacientes. De fato, no estudo de Paradies et al (2014, com o valor de Tei “índex” obteve-se 10/13 pacientes diagnosticados com HP. Nesses mesmos pacientes ao utilizar-se o

método proposto neste trabalho consegue-se diagnosticar 13/13 (100%) dos pacientes com HP. Considerando os animais do grupo de controlo como pacientes normais e livres de doença cardíaca, com as devidas ressalvas já discutidas nesta tese, este método apresenta uma sensibilidade de 50%. Por outro lado usando o mesmo método mas tendo em conta os valores de “cut-offs” sugeridos nesta tese de mestrado obtém-se uma especificidade de 100% e uma sensibilidade de 71,45%. Mais estudos são necessários para averiguar a verdadeira capacidade deste método e qual a melhor combinação de valor de “cut-off”, de modo a que se tenham valores de especificidade e sensibilidade aceitáveis.

## 11 – Limitações

O presente estudo demonstrou algumas limitações, quer por dificuldades na obtenção/suspeita do diagnóstico por parte dos clínicos, quer pelo pequeno tamanho da amostra.

Neste estudo apenas se obteve 14 pacientes com HP, dos quais 12 apresentavam HP secundária a doença degenerativa da válvula mitral. A sintomatologia inespecífica e o desconhecimento da doença fazem com que a taxa de diagnóstico seja muito menor que a sua prevalência real. Por outro lado, o tamanho da amostra, bem como a origem comum em 85,71% dos casos, induz que os resultados em vez de serem referentes à HP no geral sejam dirigidos à HP em pacientes com doença degenerativa da válvula mitral. Embora não deixe de ter relevância por esta doença ser a causa mais comum de HP, leva a que este estudo esteja mais centrado nesta patologia, podendo estar a mascarar os valores reais de HP.

Outra limitação é a impossibilidade de calcular com exatidão a pressão do AD, o que leva à subestimação da PAP. Várias variáveis podem ser alteradas, não só pelo aumento da PAP por si só, mas também pela causa subjacente de HP. Tanto a PAP como os vários parâmetros indiretos avaliados podem ser sobrestimados pelo uso de medicamentos previamente prescritos e uma vez que o trabalho foi maioritariamente realizado em ambulatório não foi possível, em muitas situações, reavaliá-los e ter uma evolução temporal.

A não existência de um segundo grupo de controlo com animais que apresentem RT menor que 2,8 m/s é outra limitação do estudo, uma vez que confirmaria a não existência de HP e possibilitaria a comparação dos diversos parâmetros entre pacientes sem alterações e pacientes com RT sem HP.

Por limitações de ordem económica não foi possível realizar radiografias torácicas a todos os pacientes de forma a excluir possíveis processos concomitantes na origem de HP, assim como realizar um perfil bioquímico geral a todos os pacientes de modo a avaliar doenças não diagnosticadas. A impossibilidade de realizar cateterização cardíaca, por limitações de ordem económica e técnica, permitir-nos-ia medir a PAP de forma inequívoca.

Por fim, outras limitações de estudos com este carácter estão relacionadas com a sua reprodutibilidade, uma vez que qualquer índice ecocardiográfico pode sofrer variações entre diferentes observadores e do próprio observador. Além disso todos os cães foram avaliados em repouso, porém a PAP pode estar normal em repouso mas anormal após exercício, não tendo sido realizados testes de ecocardiografia em stress em cães, como é sugerido em humanos, para “desmascarar” HP induzida pelo exercício.

## 12 - Perspetivas Futuras

Os resultados deste trabalho poderão servir de introdução a um trabalho maior e mais completo, onde se poderá comparar a HP induzida por doença degenerativa da válvula mitral com outra causa de HP. Os casos dúbios poderão ser seguidos para cada índice, e se possível, reavaliados ou submetidos a cateterização cardíaca de forma a eliminar qualquer dúvida existente e confirmar o valor real da PAP e determinar o melhor valor de “cut-off” a utilizar para cada método.

Com um grupo maior e mais diversificado, seria também interessante estudar o rácio AP/AO tentando relaciona-lo com os outros parâmetros estudados na presente dissertação.

Também seria interessante analisar um grupo maior e mais diversificado, realizar um exame radiográfico a todos os pacientes, caso houvesse suporte financeiro, bem como efetuar um perfil bioquímico geral de modo a obterem-se resultados estatisticamente significativos que nos ajudariam a entender melhor a HP.

Seria igualmente de extrema importância a realização de um estudo, já executado em Medicina Humana, onde se estimaria a pressão no AD sem se utilizar o tamanho do AE. De modo a que, não se subestime os valores de pressão AD quando o AE possa estar alterado.

### 13 – Conclusão

O diagnóstico de hipertensão pulmonar é um diagnóstico difícil e desafiante, sobretudo devido à inespecífica apresentação clínica e aos meios disponíveis em Medicina Veterinária para diagnosticar esta doença.

Apesar do diagnóstico ser frequentemente realizado através da RT, este trabalho demonstra que mesmo na sua ausência é possível diagnosticar HP em cães. Diferentes métodos têm sido propostos para o efeito sobretudo o estudo dos intervalos de tempo sistólico e o Tei “índex”, sendo estes valores ecocardiográficos independentes da idade dos pacientes. Este trabalho demonstra também que estes métodos podem ser aplicados em conjunto de forma a melhorar a especificidade do diagnóstico. Assim, e tendo em conta a amostra do presente estudo, é proposto a possível utilização de um novo critério de diagnóstico. Desta forma, se os valores de Tei “índex” obtidos forem positivos considera-se a presença de HP. Por outro lado, se os valores de Tei “índex” forem negativos, mas os resultados do TA/TE e do TA forem simultaneamente positivos confirma-se também a existência da afeção.

É de realçar que qualquer índice ecocardiográfico pode sofrer variância entre observadores e do próprio observador.

As restantes variáveis estudadas mostraram ter uma baixa correlação com a PAPs, apesar disso, sobretudo para o rácio AP/AO, podem ser usadas em casos dúbios de modo a ajudar a determinar um aumento da PAPs e HP resultante.

Como já referido, seria de extrema importância a realização de um estudo para estimar a pressão no AD, sem se utilizar o tamanho do AE, assim como, um método para calcular o Tei “índex” em pacientes com arritmia respiratória fisiológica.

Apesar das limitações existentes neste trabalho, os resultados obtidos representam o primeiro passo que poderá ser usado de futuro para um estudo mais amplo e completo.



## 14 – Bibliografia

- Allen, S. W., Chatfield, B. A., Koppenhafer, S. A., Schaffer, M. S., Wolfe, R. R., & Abman, S. H. (1993). Circulating immunoreactive endothelin-1 in children with pulmonary hypertension. Association with acute hypoxic pulmonary vasoreactivity. *Am Rev Respir Dis*, *148*(2), 519-522. doi: 10.1164/ajrccm/148.2.519
- Atkinson, K. J., Fine, D. M., Thombs, L. A., Gorelick, J. J., & Durham, H. E. (2009). Evaluation of pimobendan and N-terminal probrain natriuretic peptide in the treatment of pulmonary hypertension secondary to degenerative mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med*, *23*(6), 1190-1196. doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0390.x
- Bach, J. F., Rozanski, E. A., MacGregor, J., Betkowski, J. M., & Rush, J. E. (2006). Retrospective evaluation of sildenafil citrate as a therapy for pulmonary hypertension in dogs. *J Vet Intern Med*, *20*(5), 1132-1135.
- Barst, R. J., McGoon, M., Torbicki, A., Sitbon, O., Krowka, M. J., Olschewski, H., & Gaine, S. (2004). Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, *43*(12 Suppl S), 40S-47S. doi: 10.1016/j.jacc.2004.02.032
- Baumwart, R. D., Meurs, K. M., & Bonagura, J. D. (2005). Tei index of myocardial performance applied to the right ventricle in normal dogs. *J Vet Intern Med*, *19*(6), 828-832.
- Berger, M., Haimowitz, A., Van Tosh, A., Berdoff, R. L., & Goldberg, E. (1985). Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol*, *6*(2), 359-365.
- Bodey, A. R., & Rampling, M. W. (1999). Comparison of haemorrhological parameters and blood pressure in various breeds of dog. *J Small Anim Pract*, *40*(1), 3-6.
- Boon, J. A. (2010). *Veterinary Echocardiography* (2nd Edition ed.): Wiley-Blackwell 2nd Edition.
- Braswell, C., & Crowe, D. T. (2012). Hyperbaric oxygen therapy. *Compend Contin Educ Vet*, *34*(3), E1-5; quiz E6.
- Calvert, C. A., & Rawlings, C. A. (1985). Pulmonary manifestations of heartworm disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, *15*(5), 991-1009.
- Capan, L. M., & Miller, S. M. (2001). Monitoring for suspected pulmonary embolism. *Anesthesiol Clin North America*, *19*(4), 673-703.
- Celermajer, D. S., & Marwick, T. (2008). Echocardiographic and right heart catheterization techniques in patients with pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*, *125*(3), 294-303. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.04.184
- Chan, K. L., Currie, P. J., Seward, J. B., Hagler, D. J., Mair, D. D., & Tajik, A. J. (1987). Comparison of three Doppler ultrasound methods in the prediction of pulmonary artery pressure. *J Am Coll Cardiol*, *9*(3), 549-554.

