



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

ASSOCIAÇÃO ENTRE A APRESENTAÇÃO FENOTÍPICA E OS INDICADORES DE
PROGNÓSTICO EM GATOS COM CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA

ANA MARGARIDA PAIVA LOURENÇO

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia

Espada Niza

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes

Vítor Villa de Brito

Dr. Rui Miguel de Oliveira Gomes Máximo

ORIENTADOR

Dr. Rui Miguel de Oliveira Gomes Máximo

COORIENTADOR

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

2016

LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

ASSOCIAÇÃO ENTRE A APRESENTAÇÃO FENOTÍPICA E OS INDICADORES DE
PROGNÓSTICO EM GATOS COM CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA

ANA MARGARIDA PAIVA LOURENÇO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia

Espada Niza

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes

Vítor Villa de Brito

Dr. Rui Miguel de Oliveira Gomes Máximo

ORIENTADOR

Dr. Rui Miguel de Oliveira Gomes Máximo

COORIENTADOR

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

2016

LISBOA

Agradecimentos

Quero agradecer, em primeiro lugar, ao Dr. Rui Máximo, por me ter aceite como sua orientanda, pelo constante estímulo, amizade e por todos os conhecimentos transmitidos durante o estágio. Obrigada por todo o apoio, disponibilidade e pelo empenho que depositou na execução da minha dissertação.

Ao Professor Sales Luís pela disponibilidade e ajuda prestada na realização da presente dissertação, assim como o legado de conhecimentos transmitidos ao longo de todo o curso.

Ao Dr. Nuno Gomes da Silva, diretor clínico do Hospital Veterinário do Atlântico, por me ter possibilitado estagiar no hospital, pela sua simpatia, disponibilidade e boa disposição.

A todos os médicos do HVA, entre eles, Dr. Rui Lemos Ferreira, Dra. Ana Santos, Dra. Ana Raposo, Dra. Margarida Monteiro e Dra. Sofia Domingues pelo apoio, pela exigência, pela amizade e por toda a aprendizagem proporcionada.

Quero também agradecer à equipa de enfermagem do HVA, Vanessa Coelho, Joana Castro, Irina Lopes e Sara Bastos pela amabilidade, bom humor e paciência.

Aos colegas estagiários por todos os conhecimentos transmitidos e pela amizade.

Ao professor Telmo Nunes pela disponibilidade e ajuda imprescindível na realização da análise estatística deste trabalho.

A toda equipa do Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort por me terem recebido durante os meus 3 meses de estágio, pelas amizades que ficaram, por todos os ensinamentos, bem como o apoio e confiança demonstrados.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional e constante incentivo. Obrigada por todo o amor, carinho e pelos valores que me transmitiram ao longo da vida.

À minha irmã, Sílvia, por ser a minha melhor amiga, por estares sempre presente, por saberes sempre as palavras certas e por me apoiares em todos os momentos.

Aos meus irmãos Elsa, Catarina, Rafael e Marcos por toda a vosso apoio, pelas gargalhadas, pelos conselhos e por me inspirarem com o vosso exemplo a querer ser melhor.

A todos os colegas e amigos que me acompanharam durante o percurso na FMV, especialmente à Aurora Fernandes, à Mafalda Castro e à Inês Ferrão, pela amizade e por todas as boas memórias.

Ao meu querido amigo, Tommy, por todo o carinho e companhia.

Resumo

Associação entre a apresentação fenotípica e os indicadores de prognóstico em gatos com cardiomiopatia hipertrófica.

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a doença cardíaca felina mais comum e mantém-se uma das principais causas de morbidade e mortalidade em gatos. O diagnóstico de CMH é geralmente baseado no exame ecocardiográfico com a detecção do aumento da espessura da parede ventricular no final da diástole.

Diferentes estudos retrospectivos identificaram o valor de várias variáveis clínicas e ecocardiográficas como indicadores de prognóstico em gatos com CMH. Neste estudo retrospectivo pretendeu-se caracterizar a heterogeneidade morfológica da cardiomiopatia hipertrófica felina e determinar a influência da distribuição e extensão da hipertrofia na evolução clínica e no prognóstico destes pacientes.

Os dados de 48 gatos diagnosticados com CMH foram revistos com identificação do padrão de distribuição da hipertrofia. A hipertrofia foi difusa envolvendo porções extensas do septo interventricular (SIV) e da parede livre (fenótipo A) em 47,92% dos pacientes. Nos restantes pacientes a hipertrofia afetou porções extensas do SIV (fenótipo B) em 18,75% dos casos e da parede livre (fenótipo D) em 18,75% dos casos ou segmentos isolados como a base do SIV (fenótipo C) em 12,50% dos casos e os músculos papilares (fenótipo E) em 2,08%.

As características ecocardiográficas e os dados clínicos foram determinados para cada fenótipo de modo a avaliar a associação entre a distribuição da hipertrofia e a sua implicação clínica. A maioria dos pacientes com o fenótipo A (60,9%) e com o fenótipo D (66,7%) apresentaram-se sintomáticos na avaliação inicial, tendo a ocorrência de ICC e TEA sido mais frequente associada a estes fenótipos. Aos fenótipos A e D também foi associado uma dimensão do AE superior, uma fração de ejeção do AE (LA-EF%) inferior e a detecção de ecocontraste espontâneo, padrão de enchimento diastólico restritivo e hipertrofia grave do ventrículo esquerdo mais frequente. Por outro lado, os pacientes com hipertrofia limitada ao SIV (fenótipo B e C) apresentaram características associadas a tempos de sobrevivência mais longos, nomeadamente a presença de SAM e a detecção de sopro cardíaco.

Os fenótipos ecocardiográficos associados a hipertrofia difusa afetando o SIV e a parede livre do VE (fenótipo A) ou limitada à parede livre (fenótipo D) parecem estar associados a um pior prognóstico, sendo necessários mais estudos para avaliar a associação destes fenótipos a um menor tempo de sobrevivência.

Palavras-chave: Cardiomiopatia hipertrófica; Ecocardiografia; Fenótipo; Prognóstico; Gato.

Abstract

Association between phenotypical presentation and prognostic indicators in cats with hypertrophic cardiomyopathy

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common feline cardiac disease and it remains a major cause of morbidity and mortality in cats. The diagnosis is generally based on echocardiography with the detection of the increase in ventricular wall end-diastolic thickness. Different retrospective studies have identified the value of several clinical and echocardiographic variables as prognostic indicators in cats with HCM. This retrospective study is aimed to characterize the morphological heterogeneity of feline hypertrophic cardiomyopathy and to determine the influence of the distribution and the extent of hypertrophy in the clinical course and prognosis of patients with HCM.

The clinical records of 48 cats diagnosed with HCM were reviewed with identification of the hypertrophy distribution pattern. The hypertrophy was diffuse involving large portions of the interventricular septum (IVS) and the free wall (phenotype A) in 47,92% of the patients. In the remaining patients hypertrophy affected extensive portions of the IVS (phenotype B) in 18,75% of the patients and extensive portion of the free wall (phenotype D) in 18,75% of the patients or isolated segments like the anterior portion of the IVS (phenotype C) in 12,50% of the patients or the papillary muscles (phenotype E) in 2,08% of the patients.

Echocardiographic characteristics and clinical findings were determined for each phenotype to assess the association between the distribution of hypertrophy and its clinical implications. Most patients with phenotype A (60,9 %) and phenotype D (66,7%) were symptomatic at first presentation, and the prevalence of CHF and ATE were higher in these patients. Phenotypes A and D were also associated with a higher left atrium dimension, a lower left atrium ejection fraction (LA-EF%) and higher occurrence of spontaneous echocontrast, restrictive diastolic filling pattern and severe hypertrophy of the left ventricle. Moreover, patients with hypertrophy limited to IVS (phenotype B and C) showed characteristics associated with longer survival times, in particular the presence of SAM and detection of heart murmur.

Echocardiographic phenotypes associated with diffuse hypertrophy affecting the SIV and the free wall of the left ventricle (phenotype A) or limited to the free wall (phenotype D) appear to be associated with a worse prognosis, however, more studies are needed to evaluate the association of these phenotypes to a shorter survival time .

Keywords: Hypertrophic cardiomyopathy; Echocardiography; Phenotype; Prognosis; Cat.

Índice

Agradecimentos.....	i
Resumo.....	iii
Abstract.....	v
Índice de Figuras.....	x
Índice de Gráficos.....	xii
Índice de Tabelas.....	xiii
Lista de Abreviaturas e Siglas.....	xiv
Lista de Símbolos.....	xvii
1. Introdução.....	1
2. Cardiomiopatia Hipertrófica.....	2
2.1. Definição.....	2
2.2. Epidemiologia.....	2
2.3. Etiologia e Patogénese.....	3
2.4. Fisiopatologia.....	8
2.4.1. Disfunção Diastólica.....	8
2.4.2. Obstrução dinâmica do trato de saída do ventrículo esquerdo.....	10
2.4.3. Insuficiência Cardíaca Congestiva.....	13
2.4.4. Mecanismos compensatórios.....	13
2.4.5. Cardiomiopatia Hipertrófica em fase terminal.....	16
2.4.6. Tromboembolismo arterial.....	16
2.5. Patologia.....	17
2.6. Diagnóstico.....	19
2.6.1. História e sinais clínicos.....	19
2.6.2. Exame físico.....	20
2.6.3. Eletrocardiografia.....	21
2.6.4. Radiografia Torácica.....	23
2.6.5. Ecocardiografia transtorácica.....	25
2.6.5.1. Avaliação da Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo.....	26
2.6.5.2. Identificação do movimento sistólico anterior da válvula mitral.....	33
2.6.5.3. Avaliação do Átrio Esquerdo.....	37
2.6.5.4. Avaliação da função diastólica.....	41
2.6.5.4.1. Doppler pulsátil.....	41
2.6.5.4.2. Doppler tecidual.....	44
2.6.5.5. Avaliação da função sistólica.....	47
2.6.6. Ressonância Magnética.....	48
2.6.7. Métodos laboratoriais.....	50

2.6.7.1. Análises laboratoriais convencionais	50
2.6.7.2. Biomarcadores cardíacos	50
2.6.7.2.1. Péptidos Natriuréticos	51
2.6.7.2.2. Troponinas cardíacas.....	53
2.6.8. Testes genéticos.....	54
2.7. Diagnósticos Diferenciais	55
2.8. Tratamento.....	57
2.8.1. Abordagem terapêutica ao paciente assintomático	57
2.8.2. Tratamento da Insuficiência Cardíaca Congestiva	63
2.8.3. Prevenção e tratamento de tromboembolismo arterial	66
2.9. Prognóstico	69
3. Estudo retrospectivo: Associação entre a apresentação fenotípica e os indicadores de prognóstico em gatos com cardiomiopatia hipertrófica.....	71
3.1. Objetivos	71
3.2. Material e Métodos	71
3.2.1. Seleção dos pacientes	71
3.2.2. Ecocardiografia	72
3.2.3. Análise estatística	73
3.3. Resultados	74
3.3.1. Caracterização da amostra	74
3.3.2. Variáveis ecocardiográficas	74
3.3.3. Padrões fenotípicos de distribuição da hipertrofia	77
3.3.4. Associação entre variáveis clínicas e o padrão de distribuição da hipertrofia.....	78
3.3.4.1. Idade	78
3.3.4.2. Estado clínico	78
3.3.4.3. Frequência Cardíaca	79
3.3.4.4. Sopro cardíaco	79
3.3.5. Associação entre variáveis ecocardiográficas e o padrão de distribuição da hipertrofia.....	80
3.3.5.1. Espessamento do miocárdio superior a 9 mm	80
3.3.5.2. Fração de encurtamento ventricular	80
3.3.5.3. Rácio LA:Ao	81
3.3.5.4. Diâmetro absoluto do átrio esquerdo (LAD).....	82
3.3.5.5. Fração de encurtamento do átrio esquerdo (LA-FS%).....	82
3.3.5.6. Fração de ejeção do átrio esquerdo (LA-EF%).....	83
3.3.5.7. Presença de ecocontraste espontâneo.....	84
3.3.5.8. Presença de SAM.....	84
3.3.5.9. Padrão do fluxo transmitral.....	84

3.3.5.10. Rácio E:IVRT.....	85
3.4. Discussão.....	85
3.5. Limitações.....	93
4. Conclusão.....	94
Bibliografia.....	95
Anexo I - Breve descrição das atividades desenvolvidas durante o estágio.....	110
Anexo II - Distribuição das medições dos músculos papilares pelos três métodos.	112
Anexo III – Classificação da Insuficiência Cardíaca segundo o painel de especialistas do American College of Veterinary Internal Medicine.....	113

Índice de Figuras

Figura 1. Representação esquemática dos domínios estruturais e funcionais da proteína cMyBP-C	4
Figura 2. Representação esquemática do anel trimérico da proteína cMyBP-C formado pela sobreposição entre os domínios 7 e 10, 6 e 9, 5 e 8, respetivamente	4
Figura 3. Representação de várias anomalias da válvula mitral observadas em sístole (coluna superior) e em diástole (coluna inferior)	11
Figura 4. Ilustração do fluxo de ejeção em relação à válvula mitral.....	11
Figura 5. Cortes histológicos do ventrículo esquerdo num gato de raça Maine Coon com CMH grave.....	19
Figura 6. Radiografias torácicas em projecção lateral (A) e dorsoventral (B) de um gato com CMH grave e insuficiência cardíaca congestiva	24
Figura 7. Radiografias torácicas em projecção ventrodorsal (A) lateral (B) de um gato com cardiomiopatia hipertrófica	25
Figura 8. Vista paraesternal direita com imagem em eixo curto, no fim da diástole, de um gato com CMH.....	26
Figura 9. Imagens ecocardiográficas de diferentes padrões fenotípicos de CMH em vista paraesternal direita de eixo longo no trato de saída do VE (A, C) e em quatro câmaras (D) e de eixo curto (B)	27
Figura 10. Vista paraesternal direita com imagem em eixo longo no trato de saída do VE, de hipertrofia concêntrica na porção basilar do SIV, de um gato com CMH.....	28
Figura 11. Ecocardiografia bidimensional, ao nível dos músculos papilares, numa vista paraesternal direita de eixo curto num gato	30
Figura 12. Vista paraesternal direita com imagem em eixo curto de um gato com CMH em diástole (A) e em sístole (B).....	30
Figura 13. Medição ecocardiográfica do tamanho dos músculos papilares pelo método de subtração de área (vista paraesternal direita em eixo-curto, ao nível dos músculos papilares, no final da diástole).....	32
Figura 14. Medição ecocardiográfica do tamanho dos músculos papilares pelo método de traçado direto da área. Vista paraesternal direita e eixo-curto ao nível dos músculos papilares no final da diástole	32
Figura 15. Medição ecocardiográfica do tamanho dos músculos papilares pelo método de diâmetro papilar. Vista paraesternal direita e eixo-curto ao nível dos músculos papilares no final da diástole.....	33
Figura 16. Imagens ecocardiográficas em modo 2-D (A e C) e com Doppler de cor (B e D), em vista paraesternal direita de eixo longo do trato de saída do VE de gatos com CMH não obstrutiva (A e B) e com CMH obstrutiva (C e D)	34
Figura 17. Ecocardiografia na vista paraesternal direita de eixo longo de 4 câmaras, em modo-M gravado ao nível da válvula mitral, obtida num gato com CMH	35
Figura 18. Avaliação do fluxo de saída do VE por Doppler contínuo (vista apical esquerda de 5 câmaras) num gato com CMH e obstrução dinâmica do trato de saída do VE	36

Figura 19. Imagens ecocardiográficas obtidas na vista paraesternal direita de eixo curto ao nível da válvula aórtica em dois gatos com CMH.....	40
Figura 20. Avaliação da velocidade de fluxo da aurícula esquerda por Doppler espectral num gato com CMH (vista apical-paraesternal esquerda oblíqua em eixo longo).....	41
Figura 21. Diagrama esquemático das alterações que ocorrem no fluxo transmitral, venoso pulmonar e nos movimentos do miocárdio nas diferentes fases da disfunção diastólica.....	45
Figura 22. Avaliação da função miocárdica radial da parede do VE (A) e da função miocárdica longitudinal do SIV (B) em dois gatos de raça Maine Coon com CMH, através de Doppler tecidual 2-D colorido	46

Índice de Gráficos

Gráfico 1. Distribuição dos valores da razão LA:Ao para os diferentes padrões fenotípicos de hipertrofia.....	81
Gráfico 2. Distribuição dos valores do diâmetro máximo do AE (LAD) para os diferentes padrões fenotípicos de hipertrofia.	82
Gráfico 3. Distribuição dos valores da fração de encurtamento do átrio esquerdo (LA-FS%) para os diferentes padrões fenotípicos de hipertrofia.	83
Gráfico 4. Distribuição dos valores da fração de ejeção do átrio esquerdo (LA-EF%) para os diferentes padrões fenotípicos de hipertrofia.....	83
Gráfico 5 (A, B, C, D, E e F). Distribuição dos valores de área dos músculos papilares obtidos pelo método de subtração de área (A), de traçado direto da área (B) e de diâmetro papilar (C,D,E,F) em gatos normais e com hipertrofia concêntrica do VE (LVCH).....	112

Índice de Tabelas

Tabela 1. Análise das variáveis ecocardiográficas nos pacientes com CMH na primeira consulta.....	76
Tabela 2. Distribuição do gênero dos pacientes de acordo com o padrão fenotípico de hipertrofia.....	78
Tabela 3. Mediana (IQR) da idade ao diagnóstico dos pacientes para cada padrão fenotípico de hipertrofia.....	78
Tabela 4. Distribuição do estado clínico dos pacientes de acordo com o padrão fenotípico de hipertrofia segundo a escala de classificação ACVIM.	78
Tabela 5. Prevalência de insuficiência cardíaca congestiva de acordo com o padrão fenotípico de hipertrofia.....	79
Tabela 6. Mediana (IQR) da frequência cardíaca dos pacientes para cada padrão fenotípico de hipertrofia.....	79
Tabela 7. Prevalência da detecção de frequência cardíaca superior a 200 bpm de acordo com o padrão fenotípico de hipertrofia.....	79
Tabela 8. Prevalência da detecção e do grau de sopro cardíaco de acordo com o padrão fenotípico de hipertrofia.	80
Tabela 9. Prevalência da hipertrofia grave do ventrículo esquerdo de acordo com o padrão fenotípico de hipertrofia.	80
Tabela 10. Prevalência da apresentação de fração de encurtamento reduzida (inferior a 30%) de acordo com o padrão fenotípico de hipertrofia.	81
Tabela 11. Média \pm desvio-padrão da relação entre átrio esquerdo e a aorta para cada padrão fenotípico de hipertrofia.	81
Tabela 12. Média \pm desvio-padrão do diâmetro máximo do AE (LAD) para cada padrão fenotípico de hipertrofia.	82
Tabela 13. Média \pm desvio-padrão da fração de encurtamento do átrio esquerdo (LA-FS%) para cada padrão fenotípico de hipertrofia.....	83
Tabela 14. Mediana (IQR) da fração de ejeção do átrio esquerdo (LA-EF%) dos pacientes para cada padrão fenotípico de hipertrofia.....	84
Tabela 15. Prevalência da presença de ecocontraste espontâneo ou de trombo no átrio ou aurícula esquerda de acordo com o padrão fenotípico de hipertrofia.	84
Tabela 16. Prevalência da presença de movimento sistólico anterior da válvula mitral (SAM) de acordo com o padrão fenotípico de hipertrofia.	84
Tabela 17. Prevalência da identificação de padrão de fluxo transmitral restritivo de acordo com o padrão fenotípico de hipertrofia.....	85
Tabela 18. Média \pm desvio-padrão do rácio E:IVRT para cada padrão fenotípico de hipertrofia	85

Lista de Abreviaturas e Siglas

2-D	Bidimensional
ACVIM	American College of Veterinary Internal Medicine
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADP	Adenosina difosfato
Adur:Ardur	Rácio entre a duração da onda transmitral de enchimento diastólico por contração atrial e a duração da onda A e a duração da onda do fluxo pulmonar venoso diastólico retrógrado
AE	Átrio esquerdo
ALT	Alanina aminotransferase
ANP	Péptido natriurético atrial
AST	Aspartato aminotransferase
ATP	Adenosina trifosfato
ATPase	Adenosina trifosfatase
β -MHC	Cadeia pesada da β -miosina
BCC	Bloqueador dos canais de cálcio
BNP	Péptido natriurético tipo B
bpm	Batimentos por minuto
cAMP	Monofosfato cíclico de adenosina
CMH	Cardiomiopatia Hipertrófica
cMyBP-C	Proteína C de ligação à miosina
CNP	Péptido natriurético tipo C
COX	Cicloxygenase
cRM	Ressonância Magnética cardíaca
DT	Doppler tecidual
dt	Variação do tempo
DTE	Tempo de desaceleração da onda E
DV	Dorsoventral
dv	Variação do volume
E:A	Rácio entre o pico da onda transmitral de enchimento diastólico precoce e o pico da onda transmitral de enchimento diastólico por contração atrial
E:E'	Rácio entre o pico da onda transmitral de enchimento diastólico precoce e a velocidade mitral anular no início da diástole
E:IVRT	Rácio entre o pico da onda transmitral de enchimento diastólico precoce e o tempo de relaxamento isovolumétrico
E:Vp	Rácio entre o pico da onda transmitral de enchimento diastólico precoce e a velocidade de propagação do fluxo transmitral

ECA	Enzima de conversão da angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
EF%	Fração de ejeção
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
ET-I	Endotelina I
FS%	Fração de encurtamento
GP	Gradiente de pressão
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IECAs	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IM	Intramuscular
IQR	Intervalo interquartil
IV	Intravenoso
IVRT	Tempo de relaxamento isovolumétrico
LA:Ao	Rácio entre o diâmetro do átrio esquerdo e o diâmetro da raiz da aorta
LA-EF%	Fração de ejeção do átrio esquerdo
LA-FS%	Fração de encurtamento do átrio esquerdo
LAD	Diâmetro do átrio esquerdo
LADmin	Diâmetro do átrio esquerdo mínimo
LADmid	Diâmetro do átrio esquerdo antes da sístole atrial
LADmáx	Diâmetro do átrio esquerdo máximo
LAV	Volume do átrio esquerdo
LAVmin	Volume do átrio esquerdo mínimo
LAVmid	Volume do átrio esquerdo antes da sístole atrial
LAVmáx	Volume do átrio esquerdo máximo
LL	Latero-lateral
LVIDd	Diâmetro interno do ventrículo esquerdo no final da diástole
LVIDs	Diâmetro interno do ventrículo esquerdo no final da sístole
LVVd	Volume do ventrículo esquerdo no final da diástole
LVVs	Volume do ventrículo esquerdo no final da sístole
MMV	Velocidade miocárdica média
MVG	Gradiente de velocidade do miocárdio
MYBPC3	Gene que codifica a proteína C de ligação à miosina
PKA	Proteína quinase dependente de cAMP
PLVE	Parede livre do ventrículo esquerdo
PLVEd	Espessura da parede livre do ventrículo esquerdo no final da diástole
PO	<i>per os</i>
PW	Espessura média da parede
Rpm	Respirações por minuto

S:D	Rácio entre o pico da onda do fluxo pulmonar venoso sistólico e o pico da onda do fluxo pulmonar venoso diastólico
SAM	Movimento sistólico anterior da válvula mitral
SC	Subcutâneo
SIV	Septo Interventricular
SIVd	Espessura do septo interventricular no final da diástole
SR	<i>Strain rate</i>
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
TAT	Complexo trombina-antitrombina
TEA	Tromboembolismo arterial
TnC	Troponina C
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
TnI	Troponina I
TnT	Troponina T
VD	Ventrodorsal
VE	Ventrículo esquerdo
VHS	<i>Vertebral Heart Score</i>
Vp	Velocidade de propagação do fluxo transmitral

Lista de Símbolos

%	Porcentagem
<	Menor que
=	Igual
>	Maior que
≤	Menor ou igual a
≥	Maior ou igual a
±	Mais ou menos
cm	Centímetros
cm/s	Centímetros por segundo
d	Dia
h	Hora
g	Gramma
Kg	Quilograma
Mg	Miligramma
MHz	Mega-hertz
mm	Milímetros
mmHg	Milímetros de mercúrio
ms	Milissegundos
m/s	Metro por segundo
mV	Milivolts
s	Segundos

1. Introdução

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a doença cardíaca felina mais comum e mantém-se uma das principais causas de morbidade e mortalidade em gatos (Sampedrano et al., 2009). A doença é caracterizada morfológicamente por hipertrofia, sem dilatação, do ventrículo esquerdo (VE), e funcionalmente por alteração do relaxamento e aumento progressivo da rigidez do miocárdio com disfunção diastólica do VE (Bonagura & Fuentes, 2015). O diagnóstico de CMH é geralmente baseado no exame ecocardiográfico, com deteção do aumento da espessura da parede ventricular no final da diástole (Ferasin, 2012).

A expressão fenotípica da CMH é bastante variável e inclui hipertrofia difusa simétrica ou assimétrica do VE, com espessamento predominante do septo interventricular (SIV) ou da parede livre do VE. A CMH também pode resultar em hipertrofia localizada do VE, como hipertrofia da porção basal do SIV (Ferasin, 2009b; Ware, 2014b).

A CMH é uma doença progressiva e as manifestações clínicas presentes nestes pacientes variam consideravelmente. Na maioria dos casos, os gatos mantêm-se assintomáticos e a doença cardíaca é muitas vezes detetada durante um exame de rotina ou na sequência de uma necrópsia. A apresentação clínica mais frequente em pacientes descompensados é o desenvolvimento de edema pulmonar agudo associado à progressão da disfunção diastólica. Alguns gatos afetados podem exibir síncope, desenvolver tromboembolismo arterial (TEA) ou, ocasionalmente, morte súbita (Fox, 2003a).

A sobrevivência em gatos com CMH foi avaliada em diferentes estudos retrospectivos (Atkins, Gallo, Kurzman & Cowen, 1992; Rush et al., 2002; Payne et al., 2010; Payne et al., 2013). Um fator de prognóstico positivo identificado nestes estudos foi a ausência de sinais clínicos. Por outro lado, a idade ao diagnóstico, o aumento da frequência cardíaca, a identificação de ruído de galope ou arritmia e a presença de ICC (insuficiência cardíaca congestiva) ou de TEA foram associadas à redução do tempo de sobrevivência. Adicionalmente, diferentes alterações ecocardiográficas foram associadas ao maior risco de morte cardíaca, incluindo o aumento da espessura da parede ventricular no final da diástole, a redução da função sistólica do VE, o aumento do tamanho do AE, a redução da função sistólica do AE e a presença de ecocontraste espontâneo. Contrariamente ao descrito em estudos de medicina humana, a presença de movimento sistólico anterior da válvula mitral (SAM – *systolic anterior motion*) não foi associado a um pior prognóstico em gatos (Payne et al., 2013).

Neste estudo retrospectivo pretende-se descrever os diferentes padrões fenotípicos e avaliar a influência da distribuição e gravidade da hipertrofia ventricular na sintomatologia apresentada, na evolução clínica e na sobrevivência em gatos com CMH. Assim, o trabalho inicia-se com uma revisão bibliográfica acerca do tema proposto, seguido por um estudo retrospectivo onde se associam as variáveis demográficas, clínicas e ecocardiográficas, anteriormente identificadas como indicadores de prognóstico em pacientes com CMH, com os diferentes padrões fenotípicos apresentados pela população em estudo.

2. Cardiomiopatia Hipertrófica

2.1. Definição

Segundo a World Health Organization (WHO) as cardiomiopatias referem-se a “doenças do músculo cardíaco associadas a disfunção cardíaca” (Richardson et al., 1996, pp.841, tradução livre). As cardiomiopatias são classificadas em cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia restritiva e cardiomiopatia arritmogénica ventricular direita. Adicionalmente, foi proposta uma categoria denominada de cardiomiopatia não classificada, que inclui os casos que apresentam características únicas e não se integram em nenhuma das categorias anteriormente identificadas (Richardson et al., 1996).

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) define-se como uma doença primária do miocárdio caracterizada morfológicamente por hipertrofia, sem dilatação, do ventrículo esquerdo (VE), na ausência de outra alteração sistémica ou cardíaca capaz de produzir um grau semelhante de hipertrofia (Maron et al., 2006). Como cardiomiopatia primária, a sua etiologia não é atribuída a causas secundárias de hipertrofia concêntrica do VE, como hipertensão arterial sistémica, acromegália ou hipertiroidismo, entre outras (Kittleson, 1998).

2.2. Epidemiologia

As cardiomiopatias são a causa mais comum de doença cardíaca em gatos. A cardiomiopatia hipertrófica é a cardiomiopatia diagnosticada com maior frequência (57,5%), seguida pela cardiomiopatia restritiva (20,7%), pela cardiomiopatia dilatada (10,4%) e pela cardiomiopatia não classificada (10,4%) (Ferasin et al., 2003). A cardiomiopatia arritmogénica ventricular direita é raramente diagnosticada em gatos, correspondendo a menos de 1% dos casos de cardiomiopatias felinas (MacDonald, 2010). A CMH apresenta uma elevada prevalência na população geral. Num estudo que avaliou a prevalência de CMH em 103 gatos assintomáticos, 14,5% (15/103) apresentaram CMH (Paige, Abbott, Elvinger & Pyle, 2009).

Nas raças puras, a CMH é mais frequentemente diagnosticada na raça Persa (Rush et al., 2002). Outras raças em que foi identificada uma predisposição para a doença incluem o British Shorthair, American Shorthair, Maine Coon, Ragdoll, Himalaia, Sphynx, Bengal, Siberian, Norwegian Forest Cat, Scottish Fold, Cornish Rex e Chartreux (Chetboul & Biourge, 2009; MacDonald, 2010; Côté, MacDonald, Meurs & Sleeper, 2011f; Longeri et al., 2013).

Apesar de ter sido identificada a predisposição de várias raças puras para o desenvolvimento de CMH, esta é diagnosticada com maior frequência em gatos domésticos de pêlo curto (Rush, Freeman, Fenollosa & Brown, 2002; Ferasin et al., 2003).

A idade média ao diagnóstico de CMH em gatos encontra-se entre 5,5 e 6,5 anos, podendo variar entre 3 meses e 18 anos (Ferasin et al., 2003; Rush et al., 2002). Apesar de não haver um padrão de hereditabilidade ligada ao sexo, vários estudos descreveram que cerca de 75% dos gatos com CMH são do sexo masculino (Atkins et al., 1992; Rush et al., 2002; Ferasin et al., 2003; Wagner, Fuentes, Payne, McDermott & Brodbet, 2010; Payne et al., 2013).

2.3. Etiologia e Patogénese

A cardiomiopatia hipertrófica é uma doença primária do miocárdio, indicando que a afeção resulta de um defeito, geralmente ao nível do sarcómero, e não de outras causas secundárias. A CMH familiar foi associada a mutações ao nível do gene que codifica a proteína C de ligação à miosina (MYBPC3) em gatos da raça Maine Coon e Ragdoll. Nestas raças a CMH parece apresentar um padrão de transmissão autossómico dominante de penetrância incompleta (Lyons, 2010). Noutras raças, a etiologia permanece desconhecida (Côté et al, 2011f).

Num estudo realizado por Meurs et al. (2005), numa família de gatos Maine Coon, foi identificada uma mutação no gene que codifica uma proteína do sarcómero responsável pela CMH familiar. A mutação no gene MYBPC3 resulta de uma troca de aminoácidos, alterando a conformação da proteína C de ligação à miosina (cMyBP-C). Neste estudo inicialmente identificou-se uma redução da concentração desta proteína em gatos afetados (n=16) comparativamente a gatos controlo (n=5). Posteriormente verificou-se, por sequenciação de ADN, uma alteração ao nível de um par de bases, com substituição de guanina por citosina no codão 31 (exão 3). Esta alteração resulta na troca do aminoácido alanina (A) pela prolina (P), designando-se frequentemente esta mutação como A31P. Este estudo sugere que a modificação da estrutura da proteína cMyBP-C pode alterar a sua capacidade de integração no sarcómero e conduzir à sua degradação, justificando a redução da sua concentração em gatos com a mutação A31P.

A proteína cMyBP-C está localizada na banda transversa dentro da banda A do sarcómero e liga a titina à cadeia pesada da β -miosina (β -MHC). Esta proteína sarcomérica não é essencial para a formação e desenvolvimento do sarcómero (Harris et al., 2002) mas parece desempenhar um papel estrutural e regulador importante (Marian, Salek & Lutucuta, 2001).

O alinhamento axial da cMyBP-C ao longo da cadeia pesada da β -miosina (β -MHC) e a interação entre a cMyBP-C e a titina são necessárias para uma organização estável e ordenada do sarcómero (Harris et al., 2002).

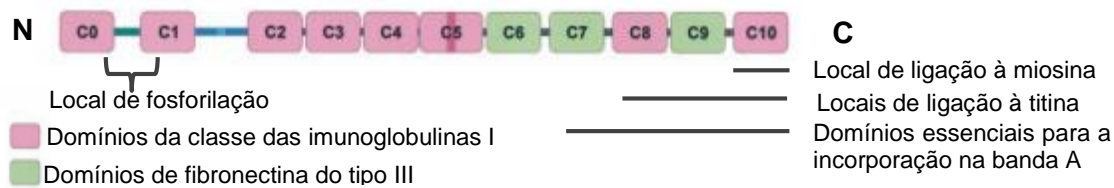
A proteína cMyBP-C também tem um papel importante na regulação da contração do músculo cardíaco. Esta proteína interage com a cabeça da β -MHC e age como um mecanismo de travagem da sua interação com a actina. Quando a cMyBP-C é fosforilada, por ação da proteína quinase dependente de cAMP (PKA) e da calmodulina, sofre uma alteração conformacional na região de ligação C₀-C₁, que liberta a cabeça da miosina para esta tomar uma posição favorável para se ligar à actina (Flashman, Redwood, Moolman-Smook & Watkins, 2004). O aminoácido alterado está localizado na região de ligação entre os domínios C₀ e C₁ da proteína (figura 1) (Meurs et al., 2005).

Um estudo realizado por Calaghan, Trinick, Knight & White (2000), que pretendia avaliar o efeito da interrupção da interação entre cMyBP-C e a miosina, através de uma toxina (estreptolisina O. miosina S2) que compete com a miosina ligando-se ao domínio regulatório da cMyBP-C, verificou um aumento da sensibilidade ao cálcio, um aumento da contratilidade

e um prolongamento do tempo até atingir o pico de relaxamento. Resultados semelhantes foram verificados por Witt et al. (2001) através da produção de ratos *knockout* com deleção da região entre os domínios C₀ e C₁.

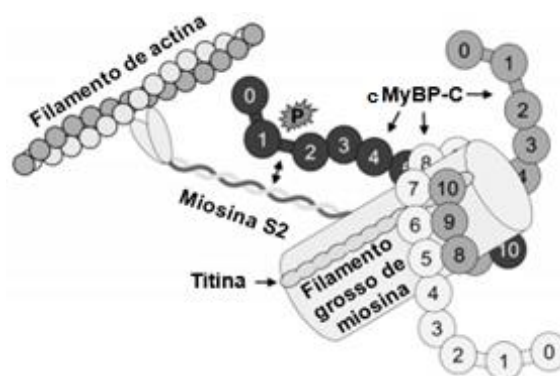
A cMyBP-C age como um travão apenas numa proporção de cabeças da β -MHC, sendo contudo suficiente para reduzir a interação entre a actina e miosina e promover o relaxamento no sarcómero (Harris et al., 2002).

Figura 1. Representação esquemática dos domínios estruturais e funcionais da proteína cMyBP-C (adaptado de Flashman et al., 2004).



Uma mutação, diferente da reportada em gatos de raça Maine Coon, no mesmo gene que codifica a proteína cMyBP-C (MYBPC3), foi identificada em gatos da raça Ragdoll (mutação R820W). Num estudo realizado por Meurs, Norgard, Ederer, Hendrix & Kittleson (2007), que envolveu 21 gatos de raça Ragdoll com CMH, foi identificada, por sequenciação do ADN, uma alteração num par de bases com substituição de citosina por timina no codão 820 em todos os gatos afetados (n=21). A alteração deste par de bases no codão esteve associado a uma troca de aminoácidos de arginina para triptofano, com alteração consequente da estrutura da proteína. A mutação reportada está localizada numa região diferente, nomeadamente no domínio 6, uma região de fibronectina tipo III (figura 1) (Meurs et al., 2007). Uma função específica para este domínio ainda não foi identificada, apesar de ter sido sugerido que este possa interagir com o domínio 9 para formar zonas de sobreposição com formação de um anel à volta da cadeia pesada do filamento grosso de miosina (β -MHC) (Oakley, Hambley, Curmi & Brown, 2004). Moolman-Smook et al. (2002) também sugeriram a possibilidade da existência de interação entre os domínios 5 e 8 e entre os domínios 7 e 10 (figura 2).

Figura 2. Representação esquemática do anel trimérico da proteína cMyBP-C formado pela sobreposição entre os domínios 7 e 10, 6 e 9, 5 e 8, respetivamente (adaptado de Oakley et al., 2004).



Estas mutações parecem ser específicas de raça, não tendo sido observadas noutras raças de gatos com CMH (Meurs, Norgard, Kuan, Haggstrom & Kittleson, 2009). Por outro lado, provavelmente existem outras mutações em locais diferentes associadas ao desenvolvimento de CMH em gatos Maine Coon e Ragdoll, já que nem todos os gatos destas raças que manifestam características fenotípicas da doença possuem a mutação A31P ou R820W, respetivamente (Mary et al, 2010; Borgeat, Casamian-Sorrosal, Helps, Fuentes & Connolly, 2014).

A heterogeneidade genética, correspondente à ocorrência de mutações em diferentes genes que conduzem à mesma doença, é observada na CMH em humanos, tendo sido identificadas cerca de 450 mutações em 20 genes relacionados com o sarcómero (Bos, Ommen & Ackerman, 2007; Alcalai, Seidman & Seidman, 2007; Keren, Syrris & McKenna, 2008).

Em humanos, indivíduos heterozigóticos para mutações ao nível do gene MYBPC3 geralmente exibem penetrância baixa e relacionada com a idade (Longeri et al., 2013). Alguns genes modificadores e as proteínas que codificam parecem contribuir para a penetrância destas mutações, incluindo o gene que codifica a enzima de conversão da angiotensina e o recetor da angiotensina I (Coto et al., 2010). Contudo, estes e outros genes modificadores ainda não foram identificados em gatos (Côté et al., 2011f). De forma semelhante, diferentes estudos verificaram que gatos de raça Maine Coon heterozigóticos para a mutação A31P geralmente não exibem alterações ecocardiográficas assinaláveis quando jovens ou de meia-idade. Consequentemente, a avaliação ecocardiográfica, especialmente em indivíduos jovens, não deverá ser a única ferramenta de diagnóstico na identificação de gatos que potencialmente desenvolverão CMH. O recurso a testes genéticos é necessário, permitindo identificar mutações associadas a CMH (Longeri et al., 2013).

Um estudo conduzido por Longeri et al. (2013), que pretendia avaliar a prevalência da mutação A31P em gatos Maine Coon e a sua relação com a apresentação ecocardiográfica, obteve uma penetrância em indivíduos heterozigóticos significativamente mais baixa (0,08) que em indivíduos homozigóticos (0,58). Este estudo também demonstrou que a penetrância está relacionada com a idade em indivíduos homozigóticos, uma vez que alguns gatos com idade inferior a 36 meses não apresentavam evidência ecocardiográfica de CMH, enquanto que todos os gatos com idade superior a 36 meses já apresentavam alterações.

Um diferente estudo realizado numa família de gatos de raça Maine Coon com CMH revelou, através da identificação ecocardiográfica de hipertrofia do VE, que gatos homozigóticos para a mutação A31P desenvolviam evidência fenotípica da doença entre os 4 e 6 meses. Estes gatos apresentavam hipertrofia grave do VE entre os 7 e 12 meses, sinais de insuficiência cardíaca aos 20 meses de idade e morte aos quatro anos de idade. Em gatos heterozigóticos para a mutação, a evidência da doença geralmente só estava presente entre os 9 e 21 meses, com alterações mais graves entre os 13 e 48 meses (Kittleson et al., 1999).

Outro estudo conduzido por Meurs et al. (2005) verificou que o tempo de sobrevivência variou entre indivíduos homozigóticos e heterozigóticos para a mutação A31P. Dos 6 indivíduos homozigóticos avaliados, todos morreram com menos de quatro anos de idade e dos 10 indivíduos heterozigóticos, três ainda se apresentavam vivos entre os 8 e 12 anos.

Gatos de raça Ragdoll podem desenvolver uma forma de CMH grave, de início precoce, com uma idade média de diagnóstico de 15 meses (entre 5 e 24 meses) (Lefbom et al., 2001). Num estudo realizado por Meurs et al. (2007), gatos homozigóticos para a mutação R820W desenvolviam alterações fenotípicas de CMH 18 meses mais cedo que gatos heterozigóticos para a mesma mutação.

Outro estudo realizado por Borgeat et al. (2014) demonstrou a existência de uma relação entre o genótipo e o tempo de sobrevivência em gatos de raça Ragdoll. Este estudo verificou que gatos homozigóticos para a mutação R820W apresentaram tempos médios de sobrevivência mais baixos (5,65 anos) comparativamente a gatos heterozigóticos para a mutação (14,3 anos). No entanto, não foi observada uma diferença significativa do tempo médio de sobrevivência entre gatos heterozigóticos para a mutação R820W e gatos controlo, com um tempo médio de sobrevivência de 14,1 anos. Podemos assim concluir que existe uma elevada correlação entre a presença de homozigotia para a mutação A31P e R820W e a penetrância genética e a probabilidade de desenvolvimento de doença e o fenótipo apresentado.