- Channick, R. N., Sitbon, O., Barst, R. J., Manes, A., & Rubin, L. J. (2004). Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, *43*(12 Suppl S), 62S-67S. doi: 10.1016/j.jacc.2004.02.042
- Chatterjee, K., Karlinear, J., & Rapaport, E. (1991). *Cardiology: an illustrated text/reference*: JB Lippincott.
- Chemla, D., Castelain, V., Herve, P., Lecarpentier, Y., & Brimiouille, S. (2002). Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, *20*(5), 1314-1331.
- Comroe, J. H., Jr. (1966). The main functions of the pulmonary circulation. *Circulation*, *33*(1), 146-158.
- Cooper, C. J., Landzberg, M. J., Anderson, T. J., Charbonneau, F., Creager, M. A., Ganz, P., & Selwyn, A. P. (1996). Role of nitric oxide in the local regulation of pulmonary vascular resistance in humans. *Circulation*, *93*(2), 266-271.
- Cox, C. P., Linden, J., & Said, S. I. (1984). VIP elevates platelet cyclic AMP (cAMP) levels and inhibits in vitro platelet activation induced by platelet-activating factor (PAF). *Peptides*, *5*(2), 325-328.
- Cunningham, J., & Klein, B. (2008). *Tratado de Fisiologia Veterinária*: Elsevier 4 edição.
- Daniels, L. B., Krummen, D. E., & Blanchard, D. G. (2004). Echocardiography in pulmonary vascular disease. *Cardiol Clin*, *22*(3), 383-399, vi. doi: 10.1016/j.ccl.2004.04.007
- Delgado, J. F. (2010). The right heart and pulmonary circulation (III). The pulmonary circulation in heart failure. *Rev Esp Cardiol*, *63*(3), 334-345.
- Dujardin, K. S., Tei, C., Yeo, T. C., Hodge, D. O., Rossi, A., & Seward, J. B. (1998). Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, *82*(9), 1071-1076.
- Egenvall, A., Bonnett, B. N., & Haggstrom, J. (2006). Heart disease as a cause of death in insured Swedish dogs younger than 10 years of age. *J Vet Intern Med*, *20*(4), 894-903.
- Farber, H. W., & Loscalzo, J. (2004). Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, *351*(16), 1655-1665. doi: 10.1056/NEJMra035488
- Forfia, P. R., Fisher, M. R., Mathai, S. C., Houston-Harris, T., Hemnes, A. R., Borlaug, B. A., . . . Hassoun, P. M. (2006). Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, *174*(9), 1034-1041. doi: 10.1164/rccm.200604-547OC
- Galie, N., Seeger, W., Naeije, R., Simonneau, G., & Rubin, L. J. (2004). Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, *43*(12 Suppl S), 81S-88S. doi: 10.1016/j.jacc.2004.02.038
- Gerber, J. G., Voelkel, N., Nies, A. S., McMurtry, I. F., & Reeves, J. T. (1980). Moderation of hypoxic vasoconstriction by infused arachidonic acid: role of PGI<sub>2</sub>. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, *49*(1), 107-112.
- Glaus, T. M., Hassig, M., Baumgartner, C., & Reusch, C. E. (2003). Pulmonary hypertension induced in dogs by hypoxia at different high-altitude levels. *Vet Res Commun*, *27*(8), 661-670.

- Glaus, T. M., Soldati, G., Maurer, R., & Ehrensperger, F. (2004). Clinical and pathological characterisation of primary pulmonary hypertension in a dog. *Vet Rec*, *154*(25), 786-789.
- Graettinger, W. F., Greene, E. R., & Voyles, W. F. (1987). Doppler predictions of pulmonary artery pressure, flow, and resistance in adults. *Am Heart J*, *113*(6), 1426-1437.
- Gross, D. (1994). *Animal models in cardiovascular research* (K. n. edition Ed.).
- Grossman, W., & Braunwald, E. (1994). *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*: WB Saunders 2nd edicion.
- Guazzi, M., Vicenzi, M., Arena, R., & Guazzi, M. D. (2011). Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation*, *124*(2), 164-174. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983866
- Guglielmini, C., Civitella, C., Diana, A., Di Tommaso, M., Cipone, M., & Luciani, A. (2010). Serum cardiac troponin I concentration in dogs with precapillary and postcapillary pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med*, *24*(1), 145-152. doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0430.x
- Gunaydin, S., Imai, Y., Takanashi, Y., Seo, K., Hagino, I., Chang, D., & Shinoka, T. (2002). The effects of vasoactive intestinal peptide on monocrotaline induced pulmonary hypertensive rabbits following cardiopulmonary bypass: a comparative study with isoproterenol and nitroglycerine. *Cardiovasc Surg*, *10*(2), 138-145.
- Gunes, Y., Guntekin, U., Tuncer, M., Kaya, Y., & Akyol, A. (2008). Association of coronary sinus diameter with pulmonary hypertension. *Echocardiography*, *25*(9), 935-940. doi: 10.1111/j.1540-8175.2008.00718.x
- Henrik, R. (2009). *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*: Saunders–Elsevier.
- Herve, P., Drouet, L., Dosquet, C., Launay, J. M., Rain, B., Simonneau, G., . . . Duroux, P. (1990). Primary pulmonary hypertension in a patient with a familial platelet storage pool disease: role of serotonin. *Am J Med*, *89*(1), 117-120.
- Herve, P., Launay, J. M., Scrobohaci, M. L., Brenot, F., Simonneau, G., Petitpretz, P., . . . Drouet, L. (1995). Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med*, *99*(3), 249-254.
- Hinderliter, A. L., Willis, P. W. t., Long, W., Clarke, W. R., Ralph, D., Caldwell, E. J., . . . Crow, J. W. (1999). Frequency and prognostic significance of pericardial effusion in primary pulmonary hypertension. PPH Study Group. Primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*, *84*(4), 481-484, A410.
- Hirano, Y., Kitagawa, H., & Sasaki, Y. (1992). Relationship between pulmonary arterial pressure and pulmonary thromboembolism associated with dead worms in canine heartworm disease. *J Vet Med Sci*, *54*(5), 897-904.
- Hoeper, M. M., Lee, S. H., Voswinckel, R., Palazzini, M., Jais, X., Marinelli, A., . . . Rubin, L. J. (2006). Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol*, *48*(12), 2546-2552. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.061
- Hust, J., Schlant, R., & Rackley, C. (1990). *The heart, arteries and veins*: McGraw Hill 7th ed.

- Jindal, S. K. (2008). Oxygen therapy: important considerations. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 50(1), 97-107.
- Johnson, L., Boon, J., & Orton, E. C. (1999). Clinical characteristics of 53 dogs with Doppler-derived evidence of pulmonary hypertension: 1992-1996. *J Vet Intern Med*, 13(5), 440-447.
- Junqueira, L., & Carneiro, J. (2008). *Histologia Básica*: Guanabara Koogan 2008 11ª edição.
- Kellihan, H. B., Mackie, B. A., & Stepien, R. L. (2011). NT-proBNP, NT-proANP and cTnl concentrations in dogs with pre-capillary pulmonary hypertension. *J Vet Cardiol*, 13(3), 171-182. doi: 10.1016/j.jvc.2011.04.003
- Kellihan, H. B., & Stepien, R. L. (2010). Pulmonary hypertension in dogs: diagnosis and therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 40(4), 623-641. doi: 10.1016/j.cvsm.2010.03.011
- Kellihan, H. B., & Stepien, R. L. (2012). Pulmonary hypertension in canine degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol*, 14(1), 149-164. doi: 10.1016/j.jvc.2012.01.001
- Kellum, H. B., & Stepien, R. L. (2007). Sildenafil citrate therapy in 22 dogs with pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(6), 1258-1264. doi: Doi 10.1892/07-006.1
- Kim, N. H. (2004). Diagnosis and evaluation of the patient with pulmonary hypertension. *Cardiol Clin*, 22(3), 367-373, v-vi. doi: 10.1016/j.ccl.2004.04.003
- Kirberger, R., Berg, P., & Grimbeek, R. (1992). DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHY IN THE NORMAL DOG: PART II-Factors Influencing Blood Flow Velocities And a Comparison between Left and Right Heart Blood Flow. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, Vol. 33(No. 6), pp 380-386.
- Kirk, G. R., Smith, D. M., Hutcheson, D. P., & Kirby, R. (1975). Postnatal growth of the dog heart. *J Anat*, 119(Pt 3), 461-469.
- Klein, G. (2013). *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology* (Fifth Edition ed.): Elsevier 5th Edition.
- Kosturakis, D., Goldberg, S. J., Allen, H. D., & Loeber, C. (1984). Doppler echocardiographic prediction of pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease. *Am J Cardiol*, 53(8), 1110-1115.
- Kourembanas, S., Morita, T., Christou, H., Liu, Y., Koike, H., Brodsky, D., . . . Mitsial, S. A. (1998). Hypoxic responses of vascular cells. *Chest*, 114(1 Suppl), 25S-28S.
- LaRue, M. J., & Murtaugh, R. J. (1990). Pulmonary thromboembolism in dogs: 47 cases (1986-1987). *J Am Vet Med Assoc*, 197(10), 1368-1372.
- Lee, B. H., Dukes-McEwan, J., French, A. T., & Corcoran, B. M. (2002). Evaluation of a novel doppler index of combined systolic and diastolic myocardial performance in Newfoundland dogs with familial prevalence of dilated cardiomyopathy. *Vet Radiol Ultrasound*, 43(2), 154-165.
- Lee, S. L., Wang, W. W., Lanzillo, J. J., & Fanburg, B. L. (1994). Serotonin produces both hyperplasia and hypertrophy of bovine pulmonary artery smooth muscle cells in culture. *Am J Physiol*, 266(1 Pt 1), L46-52.