Em humanos, a relação entre o genótipo e o fenótipo indica que, para certos genes, existe uma elevada correlação entre a localização da mutação, a gravidade da hipertrofia do VE e a incidência de morte súbita. No caso particular da CMH atribuível à mutação no gene MYBPC3, esta está geralmente associada a uma baixa penetrância genética, início de doença mais tardio, hipertrofia do VE mais moderada, incidência de morte súbita mais baixa e a um melhor prognóstico comparativamente a mutações que ocorrem noutros genes codificadores de proteínas do sarcómero (Morimoto, 2008).

Numa família de gatos da raça American Shorthair também foi identificada uma forma hereditária autossómica dominante de CMH associada maioritariamente à presença de movimento sistólico anterior da válvula mitral (SAM) (Meurs, Kittleson, Towbin & Ware, 1997). Para além das formas familiares, também é possível que ocorram casos de desenvolvimento espontâneo de CMH devido a mutações sarcoméricas de novo, como acontece num terço dos casos de CMH em humanos. Esta mutação poderá posteriormente ser transmitida à descendência (Marian et al., 2001).

Vários fatores envolvidos na expressão fenotípica foram identificados em humanos com CMH, incluindo fatores ambientais, polimorfismos genéticos e doenças concomitantes. Existem vários exemplos de polimorfismos genéticos que alteram o fenótipo da CMH em humanos. Um exemplo é o fator de necrose tumoral α (TNF- α), uma citoquina pró-inflamatória, que tem, ao nível dos miócitos, uma variedade de efeitos concentração dependentes ao aumentar a síntese de actina e miosina. Variações genéticas na região promotora do TNF- α , incluindo o

polimorfismo 308G/A, têm uma ação modulatória da sua expressão sendo que o alelo A promove uma maior produção de TNF- α . Assim, o genótipo AA está associado a uma maior massa ventricular esquerda e a um diagnóstico clínico mais precoce quando comparado aos genótipos GA e GG. Este polimorfismo é responsável por cerca de 6% da variabilidade de hipertrofia do VE em humanos (Patel et al, 2000).

Outro polimorfismo identificado em humanos está associado a genes que codificam proteínas do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Um dos polimorfismos consiste na deleção (D) ou inserção (I) do gene que codifica a enzima de conversão da angiotensina (ECA). O polimorfismo ECA-DD está associado a uma maior concentração de ECA e a uma hipertrofia mais grave do VE em pacientes com mutação no gene que codifica a β -MHC. Este polimorfismo é responsável por cerca de 15% da variabilidade de hipertrofia do VE em humanos (Cicoira et al., 2001). Contudo, a relação entre a ECA e a hipertrofia do VE em gatos ainda não se encontra esclarecida (MacDonald et al., 2006). Dada a grande variabilidade de manifestações clínicas da doença é de considerar a possibilidade da influência de diferentes modificadores genéticos ou ambientais, que modulam a expressão fenotípica em gatos com CMH (Côté et al., 2011f).

Fatores ambientais, como a dieta e o padrão de crescimento, também podem influenciar o desenvolvimento ou a manifestação da CMH (Yang, Freeman & Rush, 2008). Yang et al. (2008) observaram que gatos com CMH geralmente apresentam maior tamanho corporal, nomeadamente dimensão óssea, comparativamente a gatos saudáveis. A maior dimensão óssea pode estar associada à alta representação de gatos de raça ou cruzados de Maine Coon na população do estudo. Por outro lado, num estudo que pretendia comparar a concentração da hormona de crescimento entre gatos com CMH, gatos com outras afeções cardiovasculares e gatos saudáveis, verificou que 61% (19/31) dos gatos com CMH apresentavam uma concentração da hormona superior relativamente aos outros grupos. Contudo, este aumento foi considerado moderado comparativamente aos níveis marcadamente elevados detetados em gatos com acromegália (Kittleson et al., 1992). A hormona de crescimento exerce um efeito endócrino no coração ao promover o crescimento dos cardiomiócitos, aumentando também a sensibilidade dos miofilamentos cardíacos ao cálcio e a concentração de cálcio nos cardiomiócitos, conduzindo ao aumento da contratilidade. O aumento das concentrações de hormona de crescimento em gatos com CMH não está necessariamente implicado como causa de CMH, podendo representar uma alteração que estimula a sua libertação (Côté et al., 2011f).

2.4. Fisiopatologia

O mecanismo que despoleta a CMH não está totalmente esclarecido. Contudo, a principal hipótese defendida é que a expressão fenotípica inicial seja um defeito funcional ao nível do sarcómero, ocorrendo mecanismos intermédios que conduzem ao desenvolvimento de alterações fenotípicas finais como hipertrofia do VE, fibrose do miocárdio e desorganização miofibrilar. A disfunção mecânica ao nível do sarcómero conduz ao aumento do *stress* sobre os cardiomiócitos e à ativação de quinases intracelulares, moléculas sinalizadoras sensíveis ao cálcio e fatores tróficos. Estas alterações conduzem à síntese de colagénio e à hipertrofia e desarranjo dos miócitos (Marian et al., 2001).

Em humanos com CMH familiar verificou-se, em indivíduos sem hipertrofia do VE, por avaliação ecocardiográfica com recurso a Doppler Tecidual, a redução das velocidades de contração e de relaxamento miocárdicos. Estes resultados indicam que a disfunção miocárdica surge como um fenótipo inicial de CMH e que ocorre independentemente da hipertrofia do VE (Nagueh et al., 2001).

2.4.1. Disfunção Diastólica

Em indivíduos com CMH, o relaxamento miocárdico inadequado pode ser explicado pela alteração da cinética do cálcio (Chetboul, Sampedrano, Gouni, Nicolle & Pouchelon, 2006c). A regulação alterada dos canais de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático e sarcolema resulta no aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} no final da diástole e no relaxamento incompleto do músculo cardíaco. Como o cAMP (monofosfato cíclico de adenosina) desempenha um papel importante na regulação da entrada de Ca^{2+} pelos canais de Ca^{2+} e da afinidade da TnC com o Ca^{2+} , será de considerar a hipótese de que o manuseio anormal do Ca^{2+} e o relaxamento alterado do miocárdio possa ser explicado pela deficiência neste mensageiro celular (Gwathmey et al., 1991). Adicionalmente, um aumento da sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} foi identificado em modelos de CMH (Marian et al., 2001).

O relaxamento incompleto do miocárdio afeta negativamente o início da diástole ao prolongar o tempo de relaxamento isovolumétrico e diminuir a capacidade de enchimento ventricular passivo devido à interação constante entre os elementos contráteis. O relaxamento anormal resulta na alteração da fase maioritária do enchimento ventricular para o final da diástole, aumentando a importância da contração atrial (Ware, 2011; Côté et al., 2011f).

Com o aumento da frequência cardíaca ocorre uma redução do tempo de transferência do Ca^{2+} para o interior do retículo sarcoplasmático, acumulando-se no citoplasma. Assim, frequências cardíacas aumentadas podem agravar a disfunção diastólica (Côté et al., 2011f). A disfunção diastólica é agravada pela isquémia do miocárdio. Gatos com CMH apresentam frequentemente remodelação dos vasos coronários com aumento da espessura da parede arteriolar e redução do diâmetro luminal. A redução do fluxo de reserva coronário está relacionado com o grau de remodelação da circulação coronária e de hipertrofia miocárdica

(Fox, 1999). Adicionalmente, a densidade inadequada dos capilares coronários relativamente ao aumento da massa miocárdica, a compressão sistólica dos ramos coronários e a presença e grau de obstrução do trato de saída do VE podem predispor a isquémia (Kofflard, 2007). A disfunção diastólica é exacerbada pela redução do fluxo coronário e pela sobrecarga de cálcio. A redução da perfusão sanguínea conduz à diminuição do suprimento de oxigénio e de nutrientes ao músculo cardíaco. Esta redução afeta a produção de ATP através da via de fosforilação oxidativa, levando à alteração do metabolismo celular. A hidrólise de ATP é necessária em várias etapas do relaxamento ventricular, nomeadamente na dissociação entre a actina e a miosina e entre o Ca^{2+} e a troponina C. Adicionalmente, a redução da disponibilidade de ATP limita a função das bombas de iões nas membranas celulares, conduzindo a sobrecarga de Ca^{2+} no interior do miócito (Kalogeris, Bao & Korthuis, 2014).

A isquémia não afeta apenas o relaxamento ventricular ativo, conduzindo, a longo prazo, a fibrose do miocárdio (Ware, 2011). A perfusão deficitária do miocárdio foi identificada em regiões de fibrose em humanos com CMH, apoiando a hipótese da disfunção vascular coronária induzir fibrose miocárdica em indivíduos com CMH (Sotgia et al, 2008).

O mecanismo de desenvolvimento de hipertrofia do cardiomiócito e hipertrofia concêntrica do VE não está completamente esclarecido. Os vários defeitos sarcoméricos associados à CMH, geralmente resultam num aumento da sensibilidade miofibrilar ao Ca^{2+} (Khor, Campbell, Owen, Shiels & Mills, 2014). O aumento da taxa de ligação do Ca^{2+} à TnC e da miosina à actina, sugere o desenvolvimento de um fenótipo de hipercontratilidade, que está associado ao aumento das necessidades de energia (Marston, 2011). Contudo, a utilização ineficiente de ATP pelo sarcómero é responsável pela geração de energia que não corresponde às necessidades, nomeadamente para remoção de Ca^{2+} no final de cada ciclo de contração. A ação prolongada do Ca^{2+} citosólico conduz à libertação de mediadores que estimulam a hipertrofia (Ashrafian, Redwood, Blair & Watkins, 2003). Outro possível estímulo desencadeador da hipertrofia é o aumento do *stress* sob a parede ventricular secundário ao relaxamento incompleto associado à disfunção diastólica (Khor et al., 2014).

A hipertrofia concêntrica do VE, as alterações fibróticas e a desorganização miofibrilar contribuem para o aumento da rigidez ventricular. O aumento da rigidez ventricular é outro componente associado à CMH que afeta a função diastólica. A complacência ventricular é determinada pela composição da massa ventricular. O principal componente da matriz extracelular cardíaca é o colagénio de tipo I e III. A fibrose do miocárdio ocorre devido ao aumento da síntese e redução da degradação de colagénio. A síntese de colagénio é estimulada por moléculas sinalizadoras pró-fibróticas do SRAA e do sistema nervoso simpático, por citocinas inflamatórias, como o TNF- α , e por fatores de crescimento. Associado ao aumento da quantidade absoluta do colagénio, os determinantes de rigidez também incluem o rácio entre o colagénio de tipo I, que confere rigidez e resistência à tensão, e o colagénio tipo III, mais distensível (Ouzounian, Lee & Liu, 2008).

Quando a complacência ventricular é afetada, o enchimento do VE fica debilitado sendo necessário para um dado volume diastólico uma pressão diastólica superior. O aumento da pressão diastólica do VE resulta num aumento da pressão diastólica do AE, que conduz à remodelação e dilatação do AE e pode, eventualmente, conduzir ao desenvolvimento de congestão pulmonar (Côté et al., 2011f).

2.4.2. Obstrução dinâmica do trato de saída do ventrículo esquerdo

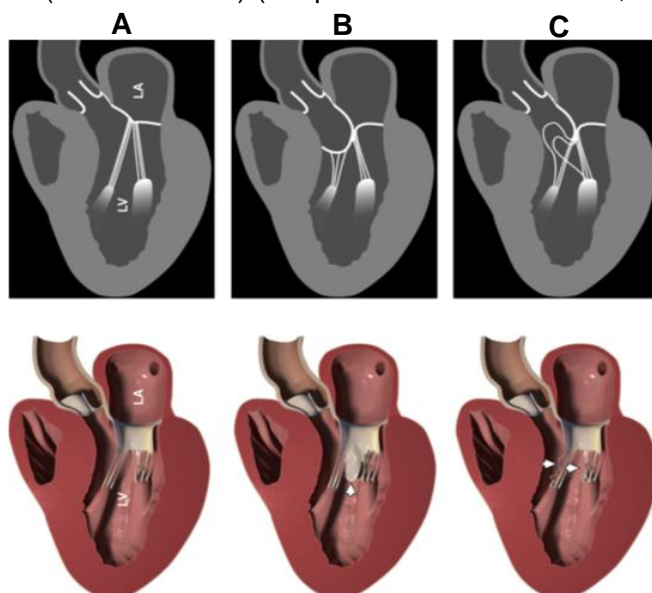
A obstrução dinâmica do trato de saída do VE ocorre frequentemente em gatos com CMH, referindo-se como CMH obstrutiva, e conduz à formação de um gradiente de pressão ao longo do trato de saída do VE (Ware, 2011; Schober & Todd, 2010).

A obstrução dinâmica à ejeção de sangue ocorre primariamente devido ao deslocamento da válvula mitral em direção ao trato de saída do VE durante a sístole. A principal característica do movimento sistólico anterior da válvula mitral (SAM) é o deslocamento do folheto anterior (septal) e com menor frequência do folheto posterior (parietal) da válvula mitral em direção ao septo interventricular (SIV) (Schober et al., 2010). Como o trato de saída do VE é formado anteriormente pelo SIV e posteriormente pelo folheto anterior da válvula mitral, este movimento anormal conduz ao estreitamento do trato e interfere com o fluxo de saída do VE durante a fase média a final da sístole (Fox, 2003a; Ferasin, 2009b). A magnitude do gradiente de pressão entre o VE e a aorta está diretamente relacionado com a duração do contacto entre o folheto valvular e o SIV (Ferasin, 2009b).

Vários mecanismos foram propostos como estando na origem do movimento sistólico anterior da válvula mitral. As alterações anatómicas que estão associadas à obstrução do fluxo de saída do VE estão bem definidas, incluindo o movimento anterior dos músculos papilares, a redução da área do trato de saída do VE por hipertrofia da base do SIV e alterações da válvula mitral, nomeadamente a presença de folhetos valvulares anormalmente alongados ou posicionados anteriormente por deslocamento anterior dos músculos papilares (figura 3) (Critoph et al., 2014).

Inicialmente, a principal hipótese defendida era que o SAM poderia ser consequência do efeito de Venturi, criado pela passagem de um fluxo de alta velocidade por um trato de saída estreito, deslocando anteriormente o folheto septal da válvula mitral. Uma teoria alternativa defende que o folheto da válvula mitral é empurrado para o trato de saída, em direção ao SIV, pela força do fluxo de ejeção. O SAM inicia-se a velocidades de fluxo baixas, não sendo concordante com a teoria do efeito de Venturi, que postula a necessidade de velocidades de fluxo altas para puxar o folheto valvular em direção ao SIV. O efeito de Venturi está necessariamente presente, já que a velocidade do fluxo aumenta com o estreitamento do trato de saída ventricular, porém o seu contributo é menor (Sherrid, 2006).

Figura 3. Representação de várias anomalias da válvula mitral observadas em sístole (coluna superior) e em diástole (coluna inferior) (adaptado de Schober et al., 2010).

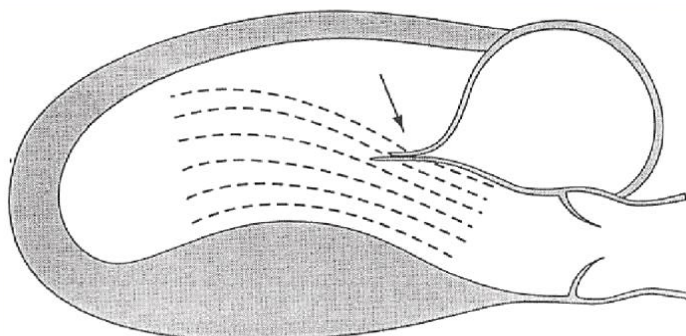


Legenda: Coluna A- Anatomia normal da válvula mitral e do trato de saída do VE. Coluna B- Presença de folheto valvular anterior anormalmente longo (seta) associado a SAM. Coluna C- Perda de tensão e movimento sistólico anterior das cordas tendíneas (setas). LA- átrio esquerdo; LV- ventrículo esquerdo.

A posição anterior do ponto de coaptação dos folhetos valvulares coloca o folheto projetado no local de passagem do fluxo no trato de saída, submetendo-o a forças criadas pelo fluxo que empurram a extremidade do folheto (figura 4) (Sherrid, 2006).

A presença de um espessamento no meio do SIV contribui para redirecionar o fluxo de ejeção, assumindo uma orientação lateral e posterior em direção à válvula mitral (figura 4). Em humanos com CMH obstrutiva, a presença deste espessamento é bastante frequente e está associado a gradientes de pressão elevados em repouso (Sherrid, 2006).

Figura 4. Ilustração do fluxo de ejeção em relação à válvula mitral (adaptado de Sherrid, 2006).



Legenda: O fluxo de ejeção empurra a extremidade dos folhetos valvulares (seta). Nesta figura é evidente a existência de um espessamento na região média do SIV que redireciona o fluxo de ejeção, de forma a que este assuma uma orientação mais lateral e posterior relativamente à válvula mitral.

A perda de tensão nas cordas tendíneas desempenha um papel permissivo e é necessária para o SAM ocorrer (Sherrid, 2006). Nesta condição, a coaptação dos folhetos valvulares não

é completa conduzindo a regurgitação mitral direcionada latero-posteriormente e de gravidade variável. A combinação da turbulência de fluxo no trato de saída do VE e a regurgitação da válvula mitral explicam o sopro sistólico audível em pacientes com CMH (Ferasin, 2009b). O sopro torna-se mais audível com o aumento do gradiente de pressão, diminuindo de intensidade quando este diminui (Fox, 2003a).

O SAM ocorre frequentemente em gatos com CMH. Um estudo realizado por Fox, Liu & Maron (1995) em gatos com CMH, detetou a presença de SAM em 67% dos animais (n=31).

Apesar do SAM ser a causa mais comum de obstrução dinâmica do fluxo de saída do VE, não é uma alteração patognomónica de CMH, tendo sido reportada em pacientes com aumento da pressão do ventrículo direito associada a estenose pulmonar, hipertensão pulmonar ou tetralogia de Fallot. Nestes casos, considera-se que a alteração geométrica do VE e a redução da pré-carga do VE, poderão estar na origem da presença de SAM. O SAM também foi descrito em associação com estados de hipertensão sistémica e anemia (Boon, 2011b).

A obstrução do trato de saída do VE pode estar presente em descanso ou pode ser induzido ou acentuado por situações de *stress* ou excitação (Fox, 2003a). O aumento da contratilidade e do volume sistólico e a redução da pós-carga pioram a obstrução do trato de saída do VE, ao permitirem a obtenção de menores dimensões sistólicas da câmara ventricular esquerda e a redução da tensão nas cordas tendíneas com deslocamento anterior dos folhetos da válvula mitral (Boon, 2011b).

A forma obstrutiva de CMH e a presença de SAM estão associadas a um pior prognóstico em humanos. As pressões elevadas no VE geradas pela obstrução do trato de saída podem conduzir ao aumento do stress sob a parede ventricular, a isquémia do miocárdio e, eventualmente, a morte celular e alterações fibróticas. A remodelação celular está associada ao aumento da rigidez e diminuição da complacência ventricular, afetando a função diastólica (Maron et al., 2003).

Em gatos, a presença de SAM não foi associada a um pior prognóstico, tendo, Payne et al. (2013), descrito tempos de sobrevivência superiores nestes pacientes. Nestes casos, o melhor prognóstico pode estar relacionado com a deteção mais precoce de CMH associada à presença de um sopro audível, que pode estar ausente em gatos sem SAM. A presença de CMH não associada a SAM pode, muitas vezes, ser apenas diagnosticada após o aparecimento de sinais clínicos de insuficiência cardíaca (DeFrancesco et al., 2005).

As alterações sistólicas não estão limitadas ao VE, tendo sido descritas alterações no gradiente de pressão no trato de saída do ventrículo direito em gatos com CMH. No exame *post-mortem* identificou-se hipertrofia moderada do trato de saída do ventrículo direito, envolvendo particularmente a *crista supraventricularis*. Ao contrário do que é observado na obstrução do trato de saída do VE, os gradientes de pressão obtidos são ligeiros (25 mmHg) (Fox, 1999). A obstrução dinâmica do trato de saída do ventrículo direito não é específica da CMH, podendo ser encontrada em gatos saudáveis (Rishniw & Thomas, 2002).

2.4.3. Insuficiência Cardíaca Congestiva

A combinação da disfunção diastólica, agravada pela regurgitação mitral, e o aumento da retenção de sódio e água por ativação do SRAA, conduzem ao aumento da pressão no AE e nas veias e capilares pulmonares. Numa fase inicial desenvolve-se congestão venosa pulmonar que, com o aumento progressivo da pressão nos capilares e veias pulmonares, conduz a extravasamento de líquido para o interstício pulmonar. Se a pressão nos capilares e veias pulmonares continuar a aumentar e exceder 25 mmHg, o líquido eventualmente invade os alvéolos e forma-se edema pulmonar alveolar (Côté et al., 2011d).

A ICC em gatos pode apresentar-se sob a forma de edema pulmonar, derrame pleural ou uma combinação de ambos. O edema pulmonar ocorre com maior frequência (23 a 66%) que o derrame pleural (7 a 34%) (Ferasin et al., 2003; Rush et al., 2002). O derrame pleural pode ser transudado modificado, pseudoquiloso ou quiloso (Côté et al., 2011f).