- Lopes, A. (2005). *Diagnóstico, Avaliação e Terapêutica da Hipertensão Pulmonar - Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia*.
- Maddison, J., Page, S., & David, C. (2008). *Small Animal Clinical Pharmacology*: Saunders Ltd.; 2 edition.
- Mahmud, E., Raisinghani, A., Hassankhani, A., Sadeghi, H. M., Strachan, G. M., Auger, W., . . . Blanchard, D. G. (2002). Correlation of left ventricular diastolic filling characteristics with right ventricular overload and pulmonary artery pressure in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, *40*(2), 318-324.
- Marcos, E., Adnot, S., Pham, M. H., Nosjean, A., Raffestin, B., Hamon, M., & Eddahibi, S. (2003). Serotonin transporter inhibitors protect against hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, *168*(4), 487-493. doi: 10.1164/rccm.200210-1212OC
- Martin, M. (2007). *Small Animal ECGs- An introductory guide (2nd Edition)*: Blackwell Publishnig.
- Martins, P. C. C. (2010). *Modelo de hipertensão pulmonar com monocrotalina : estudo ecocardiográfico e anatomopatológico*. Faculdade de medicina de coimbra.
- Maruno, K., Absood, A., & Said, S. I. (1995). VIP inhibits basal and histamine-stimulated proliferation of human airway smooth muscle cells. *Am J Physiol*, *268*(6 Pt 1), L1047-1051.
- McLaughlin, V. V., Archer, S. L., Badesch, D. B., Barst, R. J., Farber, H. W., Lindner, J. R., . . . Accf/Aha. (2009). ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*, *119*(16), 2250-2294. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230
- McMurtry, I. F. (1985). BAY K 8644 potentiates and A23187 inhibits hypoxic vasoconstriction in rat lungs. *Am J Physiol*, *249*(4 Pt 2), H741-746.
- McQuillan, B. M., Picard, M. H., Leavitt, M., & Weyman, A. E. (2001). Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*, *104*(23), 2797-2802.
- Miller, M. S., Tilley, L. P., & Calvert, C. A. (1986). Electrocardiographic correlations in pulmonary heart disease. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*, *1*(4), 331-337.
- Nauser, T. D., & Stites, S. W. (2003). Pulmonary hypertension: new perspectives. *Congest Heart Fail*, *9*(3), 155-162.
- Nicholls, M. G., Lainchbury, J. G., Lewis, L. K., McGregor, D. O., Richards, A. M., Troughton, R. W., & Yandle, T. G. (2001). Bioactivity of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide in man. *Peptides*, *22*(11), 1745-1752.
- Nishikimi, T., Nagata, S., Sasaki, T., Tomimoto, S., Matsuoka, H., Takishita, S., . . . Kangawa, K. (1997). Plasma concentrations of adrenomedullin correlate with the extent of pulmonary hypertension in patients with mitral stenosis. *Heart*, *78*(4), 390-395.

- Oudiz, R. J. (2007). Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med*, 28(1), 233-241, x. doi: 10.1016/j.ccm.2006.12.001
- Paradies, P., Spagnolo, P. P., Amato, M. E., Pulpito, D., & Sasanelli, M. (2014). Doppler echocardiographic evidence of pulmonary hypertension in dogs: a retrospective clinical investigation. *Vet Res Commun*, 38(1), 63-71. doi: 10.1007/s11259-013-9588-4
- Parker, H. G., & Kilroy-Glynn, P. (2012). Myxomatous mitral valve disease in dogs: does size matter? *J Vet Cardiol*, 14(1), 19-29. doi: 10.1016/j.jvc.2012.01.006
- Perry, L. A., Dillon, A. R., & Bowers, T. L. (1991). Pulmonary hypertension. *Compend Cont Educ Pract, Vet* 13: 226-233.)
- Petkov, V., Mosgoeller, W., Ziesche, R., Raderer, M., Stiebellehner, L., Vonbank, K., . . . Block, L. H. (2003). Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest*, 111(9), 1339-1346. doi: 10.1172/JCI17500
- Pyle, R. L., Abbott, J., & MacLean, H. (2004). Severe pulmonary hypertension and cardiovascular sequelae in dogs. *Veterinary Medicine*, 99(6), 530-+.
- Ray, L., Mathieu, M., Jaspers, P., Hadad, I., Mahmoudabady, M., Pensis, A., . . . McEntee, K. (2008). Early increase in pulmonary vascular reactivity with overexpression of endothelin-1 and vascular endothelial growth factor in canine experimental heart failure. *Exp Physiol*, 93(3), 434-442. doi: 10.1113/expphysiol.2007.040469
- Rich, J. D., Shah, S. J., Swamy, R. S., Kamp, A., & Rich, S. (2011). Inaccuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in patients with pulmonary hypertension: implications for clinical practice. *Chest*, 139(5), 988-993. doi: 10.1378/chest.10-1269
- Roldan-Alzate, A., Frydrychowicz, A., Johnson, K. M., Kellihan, H., Chesler, N. C., Wieben, O., & Francois, C. J. (2014). Non-invasive assessment of cardiac function and pulmonary vascular resistance in an canine model of acute thromboembolic pulmonary hypertension using 4D flow cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 16, 23. doi: 10.1186/1532-429X-16-23
- Rudski, L. G., Lai, W. W., Afilalo, J., Hua, L., Handschumacher, M. D., Chandrasekaran, K., . . . Schiller, N. B. (2010). Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 23(7), 685-713; quiz 786-688. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010
- Ryan, T., Petrovic, O., Dillon, J. C., Feigenbaum, H., Conley, M. J., & Armstrong, W. F. (1985). An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload. *J Am Coll Cardiol*, 5(4), 918-927.
- Sakai, T., Ishizaki, T., Nakai, T., Miyabo, S., Matsukawa, S., Hayakawa, M., & Ozawa, T. (1996). Role of nitric oxide and superoxide anion in leukotoxin-, 9,10-epoxy-12-octadecenoate-induced mitochondrial dysfunction. *Free Radic Biol Med*, 20(4), 607-612.

- Sasao, H., Noda, R., Hasegawa, T., Endo, A., Oimatsu, H., & Takada, T. (2004). Prognostic value of the Tei index combining systolic and diastolic myocardial performance in patients with acute myocardial infarction treated by successful primary angioplasty. *Heart Vessels*, *19*(2), 68-74. doi: 10.1007/s00380-003-0735-7
- Schober, K. E., & Baade, H. (2006). Doppler echocardiographic prediction of pulmonary hypertension in West Highland white terriers with chronic pulmonary disease. *J Vet Intern Med*, *20*(4), 912-920.
- Schulman, D. S., & Matthay, R. A. (1992). The right ventricle in pulmonary disease. *Cardiol Clin*, *10*(1), 111-135.
- Selimovic, N., Rundqvist, B., Bergh, C. H., Andersson, B., Petersson, S., Johansson, L., & Bech-Hanssen, O. (2007). Assessment of pulmonary vascular resistance by Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*, *26*(9), 927-934. doi: 10.1016/j.healun.2007.06.008
- Sellers, M. M., & Stallone, J. N. (2008). Sympathy for the devil: the role of thromboxane in the regulation of vascular tone and blood pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, *294*(5), H1978-1986. doi: 10.1152/ajpheart.01318.2007
- Serres, F., Chetboul, V., Gouni, V., Tissier, R., Sampedrano, C. C., & Pouchelon, J. L. (2007). Diagnostic value of echo-Doppler and tissue Doppler Imaging in dogs with pulmonary arterial hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *21*(6), 1280-1289. doi: Doi 10.1892/07-064.1
- Serres, F., Chetboul, V., Sampedrano, C. C., Gouni, V., & Pouchelon, J. L. (2007). Secondary pulmonary arterial hypertension. *Point Veterinaire*, *38*(278), 77-77.
- Serres, F., Nicolle, A. P., Tissier, R., Gouni, V., Pouchelon, J. L., & Chetboul, V. (2006). Efficacy of oral tadalafil, a new long-acting phosphodiesterase-5 inhibitor, for the short-term treatment of pulmonary arterial hypertension in a dog. *Journal of Veterinary Medicine Series a-Physiology Pathology Clinical Medicine*, *53*(3), 129-133. doi: DOI 10.1111/j.1439-0442.2006.00800.x
- Serres, F. J., Chetboul, V., Tissier, R., Sampedrano, C. C., Gouni, V., Nicolle, A. P., & Pouchelon, J. L. (2006). Doppler echocardiography-derived evidence of pulmonary arterial hypertension in dogs with degenerative mitral valve disease: 86 cases (2001-2005). *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association*, *229*(11), 1772-1778. doi: DOI 10.2460/javma.229.11.1772
- Soderman, C., Eriksson, L. S., Juhlin-Dannfelt, A., Lundberg, J. M., Broman, L., & Holmgren, A. (1993). Effect of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) on pulmonary ventilation-perfusion relationships and central haemodynamics in healthy subjects. *Clin Physiol*, *13*(6), 677-685.
- Tei, C. (1995). New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol*, *26*(2), 135-136.
- Tei, C., Dujardin, K. S., Hodge, D. O., Bailey, K. R., McGoon, M. D., Tajik, A. J., & Seward, S. B. (1996). Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*, *9*(6), 838-847.

- Tei, C., Dujardin, K. S., Hodge, D. O., Kyle, R. A., Tajik, A. J., & Seward, J. B. (1996). Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*, 28(3), 658-664.
- Teshima, K., Asano, K., Iwanaga, K., Koie, H., Uechi, M., Kato, Y., . . . Tanaka, S. (2006). Evaluation of right ventricular Tei index (index of myocardial performance) in healthy dogs and dogs with tricuspid regurgitation. *J Vet Med Sci*, 68(12), 1307-1313.
- Tessier-Vetzel, D., Tissier, R., Chetboul, V., Carlos, C., Nicolle, A., Benbaron, D., . . . Pouchelon, J. L. (2006). Diagnostic and prognostic value of endothelin-1 plasma concentrations in dogs with heart and respiratory disorders. *Vet Rec*, 158(23), 783-788.
- Tuder, R. M., Cool, C. D., Geraci, M. W., Wang, J., Abman, S. H., Wright, L., . . . Voelkel, N. F. (1999). Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 159(6), 1925-1932. doi: 10.1164/ajrccm.159.6.9804054
- Uehara, Y. (1993). An attempt to estimate the pulmonary artery pressure in dogs by means of pulsed Doppler echocardiography. *J Vet Med Sci*, 55(2), 307-312.
- Vonk, M. C., Sander, M. H., van den Hoogen, F. H., van Riel, P. L., Verheugt, F. W., & van Dijk, A. P. (2007). Right ventricle Tei-index: a tool to increase the accuracy of non-invasive detection of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Eur J Echocardiogr*, 8(5), 317-321. doi: 10.1016/j.euje.2006.06.002
- Ware, W. (2011). *Cardiovascular disease in small animal medicine* (M. P. L. n. Edition Ed.).
- Weitzenblum, E., Kessler, R., Oswald, M., & Fraisse, P. (1994). Medical treatment of pulmonary hypertension in chronic lung disease. *Eur Respir J*, 7(1), 148-152.
- Wu, D. K., Hsiao, S. H., Lin, S. K., Lee, C. Y., Yang, S. H., Chang, S. M., & Chiou, K. R. (2008). Main pulmonary arterial distensibility: different presentation between chronic pulmonary hypertension and acute pulmonary embolism. *Circ J*, 72(9), 1454-1459.
- Yamamoto, T., Wada, A., Tsutamoto, T., Ohnishi, M., & Horie, M. (2004). Long-term treatment with a phosphodiesterase type 5 inhibitor improves pulmonary hypertension secondary to heart failure through enhancing the natriuretic peptides-cGMP pathway. *J Cardiovasc Pharmacol*, 44(5), 596-600.
- Yock, P. G., & Popp, R. L. (1984). Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*, 70(4), 657-662.
- Yuill, C. D., & O'Grady, M. R. (1991). Doppler-derived velocity of blood flow across the cardiac valves in the normal dog. *Can J Vet Res*, 55(2), 185-192.



## **Anexo I - Descrição das Atividades de Estágio**

### **1. CardioVet e Hospital Veterinário do Atlântico**

O estágio curricular de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária iniciou-se no dia 1 de Outubro de 2013 no Hospital Veterinário do Atlântico, em Mafra, sob a orientação do Dr. Rui Máximo. Aqui tive o primeiro contacto com diversas áreas de Medicina Veterinária tais como dermatologia, ortopedia, cirurgia, neurologia, fisioterapia, acupuntura, nutrição, reprodução, internamento e urgências mas sobretudo a cardiologia. O acompanhamento diário de consultas de referência em cardiologia com o Dr. Rui Máximo possibilitou aprofundar conhecimentos nesta área. Este estágio teve a duração de 5 meses com um horário das 10h as 22h na maioria dos dias.

### **2. Hospital Veterinário do Restelo**

O segundo período de estágio curricular sucedeu no Hospital Veterinário do Restelo, no Restelo, e teve a duração de 2 meses e foi orientado pelo Dr. Diogo Magno. Durante o estágio foi possível passar pelas diferentes áreas presentes no hospital acompanhando sempre por um médico diferente todas as semanas para o efeito.

### **3. Clínica do Animal**

A última parte do estágio teve lugar na Clínica do Animal na Bobadela sob a orientação da Dr.<sup>a</sup> Anabela Torres. Neste período de 2 meses foi possível ter contacto sobre a realidade de uma clínica Veterinária e o que a diferencia da prática hospitalar.

## Anexo II - Equação Poiseuille

Nos finais dos anos de 1800, J.L.M. Poiseuille demonstrou o efeito dominante do raio sobre a resistência de um tubo através da equação  $(8 \eta LQ)/\pi r^2$ , onde L é o comprimento do tubo, r o raio e  $\eta$  a viscosidade do fluido que se escoia através do tubo. Portanto, a duplicação do raio de um tubo, diminui a sua resistência por um fator de 16. A resistência também é influenciada pelo comprimento do tubo e pela viscosidade. A resistência ao fluxo de sangue é maior nas arteríolas do que em qualquer outra parte do sistema circulatório. Isto pode parecer paradoxal, uma vez que os capilares são os vasos de menor raio e tendo em conta que a lei de Poiseuille enfatiza a importância do raio na resistência. A verdade é que se compararmos um capilar com uma arteríola, o capilar tem um raio menor e por conseguinte uma maior resistência, no entanto, uma vez que por cada arteríola existe uma vasta rede de capilares e somente por isso, é que a resistência dos capilares é menor que a das arteríolas.

As arteríolas não são só o local de maior resistência mas também de resistência mais ajustáveis. Variação da resistência arteriolar é o principal fator que determina a quantidade de sangue que flui através de cada órgão do corpo. Um aumento da resistência arteriolar diminui o fluxo sanguíneo através desse órgão e vice-versa.