A etiologia do derrame pleural em gatos com ICC esquerda não se encontra completamente esclarecida. Uma possibilidade é que o aumento da pressão da veia e capilares pulmonares conduz a vasoconstrição pulmonar, com hipertensão pulmonar e desenvolvimento de ICC direita. Contudo, é pouco comum a identificação de alterações associadas a ICC direita em gatos com CMH. Por outro lado, as veias pleurais viscerais no gato drenam para a veia pulmonar. Assim, um aumento da pressão venosa pulmonar por ICC esquerda pode alterar a drenagem das veias viscerais pleurais e conduzir à formação de derrame pleural. Contudo, é de considerar que as veias pleurais viscerais também drenam para a veia pulmonar em cães, não se verificando nesta espécie o desenvolvimento de derrame pleural secundário a ICC esquerda (Côté et al., 2011f). Alguns autores sugerem que variações na anatomia e porosidade do leito capilar subpleural podem estar na origem do derrame pleural em gatos com ICC esquerda (Johns, Nelson & Gay, 2012).

2.4.4. Mecanismos compensatórios

A CMH em gatos conduz a um decréscimo do volume sanguíneo ejetado através da aorta, por redução do volume diastólico. Estas alterações suscitam a ativação de respostas neuro-hormonais de modo a restabelecer a homeostasia circulatória, manter a perfusão tecidual adequada e conservar a pressão arterial sistémica (Côté et al., 2011d).

A hipotensão arterial resultante conduz à estimulação de baroreceptores (distribuídos ao nível do seio carotídeo, arco aórtico e artérias renais aferentes), com ativação do sistema nervoso simpático (Ferasin, 2009a). A estimulação dos recetores adrenérgicos β_1 resulta no aumento da frequência cardíaca e da contratilidade. O aumento crescente de catecolaminas circulantes, para além de exercer um efeito cronotrópico e inotrópico positivo a nível cardíaco, promove vasoconstrição periférica por estimulação dos recetores adrenérgicos α ao nível da musculatura vascular lisa. A constrição arteriolar é particularmente importante em determinadas redes vasculares, permitindo aumentar o volume de sangue arterial efetivo e

preservar o fluxo em órgãos vitais como o coração, o rim e o cérebro (Côté et al., 2011d). A vasoconstrição facilita o retorno venoso, aumentando a pré-carga e conseqüentemente, segundo a lei de Frank Starling, a contratilidade e o débito cardíaco. Por outro lado, o aumento do retorno venoso resulta no aumento das pressões venosas e capilares (Sisson, 2004).

Estes mecanismos compensatórios são eficientes apenas a curto prazo, podendo originar efeitos deletérios. Após aproximadamente 24 a 72 horas da ativação inicial do sistema nervoso simpático, os recetores adrenérgicos β_1 sofrem uma regulação negativa, o que atenua a resposta à estimulação adrenérgica (Côté et al., 2011d).

O aumento da frequência cardíaca e da pós-carga resultante da vasoconstrição conduz ao aumento do consumo de oxigénio do miocárdio, o que agrava a disfunção miocárdica. Adicionalmente, a exposição crónica a catecolaminas causa alterações nos cardiomiócitos, incluindo apoptose, degradação miofibrilar e aumento da síntese de colagénio, contribuindo para a remodelação vascular e cardíaca. O efeito contínuo das catecolaminas também pode induzir o desenvolvimento de arritmias ventriculares (Sisson, 2004; Côté et al. 2011a).

A redução da perfusão renal e da reabsorção de sódio pelos túbulos renais e a estimulação adrenérgica dos recetores β_1 nas arteríolas aferentes do glomérulo renal resultam na ativação do SRAA. Inicialmente ocorre um aumento da secreção de renina pelo aparelho justaglomerular. A renina converte o angiotensinogénio produzido pelo fígado em angiotensina I, que é posteriormente convertida pela enzima conversora de angiotensina (ECA), na sua forma activa, a angiotensina II. A ECA também inativa substâncias vasodilatadoras, como a bradicinina. A angiotensina II exerce efeitos vasoconstritores potentes e estimula a síntese de aldosterona pelas glândulas adrenais e a libertação de vasopressina pela glândula pituitária. Adicionalmente, a angiotensina II aumenta a síntese de endotelina, que apresenta efeitos vasoconstritores. O efeito global da ativação do SRAA é o aumento da perfusão tecidual, através do aumento da resistência vascular periférica e do volume circulante. A ativação crónica do SRAA ao promover o aumento do volume sanguíneo e do retorno venoso pode conduzir a sobrecarga de volume (Sisson, 2004).

À exceção da secreção exclusiva de renina pelo rim, todos os componentes do SRAA estão presentes ao nível do miocárdio e são capazes de gerar localmente níveis elevados de angiotensina II e aldosterona. O SRAA tecidual parece ser ativado antes do SRAA circulante no curso da doença cardíaca (Côté et al., 2011f). A angiotensina II encontra-se em concentrações mais elevadas no miocárdio do que na circulação sanguínea (Sisson, 2004). A angiotensina II miocárdica, mediada pela ligação aos recetores de angiotensina II tipo 1, induz hipertrofia dos cardiomiócitos, mitogénese dos fibroblastos e aumento da síntese de colagénio (Sisson, 2004).

A endotelina I (ET-I) é um vasoconstritor potente produzido em resposta a estímulos como hipóxia, a fatores mecânicos, como estiramento e *stress*, e à ação de substâncias vasoativas como angiotensina II, vasopressina, norepinefrina, bradicinina e citocinas. A ET-I é uma das

várias substâncias mitogênicas envolvidas na remodelação vascular e cardíaca associada à insuficiência cardíaca. A manutenção de níveis elevados de ET-I e a estimulação crônica de receptores ET-A pode conduzir a proliferação e hipertrofia do músculo liso vascular, hipertrofia do miocárdio e ativação dos fibroblastos. A nível endotelial, a ligação a receptores tipo ET-B provoca vasodilatação mediada pelo aumento da produção de óxido nítrico (Sisson, 2004).

A aldosterona também exerce efeitos tróficos e pró-fibróticos mas de forma indireta, através do aumento da concentração do recetor de angiotensina II tipo 1 e do recetor de endotelina I. As complexas interações entre o SRAA, a endotelina I e a indução das citocinas pró-fibróticas resultam na promoção de hipertrofia e fibrose do miocárdio induzindo alterações estruturais (MacDonald et al., 2006).

O aumento da pressão diastólica do AE e do VE é responsável pelo aumento da tensão de estiramento nas paredes atriais e ventriculares. A distensão dos átrios e ventrículos conduz à libertação de péptidos natriuréticos atriais (ANP) e tipo-B (BNP) (Sisson, 2004).

Os principais estímulos à libertação do ANP são o aumento da pressão transmural atrial, do volume intravascular e da frequência cardíaca. O ANP encontra-se largamente armazenado em grânulos no miocárdio permitindo o rápido aumento da sua concentração plasmática em resposta à distensão súbita do átrio (McGrath, de Bold & de Bold, 2005).

Por outro lado, o BNP encontra-se armazenado em menor grau e o aumento da sua libertação requer um aumento da sua síntese em resposta a estímulos prolongados. Aumentos sustentados de BNP são facilitados pela alteração do seu principal local de produção do átrio para o ventrículo (Sisson, 2004). Em indivíduos com CMH o aumento da concentração plasmática de BNP é um dos indicadores mais precoces de hipertrofia do cardiomiócito (Ogino et al., 2004). Em pacientes com CMH a tensão sobre a parede ventricular não é o único estímulo à secreção de BNP. Estudos recentes de medicina humana indicam que a isquémia do miocárdio também estimula a síntese e libertação de BNP, podendo influenciar o aumento da sua concentração em pacientes com CMH (Casals et al., 2009; Jung et al., 2011).

Os péptidos natriuréticos atriais e tipo-B apresentam efeitos biológicos semelhantes. Estes péptidos promovem: diurese, natriurese, vasodilatação pulmonar e sistémica, aumento do fluxo coronário, inibição da libertação de renina pelo rim e de aldosterona pela glândula adrenal e redução da libertação de endotelina I (Sisson, 2004). Adicionalmente, a secreção de ANP e BNP pelos cardiomiócitos inibe a proliferação de fibroblastos cardíacos, desempenhando um papel antifibrótico (Nishikimi, Maeda & Matsuoka, 2006).

A ativação de mecanismos compensatórios permite que a maioria dos gatos se mantenham assintomáticos ao garantir o restabelecimento do débito cardíaco, da pressão arterial e da perfusão tecidual. Contudo, na persistência das alterações hemodinâmicas, a ativação crônica destes mecanismos acaba por tornar-se desajustada e induzir o agravamento da disfunção cardíaca. No entanto, a maioria dos gatos com doença cardíaca mantêm-se assintomáticos, provavelmente devido à progressão lenta da doença (Rush et al., 2002).

2.4.5. Cardiomiopatia Hipertrófica em fase terminal

O processo de remodelação ventricular é inicialmente lento e imperceptível. Ocasionalmente, a progressão da remodelação cardíaca é responsável por alterações estruturais mais acentuadas, que culminam na deterioração da função sistólica do VE e descompensação hemodinâmica, conduzindo a um estágio terminal (Olivotto et al., 2010). As alterações que definem este estágio são a diminuição relativa da espessura parietal do VE, com dilatação relativa da câmara ventricular esquerda e redução da contratilidade ventricular, resultando geralmente em dilatação marcada do AE. Esta evolução deve-se à perda de miócitos, com fibrose de substituição, provavelmente associados à isquemia do miocárdio e redução do fluxo de reserva coronário. Estas alterações são frequentemente acompanhadas pela presença de trombos no AE e tromboembolismo arterial (Cesta, Baty, Keene, Smoak & Malarkey, 2005). Este estágio está associado a um prognóstico bastante reservado, não só pela taxa elevada de complicações e mortalidade por ICC refratária, mas também pela alta incidência de arritmias e morte súbita (Olivotto, Cecchi, Poggesi & Yacoub, 2012). A prevalência de gatos com CMH que desenvolve este estágio terminal é desconhecida (Cesta et al., 2005), ocorrendo em cerca de 5% dos casos em humanos (Harris et al., 2006).

2.4.6. Tromboembolismo arterial

O tromboembolismo arterial (TEA) é uma complicação importante da CMH e está associado a uma mortalidade elevada. A incidência de TEA em gatos com CMH é de aproximadamente 12 a 17% (Rush et al., 2002; Atkins, et al., 1992).

A formação do trombo ocorre primariamente ao nível do AE, explicando a localização arterial do êmbolo (Bédard, Lanevski-Pietersma & Dunn, 2007). A formação do trombo pode ocorrer quando um dos três componentes da tríade de Virchow está presente, que inclui, estase sanguínea, hipercoagulabilidade e lesão endotelial (Côté et al., 2011f).

A dilatação do AE resulta em turbulência e estase sanguínea, estando associado a um risco aumentado de desenvolvimento de TEA (Bédard et al., 2007). Um estudo retrospectivo que envolveu 100 gatos que apresentaram TEA e avaliou ecocardiograficamente, em modo-M, o diâmetro do AE, verificou que o AE estava gravemente dilatado em 57% dos casos, moderadamente dilatado em 14% e ligeiramente dilatado em 22%, tendo apresentado uma dimensão normal em apenas 5% dos casos (Laste & Harpster, 1995). Quando o AE torna-se moderadamente a gravemente dilatado, a velocidade do fluxo reduz, resultando na agregação dos glóbulos vermelhos, ativação plaquetária e conseqüente formação de trombos (Côté et al., 2011f). De facto, a velocidade do fluxo sanguíneo na aurícula esquerda parece estar reduzida em gatos com ecocontraste espontâneo (Schober & Maerz, 2006). O ecocontraste espontâneo é um padrão de fluxo sanguíneo tipo remoínho causado pela agregação de eritrócitos, que reflete a estase sanguínea localizada (Stokol et al., 2008).

O estado de hipercoagulabilidade resulta de um desequilíbrio sistêmico entre os fatores de coagulação e seus inibidores, favorecendo a geração de trombina e a formação de trombos. Este desequilíbrio pode ser criado pelo excesso de fatores de coagulação, como o fibrinogênio ou o fator VIII, e deficiência de inibidores, como a antitrombina. Contudo, diferentes estudos relatam resultados contraditórios relativamente à presença de um estado de hipercoagulabilidade em gatos com doença cardíaca (Côté et al., 2011f). Um estudo de Bédard et al. (2007) descreveu que 45% dos gatos com CMH assintomáticos apresentavam evidência de um estado de hipercoagulabilidade. Por outro lado, a lesão endotelial e a exposição do tecido subendotelial promove a formação de trombos ao atuar como substrato para a formação do coágulo e estimular a aderência e agregação plaquetária (Ware, 2011). Provavelmente uma combinação dos mecanismos anteriormente referidos contribuem para o desenvolvimento de TEA em gatos com CMH (Côté et al., 2011f).

Quando o trombo entra em circulação prossegue através do sistema arterial alojando-se numa artéria consoante o seu tamanho, sendo a localização mais comum, em cerca de 71% dos casos, a trifurcação da aorta abdominal. Outras localizações reportadas incluem a artéria braquial direita e menos frequentemente as artérias braquial esquerda, renais, mesentéricas, coronárias e cerebrais (Bowles, Coleman & Harvey, 2010). Para além da obstrução ao fluxo sanguíneo, o trombo liberta aminas vasoativas, incluindo o tromboxano A2 e a serotonina, que causam vasoconstrição e comprometem o fluxo sanguíneo colateral. A isquémia tecidual resultante causa lesão e inflamação adicionais (Ware, 2011). A manifestação clínica do TEA depende do local que é primariamente afetado, bem como do grau de comprometimento da circulação colateral e se a oclusão é total ou parcial (Bowles et al., 2010).

O prognóstico associado à ocorrência de TEA em gatos com CMH é reservado e o tempo médio de sobrevivência é geralmente reduzido. Um estudo que envolveu 74 gatos com CMH, obteve um tempo médio de sobrevivência de 61 dias em 9 gatos que apresentavam TEA (Atkins et al., 1992). Um outro estudo que envolveu 43 gatos com CMH e TEA associado, obteve um tempo médio de sobrevivência de 184 dias (Rush et al., 2002). Neste último estudo o TEA foi a principal causa de morte nos gatos com CMH.

2.5. Patologia

No exame anatomopatológico de gatos com CMH é geralmente evidente um aumento marcado do peso absoluto e relativo do coração (Fox, 2003a). Num estudo realizado por Liu, Roberts & Maron (1993), em que foi realizada uma avaliação *post-mortem* do coração de 51 gatos com CMH e de 60 gatos saudáveis, a relação entre o peso do coração e o peso corporal foi significativamente maior em gatos com CMH ($6,4 \pm 0,1 \text{g/kg}$) comparativamente a gatos saudáveis ($4,8 \pm 0,1 \text{g/kg}$).

O padrão morfológico da hipertrofia do VE em gatos com CMH é bastante heterogêneo. A hipertrofia concêntrica do VE pode ser simétrica ou assimétrica. A hipertrofia assimétrica pode

envolver maioritariamente o SIV ou a parede livre do VE. A hipertrofia concêntrica do VE apresenta-se geralmente como um espessamento difuso mas pode envolver apenas segmentos contíguos ou não contíguos do SIV ou da parede livre (Fox, 2003a). Os músculos papilares apresentam-se frequentemente hipertrofiados, sobretudo em gatos da raça Maine Coon, sendo geralmente a primeira região a desenvolver hipertrofia (Kittleson et al., 1999).

A câmara ventricular esquerda surge frequentemente com dimensões reduzidas devido ao espessamento do miocárdio. Nas formas mais ligeiras de CMH, a parede do VE pode encontrar-se menos espessada e associada a um diâmetro do VE normal (Fox, 2003a).

Pode ainda ser observado, em alguns casos, um adelgaçamento do ápice ventricular esquerdo assim como a presença de enfarte focal do miocárdio (Fox, 2003a). Adicionalmente, uma placa fibrótica pode ser visível na porção basilar do SIV, no local de contacto do folheto anterior da válvula mitral, em gatos que apresentaram SAM significativo (MacDonald, 2010).

O AE apresenta-se frequentemente dilatado em gatos com disfunção diastólica significativa. Também pode ser observada a presença de trombo no interior do AE ou da aurícula esquerda (MacDonald, 2010). Na presença de ICC, para além da dilatação do AE, os pulmões surgem edemaciados, pesados e congestionados (Côté et al., 2011f).

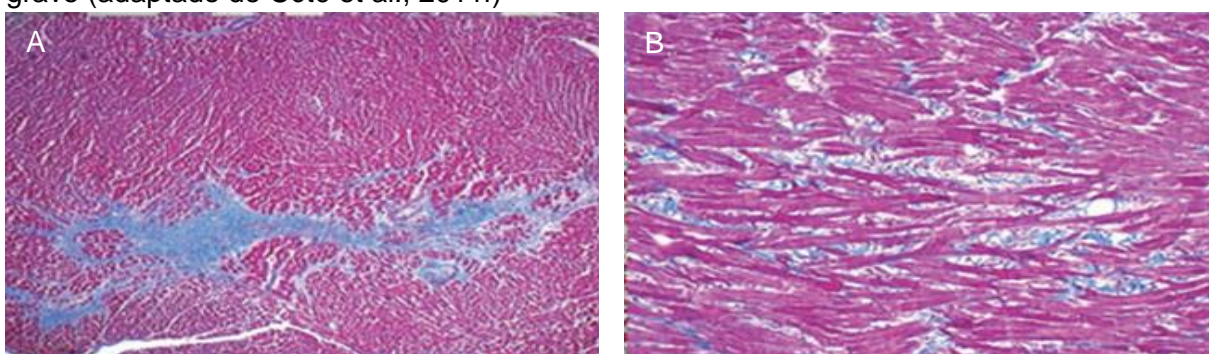
Microscopicamente, os cardiomiócitos surgem hipertrofiados e apresentam um núcleo aumentado, retangular e hipercrómico (Fox, 2003a). A principal característica histopatológica observada em pacientes com CMH é a desorganização das miofibrilas do ventrículo esquerdo em mais de 5% da seção tecidual, que são identificadas como cardiomiócitos desalinados, orientados perpendicularmente ou obliquamente entre si (figura 5) (Côté et al., 2011f). Outras afeções que provocam hipertrofia concêntrica, podem estar associadas a desorganização miofibrilar, envolvendo, nestes casos, menos de 1% do miocárdio (Kittleson, 1998).

Num estudo que comparou as alterações histopatológicas em gatos e humanos com CMH, apenas 27% (14/51) dos gatos com CMH, comparativamente a 92% (35/38) dos humanos, apresentaram desorganização miofibrilar ao nível do SIV afetando mais de 5% da seção tecidual (Liu et al., 1993). Neste estudo, a maioria dos gatos eram domésticos de pêlo curto. Outro estudo envolvendo 8 gatos de raça Maine Coon com CMH revelou a presença de desorganização miofibrilar moderada a marcada, afetando mais de 5% da seção tecidual do SIV ou da parede livre do VE, em todos os gatos. De facto, a desorganização miofibrilar parece ser um achado histopatológico consistente em gatos de raça Maine Coon com CMH (Kittleson et al., 1999).

Outra alteração histopatológica frequente em indivíduos com CMH é a remodelação da microcirculação coronária associada a espessamento da parede arteriolar, que ocorre devido à proliferação do tecido conectivo e do músculo liso na camada íntima e média (Kittleson, 1998; Fox, 1999; MacDonald, 2010). As artérias coronárias alteradas surgem em zonas hipertrofiadas e não hipertrofiadas e, particularmente quando associadas a microtrombos, resultam em estreitamento do lúmen vascular, o que limita o fluxo sanguíneo coronário.

Adicionalmente, na presença de hipertrofia concêntrica ocorre redução da densidade capilar o que agrava a redução da perfusão miocárdica e pode conduzir a isquemia e necrose do miocárdio e fibrose de substituição (MacDonald, 2010; Khor et al., 2014). De facto, as artérias coronárias intramurais alteradas estão frequentemente associadas a regiões de fibrose miocárdica em indivíduos com CMH (Liu et al., 1993). A fibrose intersticial e de substituição é um achado histopatológico comum em gatos com CMH. A fibrose de substituição é um processo de reparação que ocorre em locais de necrose miocárdica (figura 5). A fibrose intersticial ocorre segundo um padrão reticulado e provavelmente desenvolve-se secundariamente a efeitos deletérios das neurohormonas (MacDonald, 2010).

Figura 5. Cortes histológicos do ventrículo esquerdo num gato de raça Maine Coon com CMH grave (adaptado de Côté et al., 2011f)



Legenda: (A)- Corte histológico com presença de fibrose de substituição extensa; (B)- Corte histológico evidenciando o desarranjo das miofibrilas que se alinham perpendicularmente ou obliquamente entre si.

2.6. Diagnóstico

2.6.1. História e sinais clínicos

Grande parte dos gatos com CMH (33%-55%) apresentam-se assintomáticos no momento de diagnóstico (Rush et al., 2002; Atkins et al., 1992). O diagnóstico ocorre frequentemente após a deteção ocasional de sopro cardíaco, ruído de galope ou arritmia durante exames de rotina (Fox, 1999). Noutros casos, dificuldades respiratórias representam a primeira manifestação clínica de CMH, ocorrendo em 32 a 46% dos pacientes (Rush et al., 2002; Atkins et al., 1992). Gatos com ICC geralmente apresentam dispneia e/ou taquipneia e, ocasionalmente, letargia, anorexia e perda de peso, associados a edema pulmonar, derrame pleural ou ambos (Bonagura, 2010). Alguns gatos com ICC apresentam tosse, muitas vezes confundida com vômito, apesar de ser raramente observada (Côté et al., 2011f).

Num estudo realizado em 260 gatos com CMH, Rush et al. (2002) identificaram, em cerca de 50% dos gatos, vários eventos precipitantes do desenvolvimento de ICC, como a administração recente de fluidos ou de corticosteróides, a realização de uma cirurgia ou anestesia ou situações de *stress*.

A síncope é um sinal pouco frequente, ocorrendo, segundo Rush et al (2002), em cerca de 4% dos casos (10/260), estando geralmente associada a taquiarritmias, a obstrução significativa do trato de saída do VE ou a tromboembolismo arterial (Côté et al., 2011f).

Sintomas como dispneia, angina, síncope e intolerância ao exercício são regularmente descritos em humanos com CMH, muitas vezes acompanhada de obstrução do fluxo de saída do VE. Estes sintomas ocorrem associados ao aumento da pressão no VE durante o exercício, já que a obstrução do fluxo de saída do VE aumenta com o aumento da contratilidade. O aumento da pressão intraventricular resulta em isquémia do miocárdio e aumento da pressão de enchimento ventricular diastólico durante o exercício (Maron et al., 2003). É difícil identificar estes sintomas em gatos, uma vez que, ao contrário dos humanos, os gatos são mais sedentários e tendem a mascarar sintomas ligeiros e intermitentes (Côté et al, 2011f).

O aparecimento súbito de parésia ou paralisia dos membros é observado com alguma frequência em gatos com CMH e está associado a tromboembolismo arterial. A apresentação clínica varia de acordo com a localização do êmbolo, duração da oclusão e funcionalidade da circulação colateral. A embolização ao nível das artérias distais afetando o(s) membro(s), geralmente resulta em parésia aguda e dor (Côté et al., 2011b).

A ocorrência de morte súbita pode ser a primeira manifestação clínica de CMH e pode ocorrer secundária a alterações de ritmo ou a TEA. O diagnóstico de CMH por morte súbita pode ocorrer em qualquer idade mas parece ser mais comum em gatos jovens, com menos de 5 anos de idade (Côté et al., 2011f).

2.6.2. Exame físico

A alteração mais frequente identificada no exame físico é a auscultação de um sopro sistólico, estando presente em 42% a 73% dos gatos com CMH (Ferasin et al., 2003; Payne et al., 2013). O sopro sistólico é causado pelo movimento sistólico anterior da válvula mitral (SAM) associado a obstrução dinâmica do trato de saída do VE e pela regurgitação da válvula mitral (MacDonald, 2010). O sopro é geralmente holossistólico paraesternal esquerdo dinâmico, aumentando de intensidade de acordo com o grau de obstrução do fluxo de saída do VE, que varia com o aumento da frequência cardíaca e contratilidade (Ware, 2011).

A identificação de sopro é pouco sensível (31-42%) no diagnóstico de cardiomiopatias em gatos assintomáticos (Paige et al., 2009; Wagner et al., 2010). A auscultação de sopro pode ocorrer associado a outras cardiomiopatias (Ferasin et al., 2003). A presença de sopros de grau superior ou igual a III/VI apresenta uma sensibilidade superior (61%) para o diagnóstico de CMH (Wagner et al., 2010). Concluindo, a auscultação de um sopro sistólico não é suficiente para a obtenção de um diagnóstico definitivo, sendo necessária a realização de exames de diagnóstico adicionais.

A auscultação de um sopro pode ser um achado benigno associado a obstrução dinâmica do trato de saída do ventrículo direito, que está presente em 25% a 69% de gatos saudáveis

assintomáticos com sopro audível (Paige et al., 2009; Wagner et al., 2010). Este sopro benigno é geralmente de baixa intensidade, de grau I a III/VI e dinâmico, aumentando de intensidade com o aumento da frequência cardíaca (Côté et al., 2011f).

A detecção de um ruído de galope é a segunda alteração mais frequente, estando presente em aproximadamente 33% dos gatos com CMH (Ferasin et al., 2003). O ruído de galope resulta da reverberação das paredes ventriculares durante o enchimento diastólico, na presença de complacência ventricular reduzida ou associado ao aumento da pré-carga, refletindo distúrbios da função diastólica (Côté et al., 2011f).

O aumento da frequência cardíaca em gatos com CMH é variável. A frequência cardíaca é influenciada por múltiplos fatores, incluindo fatores ambientais e *stress*, pelo que a presença de taquicardia não é específica de qualquer doença cardíaca (Côté et al., 2011f). Fox et al. (1995), descreveram a ausência de diferenças significativas entre a frequência cardíaca de gatos saudáveis e com CMH assintomáticos, tendo, no entanto, obtido frequências cardíacas significativamente mais altas em gatos com ICC concomitante.

Ao exame físico podem ainda ser detetadas alterações do ritmo cardíaco. Após a auscultação de uma alteração de ritmo é essencial a realização de um eletrocardiograma (ECG) para definir a arritmia (Ferasin, 2009a).

Relativamente à auscultação pulmonar, em gatos com edema pulmonar o murmúrio vesicular encontra-se diminuído associado à auscultação de ferveores no final da inspiração e a frequência respiratória encontra-se aumentada. Na presença de derrame pleural, os sons pulmonares geralmente estão abafados ventralmente (Ware, 2011).

As membranas mucosas podem apresentar uma coloração normal, mesmo na presença de edema pulmonar, ou apresentar-se pálidas ou cianóticas em casos de ICC mais avançada. O tempo de repleção capilar pode estar aumentado associado a insuficiência cardíaca de baixo débito. O pulso femoral geralmente apresenta-se normal, exceto na presença de taquiarritmia marcada, de insuficiência cardíaca de baixo débito ou de TEA (Côté et al., 2011f).

A ocorrência de TEA na aorta terminal está associada a um pulso femoral fraco ou não palpável e a extremidades frias e por vezes cianóticas. O exame neurológico geralmente revela ausência de sensibilidade profunda mas reflexo patelar normal (Côté et al., 2011b). Hipotermia retal é observada em grande parte dos gatos com cardiomiopatias geralmente por diminuição da perfusão sistémica e não por obstrução da perfusão retal (Smith et al., 2003).

2.6.3. Eletrocardiografia

A eletrocardiografia apresenta uma baixa sensibilidade no diagnóstico de CMH mas é considerado o teste de diagnóstico de eleição para a avaliação de alterações de ritmo e de condução. A detecção de arritmias por ECG em gatos com CMH é relativamente frequente. Num estudo realizado por Payne et al. (2013), que envolveu 244 gatos com CMH, 31,1% (76/244) apresentaram arritmia detetada através do ECG. Por outro lado, Jackson, Lehmkuhl

& Adin (2014), numa população significativamente menor, que envolveu 17 gatos com CMH, detetou alterações de ritmo em 17,6% dos pacientes (3/17). Estes pacientes foram também submetidos a eletrocardiografia ambulatoria durante 24 horas, através de monitorização por Holter, tendo, neste caso, detetado arritmia em 100% dos pacientes. De facto, algumas formas de arritmia paroxística podem não ser detetadas por ECG convencional realizado na clínica (Ferasin, 2012). A deteção de arritmias episódicas mas sintomáticas é importante porque estas podem beneficiar de terapêutica antiarrítmica (Côté et al., 2011f).

Os complexos ventriculares prematuros, seguidos por taquicardia ventricular, são a alteração de ritmo mais frequente em gatos com CMH (Fox & Harpster, 1999; Ferasin et al., 2003), parecendo ocorrer com maior frequência em gatos com TEA concomitante.

A deteção de complexos atriais prematuros, taquicardia supraventricular e fibrilhação atrial pode ocorrer em gatos com CMH associada a dilatação marcada do AE. A presença de taquiarritmias conduz ao agravamento da função diastólica, podendo limitar o enchimento ventricular diastólico, quando as frequências cardíacas ultrapassam os 240 a 280 bpm, e conduzir ao desenvolvimento de ICC em gatos com CMH anteriormente compensada. A deteção de bradiarritmias é rara, ocorrendo associadas a isquémia, fibrose ou enfarte do miocárdio (Côté et al., 2011f).

A alteração de condução mais frequente é o bloqueio do fascículo anterior esquerdo (LAFB), ocorrendo em 11 a 28% dos gatos com CMH (Fox et al., 1999; Ferasin et al., 2003). Gatos com cardiomiopatias estão predispostos para o desenvolvimento de bloqueio de ramo esquerdo na subdivisão do fascículo anterior. O LAFB não parece ser clinicamente relevante e a sua deteção aumenta a suspeita da presença de cardiomiopatia (Côté et al., 2011a). A observação de alterações histológicas, nomeadamente de fibrose envolvendo o ramo esquerdo do feixe His em gatos com CMH apoia a relação entre a CMH e o LAFB (Kaneshige, Machida, Itoh & Yamane, 2006). O LAFB produz uma onda R alta na derivação I e aVL e uma onda S profunda na derivação II, III e aVF, com conseqüente desvio do eixo elétrico para a esquerda (Côté et al., 2011a)

O bloqueio atrioventricular de 1º, 2º ou 3º grau ocorre raramente associado a CMH. Num estudo realizado em 13 gatos com CMH e bloqueio atrioventricular de 3º grau, todos os gatos apresentaram uma degeneração marcada associada a fibrose de substituição do sistema de condução atrioventricular e fibrose do endocárdio e miocárdio na porção basilar do SIV (Kaneshige et al., 2006). Este estudo revelou ainda a presença de fibrose ligeira a moderada e menos extensa, relacionada com idade, na grande maioria dos gatos controlo. Côté et al. (2011f) colocaram a hipótese de forças mecânicas anormais associadas à CMH e a obstrução do fluxo de saída do VE associado a SAM como amplificadoras das alterações fibróticas do sistema de condução atrioventricular normais associadas à idade.

O ECG é considerado um método pouco sensível na deteção de dilatação das câmaras cardíacas e hipertrofia ventricular. Num estudo conduzido por Ferasin et al. (2003) apenas

25% dos gatos com CMH apresentavam alterações no ECG compatíveis com espessamento do VE, nomeadamente, amplitude do complexo QRS superior a 0,9 mV. O prolongamento da onda P (>0,04s) é um indicador, apesar de pouco sensível (0 a 30%), de dilatação do AE. Contudo a presença desta alteração na onda P apresenta uma elevada especificidade (90 a 100%) na deteção de dilatação do AE (Schober, Maerz, Ludewig & Stern, 2007).

2.6.4. Radiografia Torácica

A radiografia torácica é considerada o método de diagnóstico de eleição de ICC, sendo também essencial na monitorização da progressão da doença e avaliação da resposta ao tratamento. Contudo, a radiografia torácica apresenta uma baixa sensibilidade no diagnóstico de CMH, especialmente na deteção de hipertrofia concêntrica do VE, apresentando-se frequentemente sem alterações nas formas ligeiras a moderadas da doença (Bahr, 2013).

A aparência radiográfica de ICC esquerda nos gatos é altamente variável. A radiografia torácica permite identificar o aumento global da silhueta cardíaca, o aumento do átrio esquerdo, a distensão venosa pulmonar e a presença de edema pulmonar cardiogénico ou de derrame pleural (Ware, 2011).

Os gatos não apresentam um padrão particular de distribuição do edema pulmonar, contrariamente à distribuição característica perihilar e caudodorsal que se verifica nos cães. A distribuição do edema pulmonar em gatos pode ser local a difusa, afetando os campos pulmonares de forma heterogénea e não uniforme (Thrall, 2013a). Num estudo realizado por Benigni, Morgan & Lamb (2009), que incluiu 23 gatos com edema pulmonar cardiogénico, 61% apresentaram uma distribuição difusa não uniforme e 39% apresentaram uma distribuição regional, afetando predominantemente os campos pulmonares ventrais em 22% dos casos, os campos pulmonares caudais em 13% e a região perihilar em 4% dos casos.

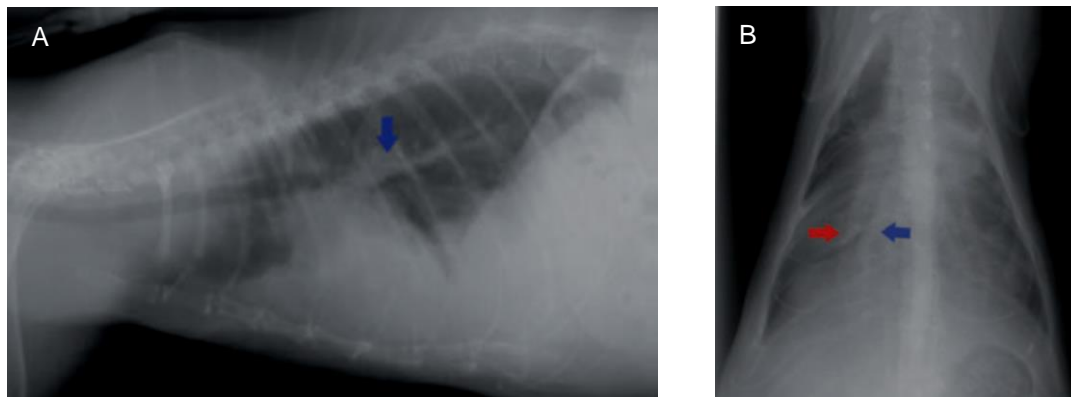
O edema pulmonar é geralmente assimétrico (78%) e afeta mais do que um lobo pulmonar (Benigni et al., 2009). Um grau variável de infiltrado intersticial e alveolar desenvolve-se com o edema pulmonar. Em alguns pacientes, também pode ocorrer infiltração peribrônquica, produzindo um padrão brônquico associado (Thrall, 2013a).

Outra alteração característica que ocorre com o aumento da pressão do AE e está geralmente presente na ICC esquerda é a dilatação da veia pulmonar. Apesar de frequentemente presente, a sua ausência não permite excluir a presença de ICC, podendo estar ausente em pacientes desidratados ou tratados com diuréticos (Benigni et al., 2009).

Apesar de menos frequente, a ICC em gatos também pode apresentar-se sob a forma de derrame pleural. O derrame pleural caracteriza-se pela acumulação de líquido radiopaco no espaço pleural com aumento da radiopacidade e arredondamento das margens na região dorsal ao esterno, visível na projeção LL. Os sinais radiográficos de derrame pleural incluem ainda o alargamento das fissuras interlobares, a retração da superfície pleural pulmonar relativamente à pleura parietal e a redução da observação da silhueta cardíaca e dos limites

do diafragma (figura 6). Nas projeções VD por vezes é visível o arredondamento do sulco costo-frénico. O deslocamento dorsal da traqueia pode ocorrer em gatos com derrame pleural moderado a grave, independentemente do tamanho do coração, não sendo um indicador de cardiomegália em gatos com derrame pleural significativo (Côté et al., 2011d; Thrall, 2013b).

Figura 6. Radiografias torácicas em projecção lateral (A) e dorsoventral (B) de um gato com CMH grave e insuficiência cardíaca congestiva (adaptado de Côté et al., 2011f).



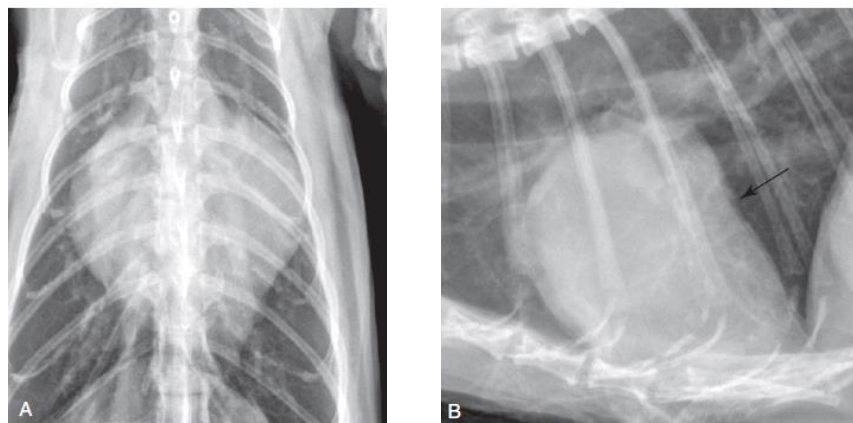
Legenda: (A)- Na vista LL a silhueta cardíaca surge parcialmente apagada pelo derrame pleural, com aumento da radiopacidade na região dorsal ao esterno. Ao nível do hilo, a veia pulmonar lobar caudal surge dilatada (seta azul). (B)- Na projeção DV a silhueta surge indistiguível, sendo visível a dilatação da rede vascular pulmonar, com maior diâmetro da veia pulmonar lobar caudal direita (seta azul) comparativamente à artéria pulmonar lobar caudal direita (seta vermelha). Também é visível um padrão de edema pulmonar misto.

A dilatação do AE pode ser identificada de forma subjectiva por radiografia torácica. Na projeção LL o AE ocupa a área caudodorsal da silhueta cardíaca (Bahr, 2013). A dilatação do AE conduz à alteração desta região, com a formação de uma concavidade ligeira na porção caudodorsal da silhueta cardíaca. A margem caudal da silhueta cardíaca surge mais recta e vertical e a porção caudal da traqueia e a carina podem surgir elevadas dorsalmente (Muhlbauer & Kneller, 2013). Schober, Wetli & Drost (2014) compararam a avaliação da dilatação do átrio esquerdo por radiografia e ecocardiografia. Neste estudo, 81 gatos apresentaram dilatação do AE detetada por ecocardiografia. Dos gatos anteriormente diagnosticados por avaliação ecocardiográfica, 72% apresentaram alterações radiográficas compatíveis com dilatação do AE. Neste estudo, a deteção de dilatação do AE por radiografia torácica apresentou uma sensibilidade de 72% e especificidade de 74%.

Quando o AE está marcadamente dilatado, pode estender-se para o lado direito, resultando numa aparência semelhante à dilatação biatrial. Com a dilatação marcada do AE, associada ao VE não dilatado, a silhueta cardíaca assume uma forma característica com uma base larga que afunila em direcção ao ápex, criando uma forma triangular, também denominada de coração de São Valentim, nas projeções VD e DV. Esta forma pode ocorrer por dilatação marcada do AE ou por dilatação do átrio esquerdo e direito, não sendo específica de CMH.

As projeções VD e DV são mais sensíveis na detecção de dilatação do AE (Bahr, 2013). Na projeção VD e DV, a aurícula esquerda dilatada, pode ser visível, como uma saliência, na posição entre as 1:30 e 3 horas, utilizando a analogia do relógio (Schober et al., 2014).

Figura 7. Radiografias torácicas em projecção ventrodorsal (A) lateral (B) de um gato com cardiomiopatia hipertrófica (adaptado de Bahr, 2013)



Legenda: (A)- A marcada dilatação do átrio esquerdo apresenta uma aparência característica, frequentemente denominada como coração de São Valentim (B)- A dilatação do átrio esquerdo cria uma saliência côncava na região caudal da silhueta cardíaca (seta).

A avaliação das dimensões da silhueta cardíaca por radiografia torácica pode ser realizada, objetivamente, através da medição do *Vertebral Heart Score* (VHS). Este método compara as dimensões cardíacas, através da medição dos eixos longo e curto cardíacos, com o comprimento dos corpos das vértebras torácicas, representando o tamanho do coração proporcionalmente ao tamanho corporal. Num estudo realizado em 100 gatos saudáveis o VHS obtido em projeção lateral foi de $7,5 \pm 0,3$ vértebras (Litster & Buchanan, 2000). Um VHS normal não permite excluir CMH, uma vez que a hipertrofia concêntrica do VE está associada a um espessamento do miocárdio com redução da dimensão da câmara ventricular esquerda e sem aumento das suas dimensões exteriores (Bahr, 2013).

2.6.5. Ecocardiografia transtorácica

O exame ecocardiográfico transtorácico é considerado um método não-invasivo essencial para o diagnóstico de CMH e para a sua diferenciação de outras cardiomiopatias (Ware, 2011). A ecocardiografia permite quantificar e localizar a hipertrofia do miocárdio, aferir a dimensão das câmaras cardíacas, detetar a presença de obstrução dinâmica do fluxo de saída do VE, avaliar a função diastólica e sistólica e identificar a presença de trombo intracardíaco ou de condições pré-trombóticas (Chetboul et al., 2009; Ware, 2011).