Uma vez que o comprimento das arteríolas não é modificado, pelo menos a curto prazo, a variação da resistência acontece à custa da alteração do seu raio. A parede das arteríolas é relativamente espessa e musculada sendo que a contração deste músculo liso diminui o raio das arteríolas, provoca vasoconstrição e aumenta substancialmente a resistência ao sangue. Por outro lado, se em vez de contrair relaxar, aumenta o raio das arteríolas, provoca vasodilatação e reduz substancialmente a resistência ao fluxo sanguíneo

### Anexo III- Doenças associados a tromboembolismo pulmonar

Tabela 17- Doenças associadas a tromboembolismo pulmonar

<b>Dirofilariose</b>	Cardiomiopatia
<b>Neoplasia</b>	Nefropatias com perda de proteínas
<b>Anemia hemolítica imuno-mediada</b>	Síndrome nefrótico
<b>Síndrome da resposta inflamatória sistêmica</b>	Coagulopatia intravascular disseminada
<b>Hiperadrenocorticismo</b>	Vasculite
<b>Diabetes mellitus</b>	Policitémia
<b>Sepsis</b>	

## Anexo IV - Raças predispostas a desenvolver doença degenerativa da válvula mitral

Tabela 18- Raças predispostas a desenvolver doença degenerativa da válvula mitral

RAÇA	Kg
BEAGLE	12
BICHON BOLONHÊS	5
BICHON FRISÉ	6
BOSTON TERRIER	9
BULL TERRIER	11 (miniatura) 27 (padrão)
CAIRN TERRIER	6
CANICHE	4
CANICHE MÉDIO	26
CANICHE MINIATURA	7
CAVALIER KING CHARLES SPANIEL	7
CHIHUAHUA	2
COCKER SPANIEL AMERICANO	12
DACHSUND	5 (miniatura) 11 (padrão)
DOGUE ALEMÃO	66
FOX TERRIER	8
MALTÊS	2
PAPILLON	4
PASTOR ALEMÃO	37
PEQUINÊS	4
PINSHER MINIATURA	5
PUG	7
SCHNAUZER MINIATURA	6
SHIH TZU	6
WELSH TERRIER	9
WEST HIGHLAND WHITE TERRIER	8
WHIPPET	10
YORKSHIRE TERRIER	3

## Anexo V - Distribuição gráfica das variáveis ecocardiográfica em pacientes com e sem hipertensão pulmonar

Gráfico 4 - Box-plot do TA/TE em pacientes com e sem Hipertensão Pulmonar

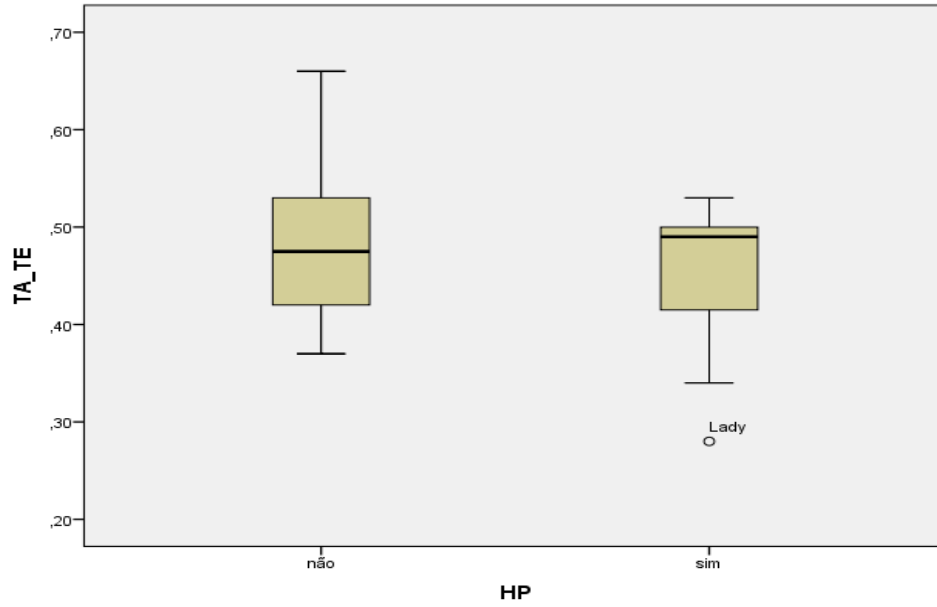


Gráfico 5 - Box-plot do TA em pacientes com e sem Hipertensão Pulmonar

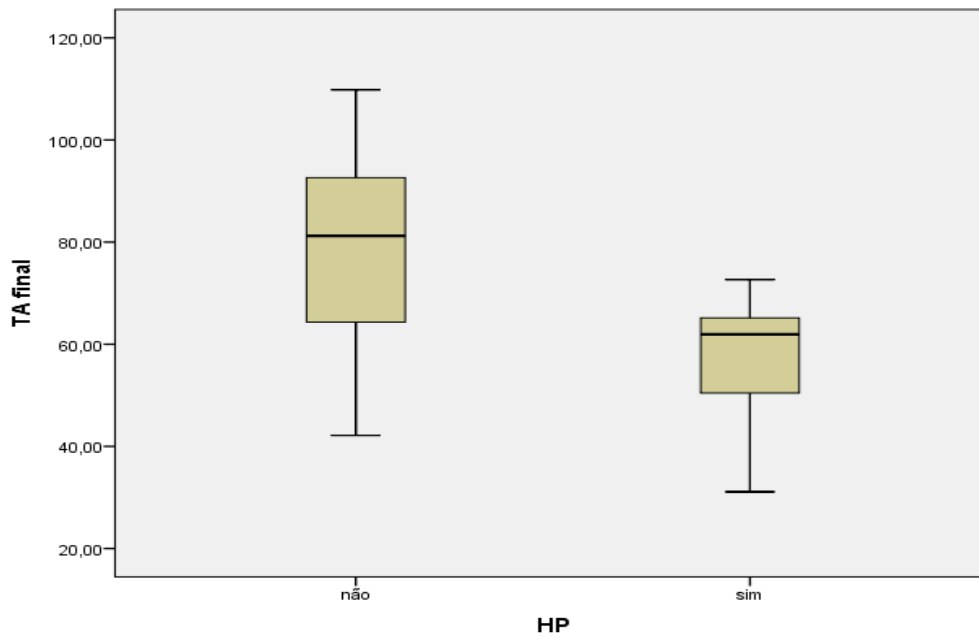
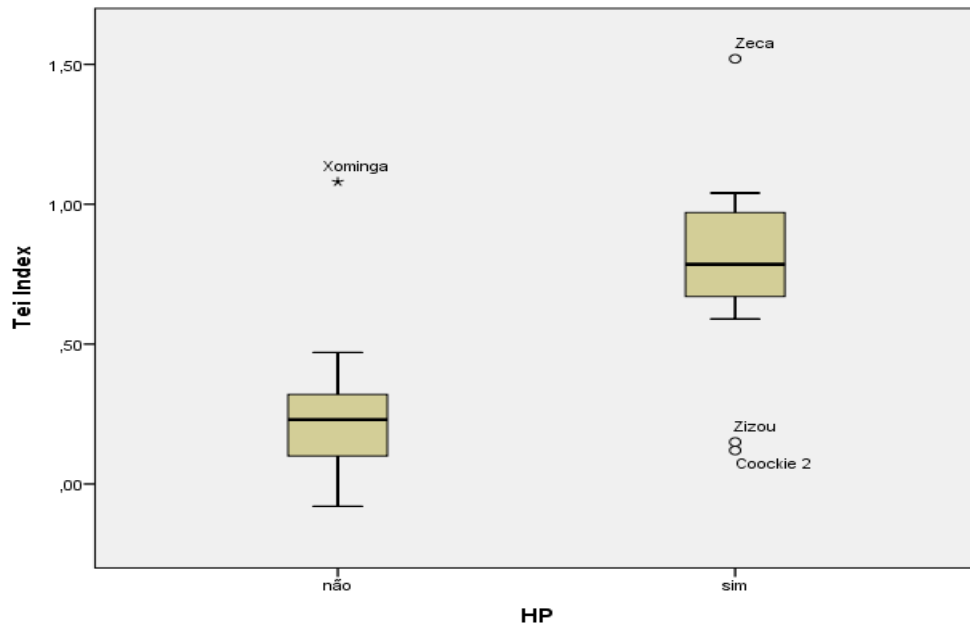