Um diagnóstico mais precoce de CMH pode ser obtido através do recurso a Doppler Tecidual. O Doppler Tecidual é uma ferramenta mais sensível comparativamente à ecocardiografia tradicional na deteção de alterações regionais do miocárdio (Chetboul et al., 2006b). De facto,

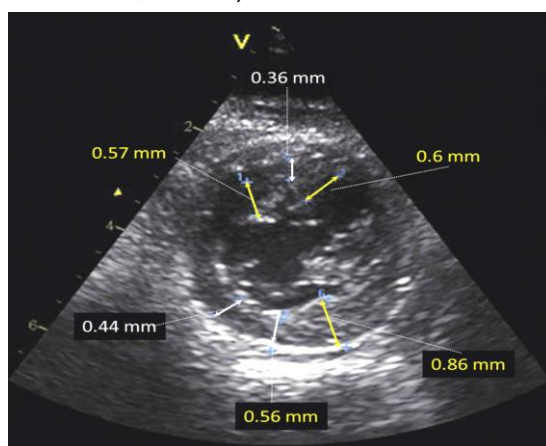
permite revelar alterações da função diastólica ou sistólica do miocárdio antes da hipertrofia ser detetável pela ecocardiografia tradicional (Chetboul et al., 2009; De Madron, 2015b).

2.6.5.1. Avaliação da Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo

A hipertrofia concêntrica do VE é geralmente definida como uma espessura da parede livre ou do septo interventricular maior ou igual a 6 mm no final da diástole (Fox et al., 1995; Bonagura, 2000). Contudo, vários estudos definem como limite superior normal 5,5 mm ou consideram o intervalo de valores entre 5,5 e 5,9 mm dúbio relativamente à presença ou ausência de hipertrofia (Abbott & Maclean, 2010; Wagner et al., 2010; Côté et al., 2011f; Granström et al, 2011). De facto, vários autores referem valores superiores a 5,5 mm como um limite sensível e superiores a 6,0 mm como específico na definição hipertrofia ventricular (Fox et al, 1995; Bonagura et al., 2015). Adicionalmente, na identificação de hipertrofia do VE, alguns autores consideram apenas a medição máxima, enquanto outros estipulam que pelo menos 50% de um segmento do SIV ou da parede livre deve estar afetado (Wagner et al, 2010).

A medição da espessura do SIV e da parede livre do VE deve, preferencialmente, ser realizada recorrendo à ecocardiografia bidimensional, em corte paraesternal direito de eixo curto, ao nível dos músculos papilares, imediatamente abaixo das cordas tendíneas (MacDonald, 2010; Côté et al., 2011f). Esta medição realiza-se no final da diástole ventricular, utilizando a primeira imagem, durante ou após o encerramento da válvula mitral, correspondendo à imagem de maior diâmetro interno do ventrículo esquerdo (Boon, 2011a) ou, no ECG, ao pico do complexo QRS (Côté, MacDonald, Meurs & Sleeper, 2011b). A medição da espessura da parede livre do VE deve ser feita desde a superfície do endocárdio até à superfície do saco pericárdico. O SIV deve ser medido desde a superfície septal direita até à superfície septal esquerda (figura 8) (Boon, 2011a).

Figura 8. Vista paraesternal direita com imagem em eixo curto, no fim da diástole, de um gato com CMH (adaptado de De Madron, 2015b)

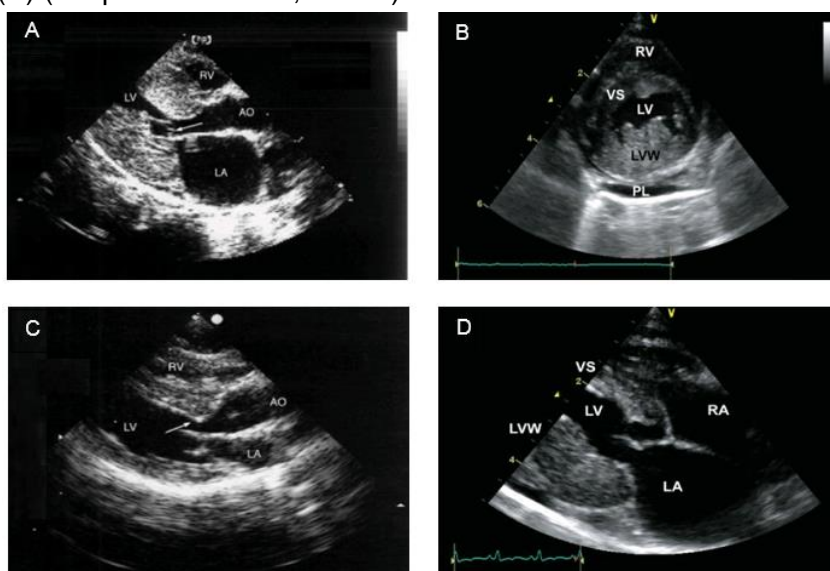


Legenda: A hipertrofia é marcadamente heterogénea e afeta apenas os segmentos laterais (craniais) da parede livre e do SIV.

Embora não exista uma definição formal de hipertrofia concêntrica ligeira, moderada ou grave, Côté et al. (2011f) sugere a classificação de ligeira se os valores de espessura se encontrarem entre 6,0 a 6,5 mm, moderada se entre 6,6 a 7,5 mm e grave se maior que 7,5 mm. Num estudo recente, conduzido por Payne et al. (2013), encontrou-se uma correlação significativa entre a espessura da parede do VE no final da diástole e o risco de morte, para valores superiores ou iguais a 9,0 mm, com tempos semelhantes de sobrevivência em gatos com valores entre 6,0 e 8,9 mm.

A CMH é uma doença heterogênea caracterizada por uma grande variedade de padrões fenotípicos (figura 9) (Fox, 1999). Alguns gatos apresentam hipertrofia concêntrica simétrica difusa, com a parede livre e o SIV afetados num grau semelhante (Boon, 2011b). Contudo, observa-se com maior frequência hipertrofia concêntrica assimétrica do VE (Côté et al., 2011f). Num estudo ecocardiográfico que envolveu 86 gatos com CMH, a maioria dos casos apresentava hipertrofia assimétrica do VE (59%), afetando primariamente o SIV com maior frequência (42%) e, num menor número de casos (17%), a parede livre (Peterson, Moïse, Brown, Erb & Slater, 1993). A hipertrofia é considerada simétrica se o rácio SIVd/PLVEd estiver entre 0,7 e 1,3 e assimétrica, com espessamento predominante do SIV ou PLVE, se o rácio for, respetivamente, maior que 1,3 ou menor que 0,7 (Moïse et al, 1986).

Figura 9. Imagens ecocardiográficas de diferentes padrões fenotípicos de CMH em vista paraesternal direita de eixo longo no trato de saída do VE (A, C) e em quatro câmaras (D) e de eixo curto (B) (adaptado de Boon, 2011b).



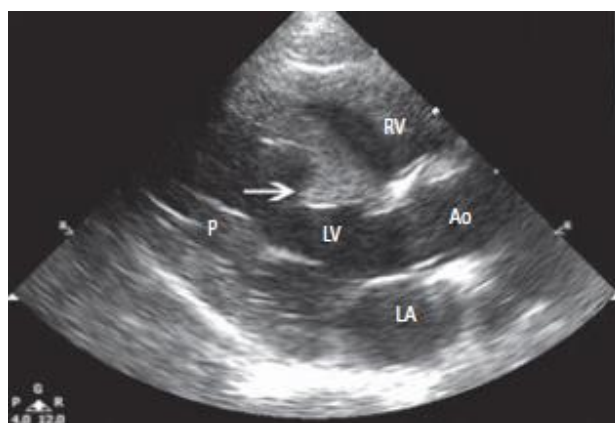
Legenda: (A)- Hipertrofia concêntrica simétrica do VE, com espessamento semelhante do SIV e da parede livre. Nesta imagem é ainda, possível observar a presença de movimento sistólico anterior da válvula mitral (seta) e a dilatação do átrio esquerdo. (B)- Hipertrofia concêntrica assimétrica do VE envolvendo a parede livre. (C)- Hipertrofia concêntrica assimétrica do VE envolvendo o SIV. (D)- Hipertrofia concêntrica assimétrica do VE envolvendo a parede livre. RV: ventrículo direito; RA: átrio direito; LV: ventrículo esquerdo; LA: átrio esquerdo; LVW: parede livre do ventrículo esquerdo; VS: septo interventricular; AO: aorta; PL: derrame pleural.

A hipertrofia concêntrica do VE apresenta-se geralmente como um espessamento difuso, simétrico ou assimétrico. Contudo, pode também afetar apenas segmentos contíguos ou não contíguos do SIV ou parede livre do VE (Ferasin, 2009b; Ware, 2014b). Formas mais focais de CMH foram descritas, em que a base do septo, o ápice, áreas médio-ventriculares ou os músculos papilares estão regionalmente hipertrofiados (Boon, 2011b).

Um estudo ecocardiográfico, que avaliou as variações morfológicas em 111 gatos domésticos de pêlo curto previamente diagnosticados com CMH, revelou a presença de cinco padrões maioritários de hipertrofia (Brizard, Amberger, Hartnack, Doherr & Lombard, 2009). Dos gatos avaliados, a maioria, 61% (67/111), apresentaram hipertrofia difusa envolvendo porções extensas do septo e da parede livre. Com menor frequência, em 13,6 % dos casos, observou-se hipertrofia generalizada do SIV e apenas da porção basal e anterior do SIV em 11,8 % dos casos. Finalmente, sem envolvimento de outra região, em 7,2% dos casos, apenas a parede livre estava afetada nas suas porções basais ou apicais e 6% dos gatos apresentaram apenas hipertrofia dos músculos papilares.

Alguns gatos com CMH podem apresentar hipertrofia focal da base do SIV. Existe atualmente uma discussão, tanto em medicina humana como veterinária, se esta hipertrofia focal pode ser uma variante benigna relacionada com a idade ou uma forma atípica ou atenuada de CMH (Belenkie, MacDonald & Smith, 1988; Krasnow, 1997). A região basilar do SIV deve ser avaliada recorrendo à vista paraesternal direita em eixo longo de quatro câmaras ou do trato de saída do VE (figura 10), por permitir uma melhor visualização e uma mais correta avaliação da porção basal do septo comparativamente à vista de eixo curto (Côté et al., 2011f).

Figura 10. Vista paraesternal direita com imagem em eixo longo no trato de saída do VE, de hipertrofia concêntrica na porção basilar do SIV, de um gato com CMH (adaptado de Côté et al., 2011f).



Legenda: Presença de hipertrofia grave (espessura de 9 mm) da região basilar do SIV (seta). RV: ventrículo direito; LV: ventrículo esquerdo; LA: átrio esquerdo; Ao: aorta; P: músculo papilar.

Vários estudos comparativos sugerem que diferentes raças poderão estar predispostas para diferentes padrões de hipertrofia (Granström et al., 2011). A avaliação do padrão de hipertrofia foi inicialmente realizada em populações de gatos maioritariamente domésticos de pêlo curto,

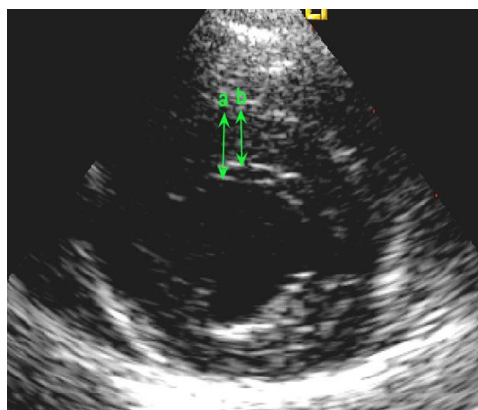
onde a hipertrofia difusa simétrica do VE predominou (Fox et al., 1995; Brizard et al., 2009). Num estudo retrospectivo, conduzido por Trehieu-Sechi et al. (2012), que pretendia comparar características clínicas e ecocardiográficas de CMH em gatos domésticos de pêlo curto, de raça Persa, Sphynx, Maine Coon e Chartreux, verificou-se uma marcada variabilidade fenotípica, dependente da raça, em diversas características. Relativamente aos padrões geométricos do VE foi identificada uma diferença significativa entre raças, com gatos da raça Persa (18/41, 43,9%) e Chartreux (6/14, 42,9%) a apresentarem hipertrofia focal da base do SIV e gatos de raça Maine Coon (13/28, 46,4%) e domésticos de pêlo curto (82/239, 33,4%) a apresentarem hipertrofia difusa simétrica com maior frequência. Por outro lado, os gatos de raça Sphynx não apresentaram um padrão morfológico predominante.

Noutro estudo envolvendo 28 gatos de raça British Shorthair foi observada uma predominância de hipertrofia difusa simétrica (78.6%) (Granström et al., 2011). Contrariamente ao descrito por Trehieu-Sechi et al. (2012), um estudo realizado em gatos Maine Coon com CMH verificou que a hipertrofia nesta raça é mais frequentemente confinada e geralmente mais grave nos músculos papilares e na parede livre do que no SIV (Kittleson et al., 1999).

Alguns gatos apresentam, para além de hipertrofia do ventrículo esquerdo, hipertrofia concêntrica do ventrículo direito (Boon, 2011b). Esta apresentação pode estar relacionada com o desenvolvimento de hipertensão pulmonar secundária à disfunção diastólica ou regurgitação mitral (Finocchiaro et al., 2014). Contudo, num estudo realizado em humanos com CMH e com prévia exclusão de pacientes com hipertensão pulmonar, um terço dos pacientes apresentava hipertrofia concêntrica do ventrículo direito (Maron et al., 2007). Com estes dados foi sugerida a hipótese da hipertrofia concêntrica do ventrículo direito ser uma expressão fenotípica influenciada por uma mutação sarcomérica. Adicionalmente, também foi identificada a existência de uma correlação entre a presença de hipertrofia concêntrica e disfunção ventricular direita e o risco de morte (Côté et al., 2011f).

A ecocardiografia em modo-M ao nível das cordas tendíneas permite obter medições de espessura do SIV, da parede livre e do diâmetro ventricular durante diferentes períodos do ciclo cardíaco. Apesar da avaliação da hipertrofia recorrendo ao modo-M ser possível, esta apresenta várias limitações como a maior possibilidade de erros por angulação inapropriada do feixe de ultra-sons, a dificuldade em localizar regiões discretas de hipertrofia ou, por outro lado, a possibilidade de incluir na medição falsos tendões (figura 11) ou os músculos papilares (Fuentes, 2008; MacDonald, 2010; Wagner et al, 2010). Para colmatar estas limitações, o modo-M deverá ser guiado pelo modo 2-D. Por outro lado, uma desvantagem que pode ser identificada associada ao modo 2-D é a menor precisão temporal dos eventos cardíacos e, portanto, o maior risco de realizar medições em tempos diferentes do final da diástole (Wagner et al., 2010).

Figura 11. Ecocardiografia bidimensional, ao nível dos músculos papilares, numa vista paraesternal direita de eixo curto num gato (adaptado de Wagner et al, 2010).

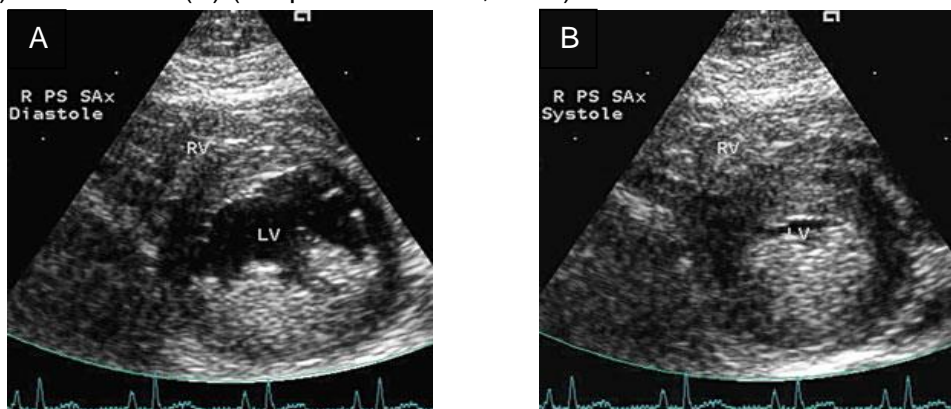


Legenda: seta a- representação de medição incorreta da espessura do SIV (inclusão do falso tendão); seta b- representação de medição correta da espessura do SIV.

O diagnóstico de CMH pode ser questionável na presença de hipertrofia moderada ou focal. A espessura do SIV e da parede livre do VE podem estar falsamente aumentados (pseudohipertrofia) se o animal estiver desidratado (Campbell & Kittleson, 2007; De Madron, 2015d) ou taquicárdico (Ware, 2011). A obliteração do lúmen ventricular no final da sístole também pode surgir em gatos gravemente desidratados ou associada a hipertrofia concêntrica grave (Côté et al., 2011f).

A visualização de regiões de aumento de ecogenicidade na região subendocárdica e nos músculos papilares (figura 12) é um possível marcador de isquémia crónica do miocárdio e consequente fibrose local (Ware, 2011). Os músculos papilares apresentam frequentemente esta imagem por se encontrarem mais vulneráveis a isquémia, já que se encontram mais afastados do suprimento sanguíneo pelos vasos coronários (Côté et al., 2011f).

Figura 12. Vista paraesternal direita com imagem em eixo curto de um gato com CMH em diástole (A) e em sístole (B) (adaptado de Ware, 2011).



Legenda: A hipertrofia concêntrica está limitada à parede livre e aos músculos papilares. Na região hipertrofiada são visíveis zonas hiperecogénicas consistentes com isquémia crónica e fibrose nas regiões subendocárdicas e médio-ventriculares. LV= ventrículo esquerdo.

A medição da massa do VE permite uma avaliação mais correta da extensão da hipertrofia. Esta medição pode ser realizada recorrendo a vários métodos, que requerem que se assumam o VE como tendo uma forma elíptica. Contudo, verificou-se que estes modelos, como o modelo de área-comprimento e o elipsóide truncado, sobre ou subestimam a massa ventricular em 6 a 30% (Devereux et al., 1986). Para além disso, estes métodos definem o VE como tendo uma forma geométrica uniforme e simétrica, tornando-os inválidos para medição da massa ventricular na CMH (Côté et al., 2011f).

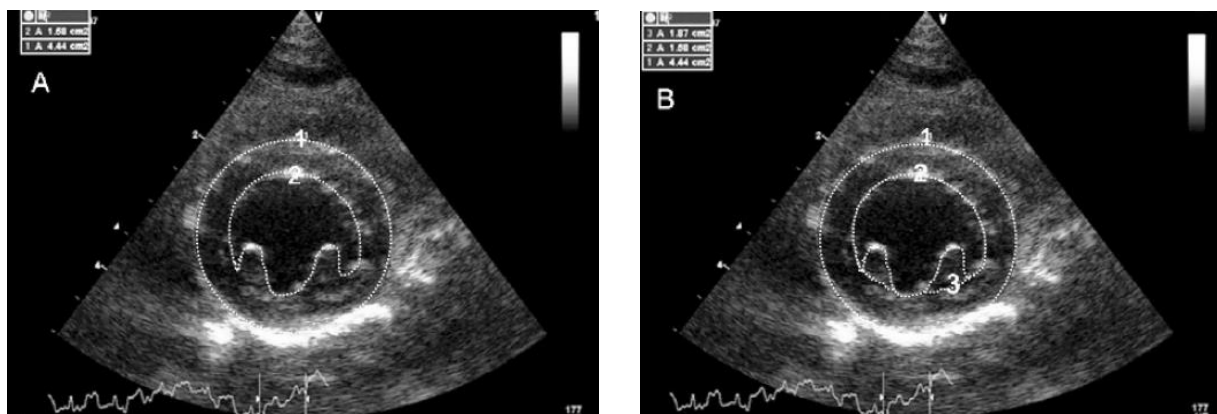
Dos vários métodos propostos, o mais correto é o baseado no método de Simpson modificado ou método da soma de discos, já que este permite a medição de áreas irregulares (Côté et al., 2011f). Este método envolve a delimitação do bordo endocárdico do VE, que é posteriormente dividido, do *annulus* mitral ao ápex, em vários discos. Os volumes dos diferentes discos são somados de modo a obter o volume total do lúmen do VE. Idealmente a medição deve ser realizada em duas vistas, as apicais esquerdas de 4 câmaras e de 2 câmaras (Boon, 2011a; De Madron, 2015b). Posteriormente, deve ser calculado o volume da parede e lúmen do VE, através da delimitação do epicárdio. Para obtenção do volume miocárdico, o volume do ventrículo incluindo a parede e o lúmen deve ser subtraído pelo volume do lúmen do VE. As principais limitações da utilização deste método no cálculo ecocardiográfico da massa do VE são a dificuldade em visualizar o ápex cardíaco e em delimitar a superfície do epicárdio (Côté et al., 2011f).

Uma alternativa é o recurso à ressonância magnética, que permite a obtenção de informação tri-dimensional, evitando a necessidade de simetria e medições inadequadas, para além de evitar suposições incorretas usadas por modelos geométricos (MacDonald et al, 2005).

A hipertrofia dos músculos papilares é muitas vezes a única alteração presente em gatos com CMH inicial, desenvolvendo-se, frequentemente, hipertrofia concêntrica ventricular 6 a 12 meses depois (Adin & Diley-Poston, 2007). A determinação de hipertrofia dos músculos papilares geralmente é subjetiva. Os músculos papilares normais são delgados, enquanto que os músculos papilares hipertrofiados tornam-se mais largos na base, podendo adquirir uma forma mais triangular quando observados na vista paraesternal de eixo curto (Côté, et al., 2011f). O tamanho dos músculos papilares pode ser quantificado recorrendo a ecografia bidimensional de rotina, tendo sido descritas três técnicas: o método de subtração de área, o método de traçado direto da área e o método de diâmetro papilar.

O método de subtração de área consiste na subtração da área miocárdica do VE incluindo os músculos papilares, pela área miocárdica do VE excluindo os músculos papilares (figura 13) (Adin et al., 2007).

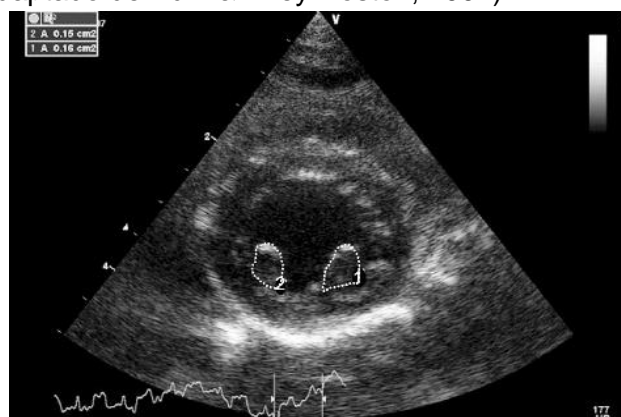
Figura 13. Medição ecocardiográfica do tamanho dos músculos papilares pelo método de subtração de área (vista paraesternal direita em eixo-curto, ao nível dos músculos papilares, no final da diástole) (adaptado de Adin & Diley-Poston, 2007).



Legenda: (A)- A superfície externa do VE foi delineada para obter a área 1. A superfície interna do endocárdio do VE à volta dos músculos papilares foi delineada para obter a área 2. (B)- A superfície interna do VE, excluindo os músculos papilares, foi delineada para obter a área 3. A área miocárdica do VE, incluindo os músculos papilares (área 4), calcula-se subtraindo a área 1 pela área 2. A área miocárdica do VE, excluindo os músculos papilares (área 5), calcula-se subtraindo a área 1 pela área 3. A soma de ambas áreas dos músculos papilares anterior e posterior (área 6) calcula-se subtraindo a área 4 pela área 5. Concluindo, Área 6=Área 4-Área 5, ou Área 6= (Área 1-Área 2)-(Área 1-Área 3).

O método de traçado direto da área consiste no traçado direto dos músculos papilares anterior e posterior, com extrapolação dos bordos ventrais como continuação da superfície endocárdica do VE (figura 14) (Adin et al., 2007).

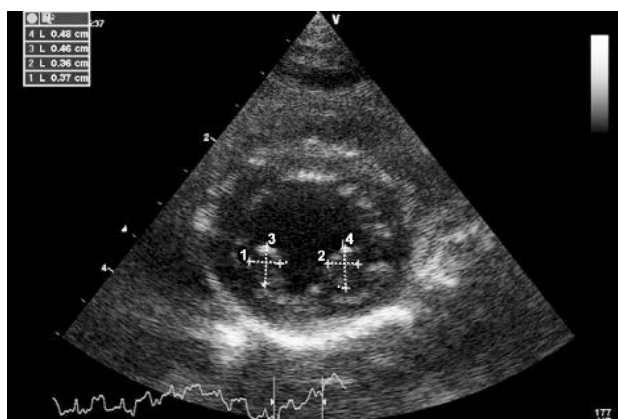
Figura 14. Medição ecocardiográfica do tamanho dos músculos papilares pelo método de traçado direto da área. Vista paraesternal direita e eixo-curto ao nível dos músculos papilares no final da diástole (adaptado de Adin & Diley-Poston, 2007).



Legenda: Traçado direto das áreas dos músculos papilares anterior (1) e posterior (2).

O método de diâmetro papilar consiste na medição do diâmetro horizontal e vertical dos músculos papilares anterior e posterior (figura 15) (Adin et al., 2007).

Figura 15. Medição ecocardiográfica do tamanho dos músculos papilares pelo método de diâmetro papilar. Vista paraesternal direita e eixo-curto ao nível dos músculos papilares no final da diástole (adaptado de Adin et al., 2007).



Legenda: As medidas 1 e 2 indicam as medições dos diâmetros horizontais dos músculos papilares posterior e anterior, respetivamente. As medidas 3 e 4 indicam as medições dos diâmetros verticais dos músculos papilares posterior e anterior, respetivamente.

Um estudo, conduzido por Adin et al. (2007), que pretendia comparar as medições dos músculos papilares em gatos normais e em gatos com hipertrofia concêntrica do VE, verificou que o tamanho dos músculos papilares em gatos com hipertrofia do VE era 120 a 155% superior ao normal, utilizando os métodos de medição anteriormente descritos. A determinação objetiva do tamanho dos músculos papilares pode ser útil na deteção precoce de CMH, onde a hipertrofia dos músculos papilares pode ser o primeiro ou único indicador de doença (Adin et al., 2007).

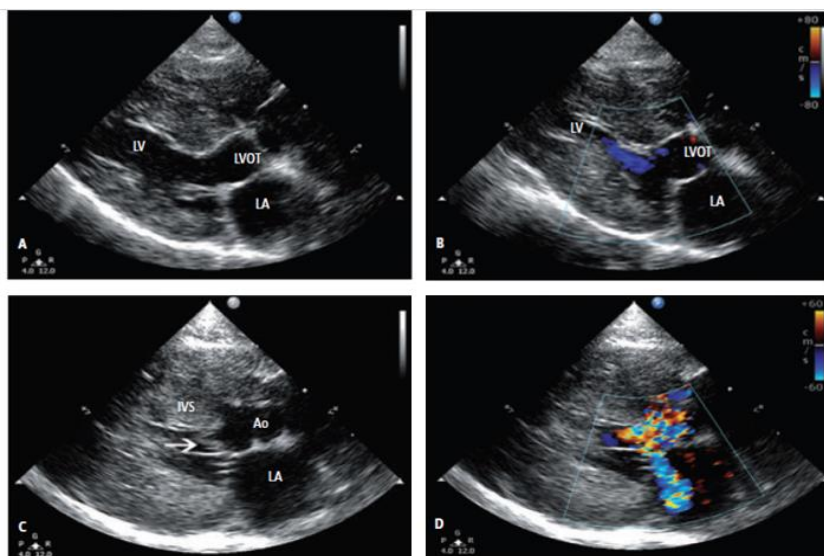
2.6.5.2. Identificação do movimento sistólico anterior da válvula mitral

O movimento anterior da válvula mitral durante a sístole conduz à obstrução dinâmica do fluxo de saída do VE, o que pode criar gradientes de pressão significativos entre a aorta e o VE. O SAM é o resultado da associação de fatores hemodinâmicos, mecânicos, como o alongamento dos folhetos valvulares e o deslocamento anterior dos músculos papilares e geométricos, com alteração do ângulo entre o SIV e o eixo aórtico (De Madron, 2015b).

Um diferente estudo de Brizard et al. (2009) que avaliou as características fenotípicas da CMH numa população de gatos domésticos de pêlo curto, verificou que a maioria dos gatos com SAM apresentavam hipertrofia assimétrica do VE afetando primariamente o SIV. Dos 13 indivíduos com hipertrofia limitada à porção basilar do SIV, 46% apresentaram SAM. No entanto, a prevalência de SAM foi superior (75%) nos indivíduos que apresentavam hipertrofia difusa do SIV (n=16). A hipertrofia difusa do SIV combina o efeito de estreitamento do trato de saída do VE com a alteração da tensão exercida sobre os folhetos valvulares, resultando numa prevalência de SAM superior. Adicionalmente, também pode ser observado SAM em indivíduos sem hipertrofia do SIV associado a alterações nos músculos papilares. Os músculos papilares hipertrofiados e deslocados anteriormente alteram as forças e o

posicionamento dos folhetos valvulares resultando no movimento anterior sistólico do(s) folheto(s) da válvula mitral (Brizard et al., 2009). O resultado é o aumento da resistência à ejeção de sangue pelo VE e a formação de um fluxo retrógrado do VE para o AE, devido à falta de coaptação entre os folhetos da válvula mitral durante a sístole. Como consequência do contacto entre o folheto valvular e o SIV pode-se formar uma placa fibrótica na sua porção basilar visível ecocardiograficamente como uma região hiperecogénica (Côté et al., 2011f). Um diagnóstico diferencial importante de regurgitação mitral associada a SAM é regurgitação mitral causada por displasia da válvula. A estrutura da válvula mitral é normal em gatos com SAM, enquanto que na displasia da válvula mitral os folhetos encontram-se geralmente espessados, com espessamento e encurtamento das cordas tendíneas (Côté et al., 2011f). A presença de SAM pode ser avaliada por ecocardiografia em modo 2-D, através de uma vista paraesternal direita de eixo longo no trato de saída do VE ou apical esquerda de 5 câmaras. O modo Doppler de cor permite a visualização de zonas de turbulência, que surgem como artefacto de “aliasing”, por excederem o limite de Nyquist. Assim, é possível a observação de dois jatos visíveis como um mosaico de cores turbulento com origem no trato de saída do VE. Um dos jatos corresponde à regurgitação da válvula mitral, com orientação geralmente excêntrica em direção ao AE, e o outro surge no trato de saída do VE em direção à aorta (figura 16). A gravidade da regurgitação mitral pode ser avaliada subjetivamente e varia de ligeira a moderada (Côté et al., 2011f; De Madron, 2015b).

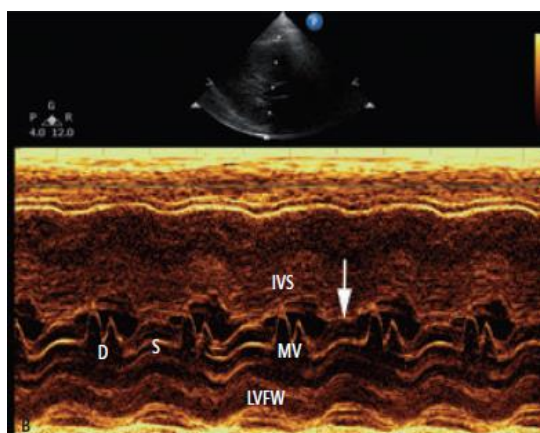
Figura 16. Imagens ecocardiográficas em modo 2-D (A e C) e com Doppler de cor (B e D), em vista paraesternal direita de eixo longo do trato de saída do VE de gatos com CMH não obstrutiva (A e B) e com CMH obstrutiva (C e D) (adaptado de Côté et al., 2011f).



Legenda: As imagens A e B pertencem a um gato com CMH, que apesar de apresentar hipertrofia marcada da base do septo e dos músculos papilares, não apresenta SAM. Em contraste, as imagens C e D são pertencentes a um gato com CMH e SAM da válvula mitral marcado, onde o folheto anterior da válvula mitral obstrui o trato de saída do VE (seta). Ao: aorta; IVS= septo interventricular; LA= átrio esquerdo; LV= ventrículo esquerdo; LVOT= trato de saída do VE.

A ecocardiografia em modo-M, ao nível da válvula mitral, através da vista paraesternal direita de eixo curto ou de eixo longo de 4 câmaras, permite visualizar o folheto anterior da válvula mitral a deslocar-se anteriormente em direção ao SIV durante a sístole, altura em que deveria ocorrer o encerramento valvular com coaptação de ambos os folhetos (figura 17).

Figura 17. Ecocardiografia na vista paraesternal direita de eixo longo de 4 câmaras, em modo-M gravado ao nível da válvula mitral, obtida num gato com CMH (adaptado de Côté et al., 2011f).

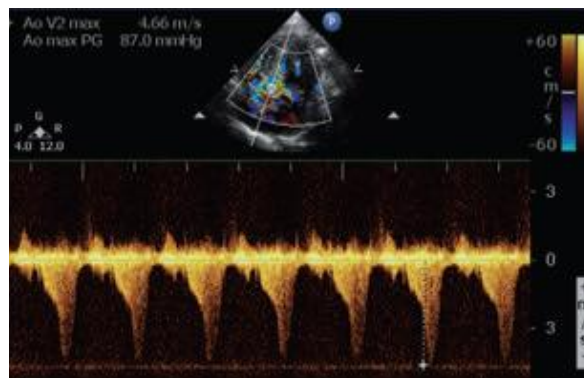


Legenda: a seta indica o movimento do folheto anterior da válvula mitral em direção ao SIV, durante a sístole. D= diástole; IVS= septo interventricular; LVFW= parede livre do VE; MV= válvula mitral; S= sístole.

A obstrução do fluxo de saída do VE é quantificada através da medição da descida de pressão, ou seja, do gradiente de pressão ao longo do estreitamento. Esta medida é geralmente obtida recorrendo ao Doppler espectral contínuo. Através da vista apical esquerda de 5 câmaras, o cursor é alinhado com o fluxo ejetado em direção ao trato de saída do VE, podendo-se recorrer ao Doppler de cores para definir a orientação do fluxo turbulento (figura 18). A qualificação da obstrução em ligeira, moderada ou grave é definida quando o gradiente de pressão obtido é, respetivamente, inferior a 50 mmHg, entre 50 e 80 mmHg e superior a 80 mmHg. A duração do contacto entre a válvula mitral e o SIV está diretamente relacionado com o gradiente de pressão obtido e a magnitude da obstrução (Côté et al., 2011f).

O perfil normal do fluxo transaórtico é assimétrico, com um tempo de aceleração curto, direcionado no sentido contrário à sonda e com picos de velocidade inferiores a 1,4 m/s. Em gatos saudáveis excitados ou stressados as velocidades de fluxo podem aumentar até 2 m/s (Côté et al., 2011f). O pico de velocidade máxima deve ser atingido no primeiro terço da sístole (Boon, 2011a). Geralmente o perfil do fluxo transaórtico associado a CMH obstrutiva é assimétrico, atingindo a velocidade máxima no final da sístole (De Madron, 2015b). A forma do perfil do fluxo revela um aumento relativamente lento da velocidade no início da sístole mas que apresenta um aumento abrupto com pico no final da sístole (figura 18). O pico de velocidade tardio está relacionado com o aumento da velocidade de fluxo que ocorre com o estreitamento do trato de saída do VE (Boon, 2011a).

Figura 18. Avaliação do fluxo de saída do VE por Doppler contínuo (vista apical esquerda de 5 câmaras) num gato com CMH e obstrução dinâmica do trato de saída do VE (adaptado de De Madron, 2015b).



Legenda: Este gato apresenta obstrução grave do trato de saída do VE, com velocidade do fluxo aórtico de 4,7 m/s (normal <1,4-2 m/s), correspondente a um gradiente de pressão entre o VE e a aorta de 87 mmHg.

A obstrução do fluxo de saída do VE é dinâmica pode não estar presente em repouso e ser exacerbada com o aumento da frequência cardíaca e da contratilidade ventricular, sendo reduzida com o efeito de agentes inotrópicos e cronotrópicos negativos (Côté et al., 2011f; De Madron, 2015b). Submeter o gato a algum grau de *stress* permite a medição da velocidade máxima do fluxo aórtico e aumentar a gravidade do SAM (Côté et al., 2011f).

Em casos de hipertrofia concêntrica marcada do VE pode ocorrer obstrução dinâmica intraventricular com contacto entre o SIV e a parede livre do VE durante a fase final da sístole, que conduz a obliteração da cavidade ventricular. A identificação de obstrução intraventricular pode ser feita através do modo Doppler de cores observando a turbulência no interior da câmara ventricular. O recurso ao Doppler pulsátil permite observar o perfil de fluxo assimétrico com pico de velocidade tardio e definir o local de aumento da velocidade e obstrução. A obstrução intraventricular deve ser considerada na presença de sopro audível com ausência de SAM e de regurgitação da válvula mitral (Boon, 2011b).

Um estudo realizado em humanos com CMH revelou a influência do ângulo formado entre o SIV e o eixo da raiz aórtica no grau de obstrução do fluxo de saída do VE. Este estudo verificou que indivíduos com CMH e o mesmo grau de hipertrofia da base do SIV apresentaram diferentes graus de obstrução, associados a diferentes ângulos septo-aórticos (Kwon et al., 2009). Indivíduos com CMH apresentaram um ângulo aorto-septal menor comparativamente a indivíduos controlo. Para além disso, indivíduos sem obstrução do fluxo de saída do VE em repouso e que desenvolveram obstrução durante o exercício apresentaram ângulos menores comparativamente a indivíduos com CMH não obstrutiva (Critoph et al., 2014). O efeito do menor ângulo septo-aórtico poderá estar relacionado com o potencial aumento da turbulência do fluxo de sangue do VE para a aorta, conduzindo a alterações de remodelação do trato de saída do VE e ao aumento da pressão no interior da câmara ventricular (Kwon et al., 2009).

Em gatos com CMH ainda não foi demonstrada a existência desta relação, tendo Schober et al. (2010) descrito a ausência de diferenças entre os valores do ângulo septo-aórtico medidos em animais com CMH obstrutiva e CMH não-obstrutiva.

O movimento da válvula aórtica pode estar alterado em gatos com CMH obstrutiva. O tempo de ejeção aumenta com o grau de obstrução dinâmica subaórtica. O encerramento precoce da válvula aórtica durante a sístole pode ocorrer associado à redução do fluxo que surge com a obstrução dinâmica. Este encerramento na fase média da sístole pode envolver uma, duas ou todas as cúspides da válvula semilunar aórtica. As imagens obtidas em modo-M a partir de uma vista paraesternal de eixo curto ao nível da válvula aórtica são preferíveis para avaliar esta alteração (De Madron, 2015b).

2.6.5.3. Avaliação do Átrio Esquerdo

A avaliação do diâmetro do AE é considerada uma das componentes mais importantes do exame ecocardiográfico em gatos com CMH. Este parâmetro é um marcador da integridade da função diastólica do VE e do risco de desenvolvimento de ICC e TEA. A dilatação do AE está geralmente presente na sequência do aumento da pressão diastólica do AE. A presença de regurgitação mitral secundária a SAM da válvula mitral promove o aumento adicional da pressão do AE (Côté et al., 2011f). Apesar de menos frequente, o aumento do diâmetro do AE também pode surgir como consequência da disfunção sistólica do VE (Boon, 2011a). Outros fatores como alterações fibróticas ou miopatia atrial também podem afetar a função do AE e conduzir a dilatação do AE (Côté et al., 2011f).

O diâmetro do AE pode ser avaliado por ecocardiografia 2-D, através da vista paraesternal direita em eixo longo de 4 câmaras ou em eixo curto ao nível da válvula aórtica (De Madron, 2015b). O tamanho do átrio esquerdo é frequentemente expresso como um rácio entre o seu diâmetro e o diâmetro da raiz da aorta (LA:Ao). O rácio LA:Ao é geralmente obtido recorrendo à vista paraesternal direita de eixo curto ao nível da válvula aórtica, que permite visualizar a raiz da aorta, o corpo do AE e a aurícula esquerda. A medição é realizada no início da diástole ventricular, na primeira imagem em que a válvula aórtica surge fechada. O diâmetro da raiz da aorta é medido traçando uma linha a partir do ponto médio do seio aórtico direito e prolongada até à comissura formada pela cúspide não-coronária e coronária esquerda da válvula aórtica. Este último ponto serve de guia para traçar uma segunda linha diagonal que atravessa o AE, de modo a obter a dimensão interna do AE. O rácio LA:Ao é obtido dividindo este último valor pelo primeiro (Bonagura et al., 2015).

Num estudo realizado por Abbott et al. (2006), que incluiu 17 gatos saudáveis e 20 gatos com CMH, o valor médio de rácio LA:Ao obtido foi de 1,18, num intervalo entre 0,97 e 1,37 para gatos saudáveis, aumentando esse valor para 1,43 em gatos com CMH. Abbott et al. consideram valores do rácio LA:Ao superiores a 1,5 indicativos de dilatação do AE. A avaliação do grau de dilatação do AE é geralmente subjetiva. Apesar de não terem sido

formalizados intervalos de valores de rácio LA:Ao associados a diferentes graus de dilatação do AE, Côté et al. (2011f) sugerem intervalos de 1,51 a 1,79, 1,80 a 1,99 e $\geq 2,00$, correspondentes, respetivamente, a dilatação ligeira, moderada ou grave do AE.

O modo-M também pode ser utilizado para calcular o rácio LA:Ao. Contudo, esta opção tem caído em desuso devido às suas limitações, nomeadamente, a possibilidade de intersetar a aurícula esquerda em vez do corpo do átrio, subestimando o tamanho do AE. Outras limitações incluem a possibilidade de sobrestimar o tamanho do AE ao incluir na medição a veia pulmonar. A medição do rácio LA:Ao em modo-M é obtida no mesmo plano anteriormente descrito, direcionando o cursor através do corpo do AE, perpendicularmente ao eixo curto da aorta. Os limites superiores normais do rácio LA:Ao obtido em modo-M não são relacionáveis com as do modo 2-D, uma vez que tendem a ser inferiores (Côté et al., 2011f). Drourr, Lefbom, Rosenthal, & Tyrrell (2005) estabeleceram, com um intervalo de confiança de 95%, valores do rácio LA:Ao de $1,25 \pm 0,18$ como associados a dimensões do AE normais.