Gráfico 6 - Box-plot do Tei index em pacientes com e sem Hipertensão Pulmonar



Anexo VI - Correlação entre o Tei “índex”, o TA/TE e o TA e a PAPs

Gráfico 7 - Correlação entre o Tei índice e a PAPs

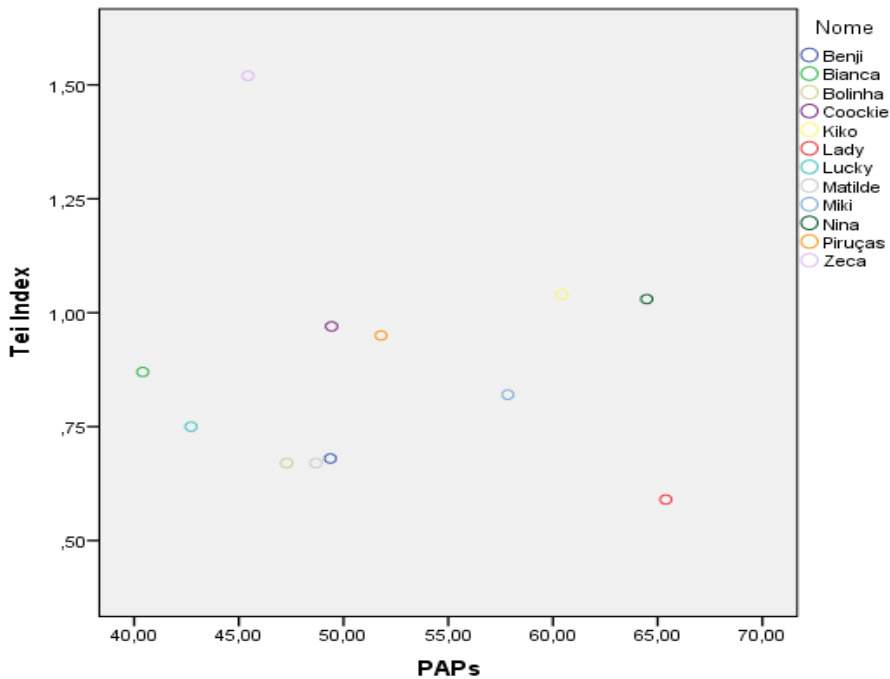


Gráfico 8 - Correlação entre o TA/TE e a PAPs

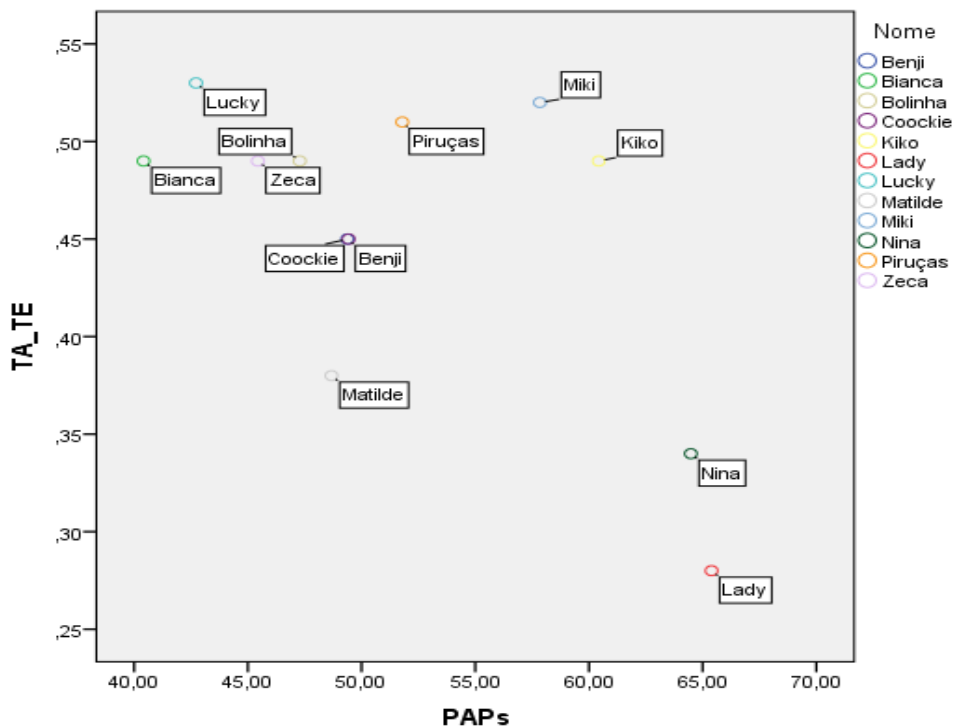
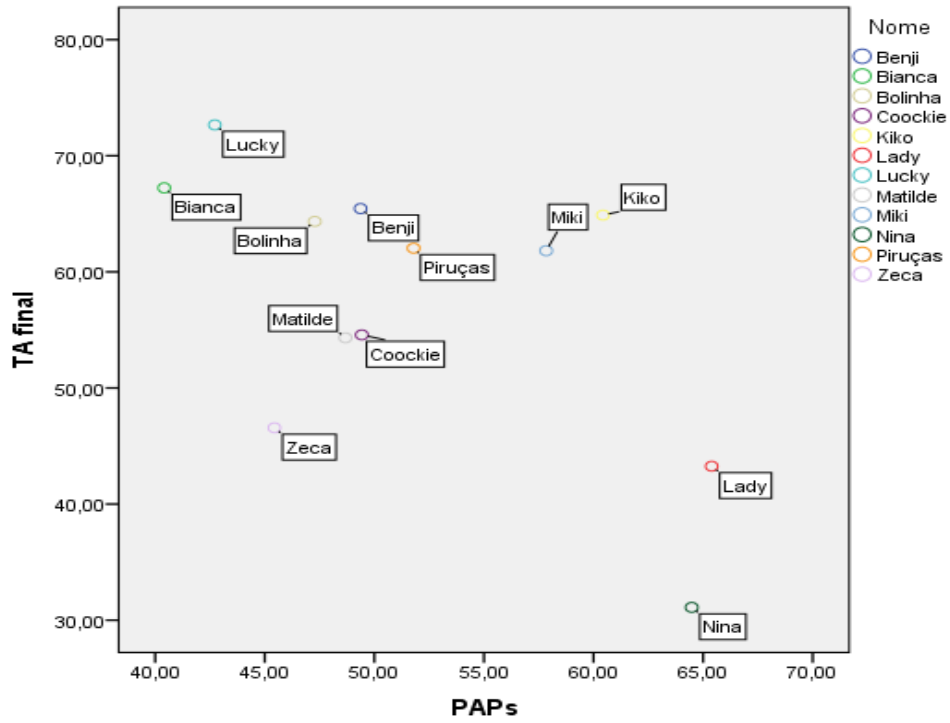


Gráfico 9 - Correlação entre o TA e o PAPs



## Anexo VII - Correlação entre o Tei “índex”, o TA/TE e o TA e a Idade

Gráfico 10 - Correlação entre o Tempo de Aceleração e a Idade

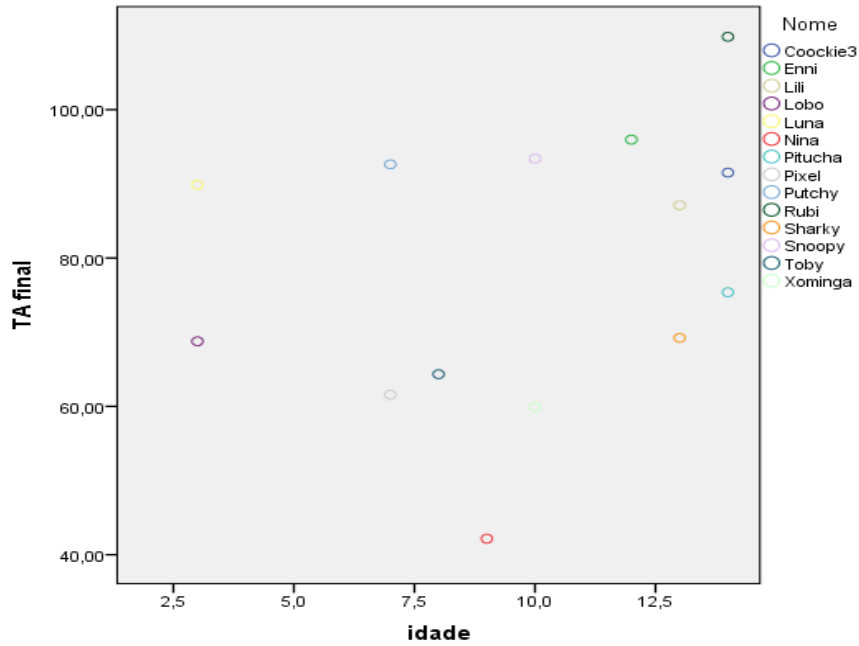


Gráfico 11 - Correlação entre o TA/TE e a Idade

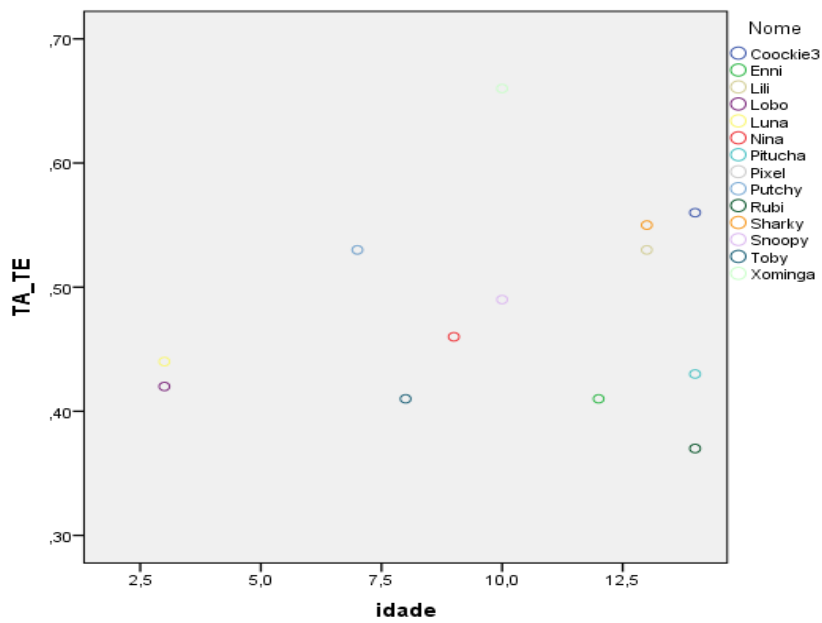
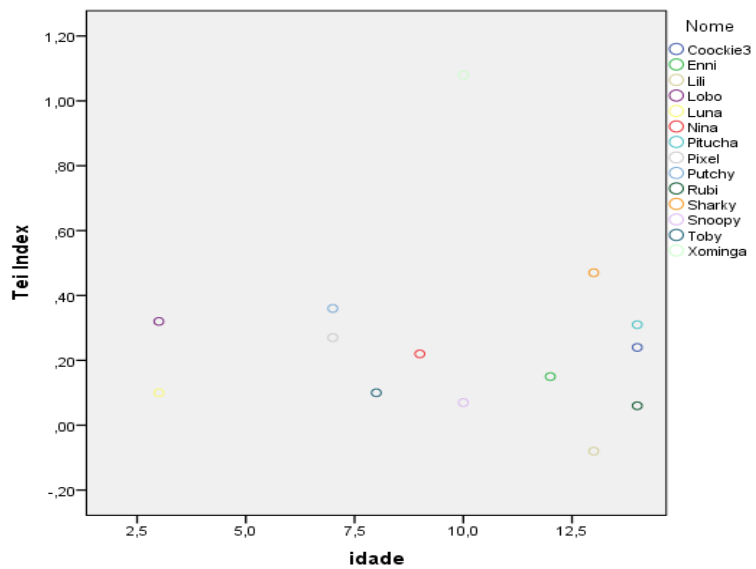


Gráfico 10 - Correlação entre o Tei index e a idade



## Anexo VIII - Tabelas de aplicação de cada “cut-off” a cada grupo de trabalho

Os resultados positivos no grupo de teste e negativos no grupo de controlo estão evidenciados com um \*. Os cães com menos de 8 anos do grupo de controlo (subgrupo de controlo) são apresentados com um #.

Usando os dados de Schober & Baade (2006): “cut-off” de 0,31 para o TA/TE e 58 (m/s) para o TA, temos as tabelas seguintes com os resultados do presente estudo:

**Tabela 19** - Animais do grupo de teste diagnosticados utilizando o “cut-off” Schober

& Baade (2006)

NOME	TA/TE	TA FINAL
BENJI	0,45	65,45
BIANCA	0,49	67,23
BOLINHA	0,49	64,34
COOCKIE	0,45	54,57*
COOCKIE 2	0,25*	43,26*
KIKO	0,49	64,89
LADY	0,28*	43,26*
LUCKY	0,53	72,66
MATILDE	0,38	54,32*
MIKI	0,52	61,82
NINA	0,34	31,10*
PIRUÇAS	0,51	62,04
ZECA	0,49	46,57*
ZIZOU	0,19*	28,29*

Legenda: TA - Tempo de aceleração; TE - Tempo de ejeção; \*-animais diagnosticados positivamente

**Tabela 20** - Animais do grupo de controlo utilizando o “cut-off” Schober & Baade

(2006)

NOME	TA/TE	TA FINAL
COOCKIE3	0,56	91,51
ENNI	0,48	95,96
LILI	0,53	87,11
LOBO#	0,42	68,77
LUNA#	0,44	89,85
NINA	0,20*	42,16*
PITUCHA	0,46	75,37
PIXEL#	0,43	61,56
PUTCHY#	0,53	92,62
RUBI	0,56	109,82
SHARKY	0,46	69,24
SNOOPY	0,49	93,40
TOBY#	0,41	64,34
XOMINGA	0,66	59,90

Legenda: TA- Tempo de aceleração; TE - Tempo de ejeção; # - animais pertencentes ao subgrupo de controlo; \*-animais diagnosticados positivamente

Usando os dados de Serres *et al.* (2007) (“cut-off” de 0,44 para o TA/TE de 80 (m/s) para o TA e de 0,25 para o Tei “índex”), temos as tabelas seguintes com os resultados do presente estudo:

**Tabela 21-** Animais do grupo de teste diagnosticados utilizando o “cut-off” Serres *et al.* (2007)

NOME	TA_TE	TA FINAL	TEI “ÍNDEX”
BENJI	0,45	65,45*	0,68*
BIANCA	0,49	67,23*	0,87*
BOLINHA	0,49	64,34*	0,67*
COOCKIE	0,45	54,57*	0,97*
COOCKIE 2	0,25*	43,26*	0,12
KIKO	0,49*	64,89*	1,04*
LADY	0,28*	43,26*	0,59*
LUCKY	0,53	72,66*	0,75*
MATILDE	0,38*	54,32*	0,67*
MIKI	0,52	61,82*	0,82*
NINA	0,34*	31,10*	1,03*
PIRUÇAS	0,51	62,04*	0,95*
ZECA	0,49	46,57*	1,52*
ZIZOU	0,19*	28,29*	0,15

Legenda: TA- Tempo de aceleração; TE- Tempo de ejeção; \*-animais diagnosticados positivamente

**Tabela 22-** Animais do grupo de controlo utilizando o “cut-off” obtido por Serres *et al.* (2007)

NOME	TA/TE	TA FINAL	TEI “ÍNDEX”
COOCKIE3	0,56	91,51	0,24
ENNI	0,48	95,96	0,15
LILI	0,53	87,11	-0,09
LOBO#	0,42*	68,77*	0,32*
LUNA#	0,44	89,85	0,10
NINA	0,20*	42,16*	0,10
PITUCHA	0,46	75,37*	0,22
PIXEL#	0,43*	61,56*	0,31*
PUTCHY#	0,53	92,62	0,27*
RUBI	0,56	109,82	0,36*
SHARKY	0,46	69,24*	0,44*
SNOOPY	0,49	93,40	0,07
TOBY#	0,41*	64,34*	0,06
XOMINGA	0,66	59,90*	1,08*

Legenda: TA- Tempo de aceleração; TE- Tempo de ejeção; #- animais pertencentes ao subgrupo de controlo; \*-animais diagnosticados positivamente

Usando os valores de “cut-off” calculados a partir do subgrupo de controlo (0,41 para o TA/TE, de 68,77 m/s para o TA e de 0,36 para o Tei “índex”) obteve-se as seguintes tabelas com os resultados do presente estudo:

**Tabela 23-** Animais do grupo de teste diagnosticados utilizando o “cut-off” calculados a partir do subgrupo de controlo

NOME	TA/TE	TA FINAL	TEI “ÍNDEX”
BENJI	0,45	65,45	0,68*
BIANCA	0,49	67,23	0,87*
BOLINHA	0,49	64,34	0,67*
COOCKIE	0,45	54,57*	0,97*
COOCKIE 2	0,25*	43,26*	0,12
KIKO	0,49	64,89	1,04*
LADY	0,28*	43,26*	0,59*
LUCKY	0,53	72,66	0,75*
MATILDE	0,38	54,32*	0,67*
MIKI	0,52	61,82	0,82*
NINA	0,34	31,10*	1,03*
PIRUÇAS	0,51	62,04	0,95*
ZECA	0,49	46,57*	1,52*
ZIZOU	0,19*	28,29*	0,15

Legenda: TA- Tempo de aceleração; TE- Tempo de ejeção; \*-animais diagnosticados positivamente

**Tabela 24-** Animais do grupo de controlo utilizando o “cut-off” calculados a partir do subgrupo de controlo

NOME	TA/TE	TA FINAL	TEI “ÍNDEX”
COOCKIE3	0,56	91,51	0,24
ENNI	0,48	95,96	0,15
LILI	0,53	87,11	-0,09
LOBO#	0,42	68,77	0,32
LUNA#	0,44	89,85	0,10
NINA	0,20*	42,16*	0,10
PITUCHA	0,46	75,37	0,22
PIXEL#	0,43*	61,56*	0,31
PUTCHY#	0,53	92,62	0,27
RUBI	0,56	109,82	0,36
SHARKY	0,46	69,24	0,44*
SNOOPY	0,49	93,40	0,07
TOBY#	0,41	64,34*	0,06
XOMINGA	0,66	59,90*	1,08*

Legenda: TA- Tempo de aceleração; TE- Tempo de ejeção; #- animais pertencentes ao subgrupo de controlo; \*-animais diagnosticados positivamente

Usando os dados de “cut-off” mais utilizados e aceites em Medicina Veterinária: Schober & Baade (2006) (“cut-off” de 0,31 para o TA/TE e 58 m/s para o TA) e Serres *et al.* (2007) (“cut-off” de 0,25 para o Tei “índex”), (Kellihan & Stepien, 2012) se o Tei “índex” for positivo tem HP, se negativo mas TA/TE e TA simultaneamente positivo também apresenta HP

**Tabela 25-** Animais do grupo de teste diagnosticados utilizando o “cut-off” mais utilizados e aceites em Medicina Veterinária (Kellihan & Stepien, 2012)

NOME	TA/TE	TA FINAL	TEI “ÍNDEx”
<b>BENJI*</b>	0,45	65,45*	0,68*
<b>BIANCA*</b>	0,49	67,23*	0,87*
<b>BOLINHA*</b>	0,49	64,34*	0,67*
<b>COOCKIE*</b>	0,45	54,57*	0,97*
<b>COOCKIE 2*</b>	0,25	43,26*	0,12
<b>KIKO *</b>	0,49	64,89*	1,04*
<b>LADY*</b>	0,28	43,26*	0,59*
<b>LUCKY*</b>	0,53	72,66	0,75*
<b>MATILDE*</b>	0,38	54,32*	0,67*
<b>MIKI*</b>	0,52	61,82*	0,82*
<b>NINA*</b>	0,34	31,10*	1,03*
<b>PIRUÇAS*</b>	0,51	62,04*	0,95*
<b>ZECA*</b>	0,49	46,57*	1,52*
<b>ZIZOU*</b>	0,19*	28,29*	0,15

Legenda: TA- Tempo de aceleração; TE- Tempo de ejeção; \*-animais diagnosticados positivamente

**Tabela 26-** Animais do grupo de controlo utilizando o “cut-off” mais utilizados e aceites em Medicina Veterinária (Kellihan & Stepien, 2012)

NOME	TA/TE	TA FINAL	TEI “ÍNDEx”
<b>COOCKIE3</b>	0,56	91,51	0,24
<b>ENNI</b>	0,48	95,96	0,15
<b>LILI</b>	0,53	87,11	-0,09
<b>LOBO#*</b>	0,42	68,77	0,32*
<b>LUNA#</b>	0,44	89,85	0,10
<b>NINA*</b>	0,20*	42,16*	0,10
<b>PITUCHA</b>	0,46	75,37	0,22
<b>PIXEL#*</b>	0,43	61,56	0,31*
<b>PUTCHY#*</b>	0,53	92,62	0,27*
<b>RUBI*</b>	0,56	109,82	0,36*
<b>SHARKY*</b>	0,46	69,24	0,44*
<b>SNOOPY</b>	0,49	93,40	0,07
<b>TOBY#</b>	0,41	64,34	0,06
<b>XOMINGA*</b>	0,66	59,90	1,08*

Legenda: TA- Tempo de aceleração; TE- Tempo de ejeção; #- animais pertencentes ao subgrupo de controlo; \*-animais diagnosticados positivamente

Usando os dados de “cut-off” calculado a partir do subgrupo de controlo (0,41 para o TA:TE, de 68,77 m/s para o TA e de 0,36 para o Tei “índex”) se o Tei “índex” for positivo tem HP, se negativo mas TA/TE e TA simultaneamente positivo também apresenta HP.

**Tabela 27-** Animais do grupo de teste diagnosticados utilizando o “cut-off” calculados a partir do subgrupo de controlo

NOME	TA/TE	TA FINAL	TEI “ÍNDEx”
BENJI*	0,45	65,45*	0,68*
BIANCA*	0,49	67,23*	0,87*
BOLINHA*	0,49	64,34*	0,67*
COOCKIE*	0,45	54,57*	0,97*
COOCKIE 2*	0,25*	43,26*	0,12
KIKO*	0,49	64,89*	1,04*
LADY*	0,28*	43,26*	0,59*
LUCKY*	0,53	72,66	0,75*
MATILDE*	0,38*	54,32*	0,67*
MIKI*	0,52	61,82*	0,82*
NINA*	0,34*	31,10*	1,03*
PIRUÇAS*	0,51	62,04*	0,95*
ZECA*	0,49	46,57*	1,52*
ZIZOU*	0,19*	28,29*	0,15

Legenda: TA- Tempo de aceleração; TE- Tempo de ejeção; \*-animais diagnosticados positivamente

**Tabela 28-** Animais do grupo de controlo utilizando o “cut-off” calculado a partir do subgrupo de controlo

NOME	TA/TE	TA FINAL	TEI “ÍNDEx”
COOCKIE3	0,56	91,51	0,24
ENNI	0,48	95,96	0,15
LILI	0,53	87,11	-0,09
LOBO#	0,42	68,77	0,32
LUNA#	0,44	89,85	0,10
NINA*	0,20*	42,16*	0,10
PITUCHA	0,46	75,37	0,22
PIXEL#*	0,43*	61,56*	0,31
PUTCHY#	0,53	92,62	0,27
RUBI	0,56	109,82	0,36
SHARKY*	0,46	69,24	0,44*
SNOOPY	0,49	93,40	0,07
TOBY#	0,41	64,34*	0,06
XOMINGA*	0,66	59,90*	1,08*

Legenda: TA- Tempo de aceleração; TE- Tempo de ejeção; #- animais pertencentes ao subgrupo de controlo; \*-animais diagnosticados positivamente

**Anexo IX- Diversas medições realizadas nos animais constituintes deste trabalho**

**Tabela 29 - Animais constituintes da amostra e as medições realizadas**

Nome	Idade	Raça	HP	Tei Índex	TA (ms)	TA/TE	PAPs (mmHg)	AP/AO	Vel. Max.	Grupo
Benji	14	Caniche	Sim	0,68	65,45	0,45	49.37	0.97	0.73	Teste
Bianca	9	Indeterminado	Sim	0,87	67,23	0,49	40.41	0.92	0.7	Teste
Bolinha	14	Indeterminado	Sim	0,67	64,34	0,49	47.28	0.87	0.9	Teste
Cookie	16	Indeterminado	Sim	0,97	54,57	0,45	49.43	0.97	0.49	Teste
Coockie 2	10	Yorkshier Terrier	Sim	0,12	43,26	0,25	127.27	1.42	0.9	Teste
Coockie3	14	West Highland White Terrier	Não	0,24	91,51	0,56	-----	-----	-----	Controlo
Enni	12	Pincher	Não	0,15	95,96	0,41	-----	-----	-----	Controlo
Kiko	14	Yorkshier Terrier	Sim	1,04	64,89	0,49	60.43	1.16	0.75	Teste
Lady	17	Caniche	Sim	0,59	43,26	0,28	65.39	1.37	0.52	Teste
Lili	13	Indeterminado	Não	-0,08	87,11	0,53	-----	-----	-----	Controlo
Lobo	3	Podengo Português	Não	0,32	68,77	0,42	-----	-----	-----	Controlo/Sub.
Lucky	7	Indeterminado	Sim	0,75	72,66	0,53	42.72	1.33	0.47	Teste
Luna	3	Podengo Português	Não	0,1	89,85	0,44	-----	-----	-----	Controlo/Sub.
Matilde	9	ShiTzu	Sim	0,67	54,32	0,38	48.68	1.05	0.69	Teste
Miki	10	Indeterminado	Sim	0,82	61,82	0,52	57.84	1.15	0.67	Teste
Nina	10	Yorkshier Terrier	Sim	1,03	31,1	0,34	64.48	1.05	0.72	Teste
Nina	9	Caniche	Não	0,22	42,16	0,46	-----	-----	-----	Controlo
Piruças	13	Caniche	Sim	0,95	62,04	0,51	51.79	0.94	0.83	Teste
Pitucha	14	Indeterminado	Não	0,31	75,37	0,43	-----	-----	-----	Controlo
Pixel	7	Yorkshier Terrier	Não	0,27	61,56	0,53	-----	-----	-----	Controlo/Sub.
Putchy	7	Indeterminado	Não	0,36	92,62	0,53	-----	-----	-----	Controlo/Sub.
Rubi	14	Indeterminado	Não	0,06	109,82	0,37	-----	-----	-----	Controlo
Sharky	13	Yorkshier Terrier	Não	0,47	69,24	0,55	-----	-----	-----	Controlo
Snoopy	10	Pequinês	Não	0,07	93,4	0,49	-----	-----	-----	Controlo
Toby	8	Yorkshier Terrier	Não	0,1	64,34	0,41	-----	-----	-----	Controlo/Sub.
Xominga	10	Indeterminado	Não	1,08	59,9	0,66	-----	-----	-----	Controlo
Zeca	11	Indeterminado	Sim	1,52	46,57	0,49	45.44	1.25	0.52	Teste
Zizou	10	Yorkshier Terrier	Sim	0,15	28,29	0,19	115.67	1.42	1.45	Teste