O rácio LA:Ao permite eliminar a influência do peso corporal no tamanho do AE, baseado no pressuposto que a dimensão da raiz da aorta varia pouco entre pacientes com o mesmo porte (Abbott et al., 2006). Como os gatos têm menor variação do peso corporal e conformação comparativamente aos cães, alguns autores avaliam a dimensão do AE pelo diâmetro absoluto do AE (Côté et al. 2011d).

O diâmetro máximo do AE (LAD), é geralmente medido através da vista paraesternal direita em eixo longo de quatro câmaras, no final da sístole, correspondendo à última imagem antes da abertura da válvula mitral. A imagem deve incluir o septo atrial e a veia pulmonar direita, excluindo a aorta (Bonagura et al., 2015). A medição é feita paralela ao *annulus* mitral a partir do limite interno do átrio, entre a região média do septo interatrial e a parede lateral (Schober et al., 2007; De Madron, 2015d).

O limite superior normal do diâmetro do AE em gatos adultos foi definido entre 15,7 mm (Schober et al., 2007) e 16,5 mm (Smith & Dukes-McEwan, 2012). Ajustamentos devem ser feitos quando se tratam de raças de maior porte, para as quais o limite superior pode chegar aos 17,0 ou 18,0 mm (Bonagura et al., 2015). Como diretriz clínica, valores de diâmetro do AE em eixo-longo entre 16,0 mm e 19,9 mm estão associados a dilatação ligeira do AE. Smith et al. (2012) estabeleceram diâmetros do AE superiores a 16,5 mm como indicadores do desenvolvimento de ICC com sensibilidade e especificidade de 87%. Valores de diâmetro do AE superiores a 20,0 mm estão associados a dilatação moderada e representam um risco aumentado de desenvolvimento de trombose atrial ou TEA. Diâmetros do AE superiores a 24,0 mm representam um estado de dilatação do AE grave (Bonagura et al., 2015).

Contudo, a medição linear num só plano pode não providenciar uma avaliação correta da câmara do AE, uma vez que a dilatação atrial durante a sístole ventricular pode não ocorrer de forma uniforme em todas as direções (Khoo, Krishnamoorthy, Lim, & Lip, 2011). Estudos realizados em medicina humana sugerem que a medição do volume do AE (LAV) seja

preferível na avaliação do tamanho do AE (Russo et al., 2010). A medição do volume do AE pode ser realizada recorrendo ao método de Simpson modificado, a partir da vista apical esquerda de 2 ou 4 câmaras ou a partir da vista paraesternal direita em eixo longo de 4 câmaras (Russo et al., 2010; Linney, Dukes-McEwan, Stephenson, López-Alvarez & Fonfara, 2014). Este método envolve a delimitação do bordo endocárdico do AE, encerrando ao nível do anulus mitral (Linney et al., 2014).

O LAV e LAD podem ser medidos em três pontos temporais: no pico da contração atrial, correspondendo à última imagem antes do encerramento da válvula mitral e ao diâmetro ou volume mínimo assumido pelo átrio (LADmin ou LAVmin); antes da onda P no ECG, correspondente ao tempo médio (LADmid ou LAVmid); no final da sístole ventricular, correspondendo à última imagem antes da abertura da válvula mitral e ao diâmetro ou volume máximo assumido pelo átrio (LADmáx ou LAVmáx) (Linney et al., 2014).

A ausência de diferenças do rácio LA:Ao, do LAD e do LAV entre gatos saudáveis e gatos CMH assintomáticos sugere que estas medidas não sejam suficientemente sensíveis para detetar alterações no tamanho do AE em indivíduos assintomáticos ou que não existem diferenças biológicas da dimensão do AE entre estes dois grupos (Linney et al., 2014).

Estudos recentes sugerem que a avaliação da função atrial possa ser mais relevante do que a avaliação da dimensão do AE em gatos com ICC. A função do AE é avaliada de acordo com as variações de diâmetro e de volume podendo ser classificada em passiva, ativa ou completa. Alterações no diâmetro do AE correspondem à fração de encurtamento (LA-FS%) e alterações no volume do AE correspondem à fração de ejeção (LA-EF%) (Linney et al., 2014).

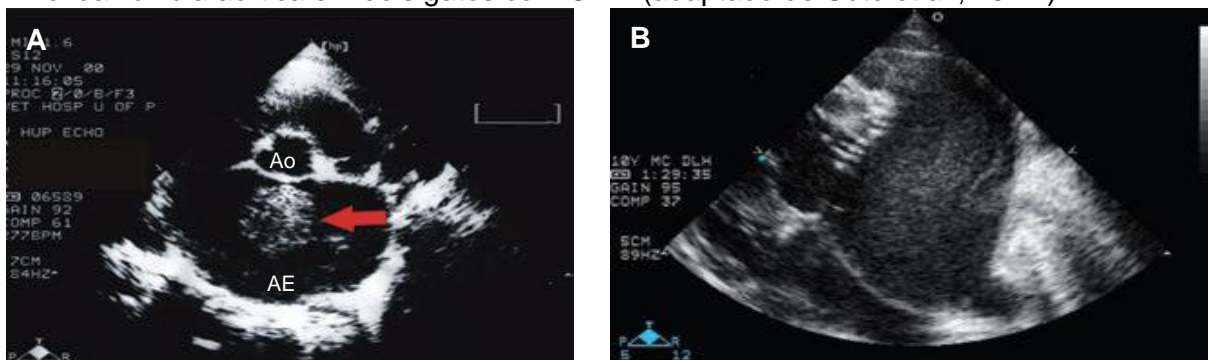
As frações de encurtamento do AE passiva, ativa e completa são definidas pela alteração percentual do diâmetro do átrio durante a fase de esvaziamento passivo do AE, durante a sístole atrial e durante a diástole ventricular, respetivamente. A fração de ejeção do AE passiva representa a percentagem de volume sanguíneo esvaziada passivamente pelo átrio, sendo definida pela alteração do volume do AE entre o final da sístole ventricular e o início da sístole atrial. Por sua vez, a fração de ejeção ativa é definida pela alteração do volume do AE durante a sístole atrial. Finalmente a fração de ejeção completa corresponde à percentagem de volume sanguíneo esvaziada pelo átrio durante a diástole ventricular (Mattioli et al., 2000). Linney et al. (2014) compararam o LA-FS% e LA-EF% entre gatos saudáveis, com CMH assintomáticos e com CMH e ICC. A LA-FS% durante o esvaziamento ativo e completo em gatos com CMH estava significativamente diminuída comparativamente aos gatos saudáveis, não apresentando diferenças significativas entre gatos com CMH assintomáticos e com ICC. Por outro lado, os gatos com CMH apresentaram LA-EF% diminuída em todos os ciclos do esvaziamento atrial comparativamente aos gatos saudáveis, tendo os gatos com ICC apresentado resultados inferiores. Contudo, a diferença entre gatos saudáveis e com CMH assintomáticos não foi significativa, sugerindo que a função atrial está apenas ligeiramente afetada em gatos com doença assintomática (Linney et al., 2014).

Adicionalmente, um outro estudo, conduzido por Johns et al. (2012), verificou que gatos com derrame pleural apresentavam uma LA-EF% ativa (6%) menor do que gatos com edema pulmonar (13%). Estes resultados indicam que a função atrial sistólica está mais reduzida em gatos com derrame pleural comparativamente a gatos com edema pulmonar.

A presença de ecocontraste espontâneo pode ser visível no átrio esquerdo dilatado (figura 19) ou na aurícula esquerda e ocorre por agregação de eritrócitos. O ecocontraste espontâneo é reconhecido como precursor da formação de coágulo e sugere um maior risco de desenvolvimento de TEA. Considera-se que um diâmetro máximo do AE superior a 20 mm está associado a uma maior risco de desenvolvimento de TEA (Côté et al., 2011f).

A formação de trombos parece ocorrer preferencialmente na aurícula esquerda em gatos (Schober & Maerz, 2005). De facto, a aurícula esquerda apresenta uma anatomia única em fundo de saco multilobado, com trabéculas musculares proeminentes e uma ponta estreita no ápex que torna-a um local frequente de formação de trombos. Adicionalmente, a velocidade do fluxo sanguíneo na aurícula esquerda está geralmente reduzida em gatos com evidência ecocardiográfica de ecocontraste espontâneo (Schober et al., 2006).

Figura 19. Imagens ecocardiográficas obtidas na vista paraesternal direita de eixo curto ao nível da válvula aórtica em dois gatos com CMH (adaptado de Côté et al., 2011f).



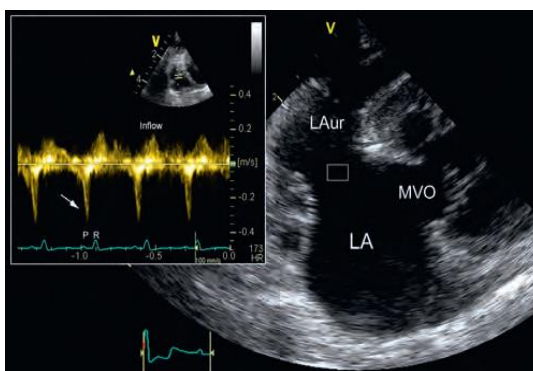
Legenda: (A)- Nesta imagem é visível uma formação no corpo do AE (seta) compatível com um trombo. (B)- Nesta imagem é apreciável a presença de ecocontraste espontâneo que ocupa grande parte do átrio esquerdo. AE: átrio esquerdo; Ao: aorta.

O fluxo da aurícula esquerda pode ser avaliado através da vista paraesternal direita oblíqua em eixo curto. Esta vista é obtida a partir de uma vista paraesternal direita em eixo curto ao nível da válvula aórtica, de modo a ser visível o corpo do AE, a aurícula esquerda e a válvula aórtica. Posteriormente, a sonda deve ser movimentada ligeiramente, cranialmente e dorsalmente e angulada dorsalmente a 10 a 15 graus do peito e rodada cerca de 20 graus no sentido dos ponteiros do relógio (Schober et al., 2005). O fluxo da aurícula esquerda também pode ser visualizado a partir da vista apical-paraesternal esquerda oblíqua em eixo longo (figura 20). Esta imagem é obtida a partir de uma vista apical esquerda de duas câmaras, movimentando a sonda cranialmente e dorsalmente até a aurícula esquerda ser visível no centro da imagem (Schober et al., 2006; Bonagura et al., 2015).

O fluxo de enchimento e esvaziamento da aurícula esquerda podem ser avaliados por Doppler pulsátil, devendo ser medidos à entrada da aurícula esquerda. Os padrões de fluxo da aurícula são pulsáteis e bifásicos. O fluxo de entrada na aurícula esquerda é positivo, enquanto que o fluxo de esvaziamento é negativo e ocorre após a onda P no ECG (figura 20) (Bonagura et al., 2015). As velocidades de esvaziamento da aurícula esquerda no gato variam entre 0,19 e 1,00 m/s, e as de enchimento variam entre 0,24 e 0,93 m/s (Schober et al., 2005).

Gatos com CMH geralmente apresentam velocidades de fluxo da aurícula esquerda mais baixas comparativamente a gatos saudáveis. A disfunção intrínseca e o aumento da pós-carga da aurícula esquerda por diminuição da complacência do AE são responsáveis pela redução da velocidade de esvaziamento (Schober et al., 2006). Velocidades de fluxo baixas refletem a função contrátil reduzida e estão associadas a estase sanguínea, sendo indicadoras do risco aumentado de desenvolvimento de tromboembolismo (Hoit, 2014). Schober et al. (2006) identificaram a associação entre velocidades de fluxo da aurícula esquerda menores que 0,20 m/s e o risco aumentado de ocorrência de ecocontraste espontâneo.

Figura 20. Avaliação da velocidade de fluxo da aurícula esquerda por Doppler espectral num gato com CMH (vista apical-paraesternal esquerda oblíqua em eixo longo) (adaptado de Bonagura et al., 2015).



Legenda: Nesta imagem é distinguível o fluxo positivo de enchimento e o negativo de esvaziamento da aurícula esquerda, que ocorre após a contração atrial. A velocidade máxima de esvaziamento obtida é de cerca de 0,36 m/s. LA: átrio esquerdo; LAur: aurícula esquerda; MVO: orifício da válvula mitral.

2.6.5.4. Avaliação da função diastólica

2.6.5.4.1. Doppler pulsátil

A diástole ventricular inicia-se com o encerramento da válvula aórtica e compreende quatro fases: o relaxamento isovolumétrico, a fase de enchimento rápido, a diástase e a contração atrial (De Madron, 2015a). A avaliação da função diastólica do VE envolve o registo, recorrendo ao modo Doppler, das velocidades do fluxo transmitral e do fluxo venoso pulmonar, do tempo de relaxamento ventricular isovolumétrico e dos movimentos diastólicos da parede livre e do SIV. O fluxo transmitral é avaliado por Doppler pulsátil, através da vista apical esquerda de 2 ou 4 câmaras, ao nível das extremidades dos folhetos mitraes (Boon, 2011b).

O perfil normal do fluxo transmitral é caracterizado por uma onda E, correspondente ao enchimento diastólico passivo, e por uma onda A, correspondente ao enchimento ativo relacionado com a contração atrial (Côté et al., 2011e). O rácio entre as velocidades máximas das ondas E e A é um indicador importante da função diastólica e deve ser superior a 1 (De Madron, 2015a).

O relaxamento ventricular em condições fisiológicas é um processo ativo que se inicia antes da ejeção sistólica estar completa, terminando com a abertura da válvula mitral (Schober, Fuentes & Bonagura, 2002). A rapidez com que ocorre o relaxamento determina a velocidade com que a pressão ventricular desce durante a fase de relaxamento isovolumétrico. O tempo de relaxamento isovolumétrico (IVRT) é o intervalo de tempo entre o final da ejeção aórtica e o início do enchimento ventricular. A medição do IVRT é possível através do registo simultâneo por Doppler espectral do fluxo transmitral e aórtico. Para o conseguir o cursor deve ser colocado de modo a incluir o trato de saída do VE e a válvula mitral (De Madron, 2015a). O perfil do fluxo diastólico é dependente da frequência cardíaca. A frequência cardíaca tem uma influência significativa no enchimento diastólico, uma vez que o aumento da frequência resulta na redução da fase de enchimento rápido e da duração da fase de relaxamento isovolumétrico (Schober et al., 2002). A presença de frequências cardíacas altas resulta frequentemente na combinação das ondas E e A numa única onda positiva. Estas alterações tornam impossível a medição individualizada do pico E e A, para além de mimetizarem ou acentuarem um padrão de relaxamento alterado (Côté et al., 2011e).

O fluxo venoso pulmonar fornece informação importante relativa à pressão atrial, podendo ser registado por Doppler espectral, numa vista apical de 4 câmaras. O perfil do fluxo venoso pulmonar é polifásico, refletindo as alterações da pressão do AE ao longo do ciclo cardíaco. É constituído por duas ondas positivas, a onda do fluxo pulmonar venoso sistólico (S) e a onda do fluxo pulmonar venoso diastólico (D) e uma onda negativa, a onda do fluxo pulmonar venoso diastólico retrógrado (Ar). A onda D surge associada à onda transmitral de enchimento diastólico precoce (E). Situações que aumentam a velocidade da onda E, especialmente pressões venosas pulmonares aumentadas, também aumentam a amplitude da onda D. A velocidade máxima do fluxo venoso pulmonar sistólico (S) e diastólico (D) apresentam geralmente valores semelhantes (Bonagura et al., 2015).

No final da diástole, a onda Ar surge associada à sístole atrial e à onda transmitral A, refletindo a regurgitação de sangue para as veias pulmonares. A contração atrial vigorosa aumenta o pico da onda Ar, enquanto que o aumento da pressão diastólica do VE prolonga a sua duração. A duração da onda A é superior à duração da onda Ar em animais saudáveis. A inversão desta relação pode ocorrer associada à redução da complacência ventricular e ao aumento da pressão ventricular no final da diástole (Bonagura et al., 2015).

Em gatos com CMH, a disfunção diastólica do VE é o resultado do relaxamento incompleto do miocárdio, da restrição ao enchimento ventricular e do aumento da pressão de enchimento

do VE (Boon, 2011b). Quando o relaxamento do miocárdio está alterado, a pressão interna do VE desce mais lentamente e a duração da fase de relaxamento isovolumétrica aumenta, resultando num prolongamento do IVRT. O prolongamento do relaxamento ativo do VE afeta particularmente a fase de enchimento ventricular rápido. Assim, a amplitude da onda E diminui e a fase predominante do enchimento ventricular muda para o final da diástole associada à contração atrial. O aumento da componente diastólica associada à contração atrial traduz-se num aumento da onda A e numa redução do rácio E:A, para valores inferiores a 1 (De Madron, 2015a). O tempo de desaceleração da onda E surge aumentado, refletindo a alteração do enchimento ventricular associado ao relaxamento tardio (Boon, 2011b).

O relaxamento tardio resulta na redução da amplitude da onda pulmonar diastólica (D) relativamente à onda pulmonar sistólica (S), replicando a redução da velocidade máxima da onda E. O aumento da velocidade do fluxo pulmonar retrógrado, traduzido no aumento da amplitude da onda venosa pulmonar Ar, pode surgir associada ao aumento do contributo da contração atrial no enchimento diastólico, mantendo-se, contudo, a duração superior da onda A. Estas alterações estão associadas ao padrão de relaxamento tardio ou grau 1 de disfunção diastólica e estão raramente associadas a ICC. A redução da velocidade máxima da onda E indica que as pressões de enchimento ventricular não estão aumentadas, sendo considerado um indicador de prognóstico favorável (Bonagura et al., 2015).

As alterações da função diastólica tornam-se menos evidentes com o aumento das pressões médias das veias pulmonares e do AE. Pressões de enchimento ventricular aumentadas mascaram as alterações associadas ao relaxamento miocárdico debilitado, uma vez que a válvula mitral abre mais cedo. Esta compensação conduz ao aumento do pico da onda E e produz velocidades de fluxo transmitrais pseudonormais e um rácio E:A superior a 1. O IVRT também normaliza uma vez que diminui com o aumento da pressão no AE (Bonagura et al., 2015). Estas alterações caracterizam o grau 2 da disfunção diastólica, também denominada de fase pseudonormal pela ambiguidade gerada na avaliação da função diastólica por Doppler pulsátil do fluxo transmitral (Côté et al., 2011f).

A avaliação do fluxo venoso pulmonar permite diferenciar o fluxo transmitral normal e pseudonormal (Boon, 2011b). A redução da complacência mitral conduz ao aumento da resistência ao enchimento ventricular associado à contração atrial com aumento da velocidade e da duração do fluxo pulmonar retrógrado (Ar). Com o aumento da pressão no AE, o rácio entre a duração da onda A e a duração da onda Ar diminui, podendo verificar-se uma inversão da relação $A_{dur}:A_{rdur}$ quando a pressão no AE excede 20 mmHg. O fluxo venoso pulmonar é ainda caracterizado por um aumento da amplitude da onda D e um decréscimo da amplitude da onda S, diminuindo rácio S:D. Contudo, o pico da onda S geralmente mantém-se superior ao pico da onda D (Bonagura et al., 2015).

A progressão das alterações ventriculares estão geralmente associadas à perda de distensibilidade ventricular. A complacência ventricular reduzida resulta em aumentos rápidos

da pressão ventricular para pequenas variações de volume, traduzindo-se num padrão de enchimento restritivo (De Madron, 2015a). O enchimento ventricular ocorre maioritariamente no início da diástole, estando associado ao aumento da velocidade máxima da onda E, à diminuição do tempo de desaceleração da onda E, do tempo de relaxamento isovolumétrico e da amplitude da onda A. O rácio E:A apresenta-se marcadamente aumentado assumindo valores superiores a 2 (Bonagura et al., 2015).

O fluxo venoso pulmonar é caracterizado pela redução marcada do pico da onda S e pelo aumento do pico da onda D, com redução do rácio S:D (De Madron, 2015a). Por vezes é observável um aumento da duração da onda Ar, uma vez que as veias pulmonares oferecem menor resistência ao fluxo comparativamente ao VE de complacência reduzida, obtendo-se um rácio $A_{dur}:A_{rdur}$ menor que 1 (Bonagura et al., 2015).

O relaxamento ventricular é indiretamente avaliado através da medição do IVRT. Com o aumento da pressão atrial este parâmetro torna-se menos útil na avaliação do relaxamento, podendo assumir valores normais ou mesmo reduzidos, tornando-o um indicador mais específico da pressão de enchimento ventricular (Boon, 2011a). O aumento da pressão diastólica do AE traduz-se no aumento da velocidade máxima da onda E e na diminuição do IVRT, resultando no aumento do rácio E:IVRT. Schober, Bonagura, Scansen, Stern & Ponzio (2008) demonstraram a existência de uma relação entre a pressão média do AE e o rácio E:IVRT em cães saudáveis submetidos a sobrecarga de volume induzida. Estudos relativos à utilização do rácio E:IVRT na previsão de aumento da pressão de enchimento do VE e do desenvolvimento de ICC ainda não estão disponíveis em gatos.

2.6.5.4.2. Doppler tecidual

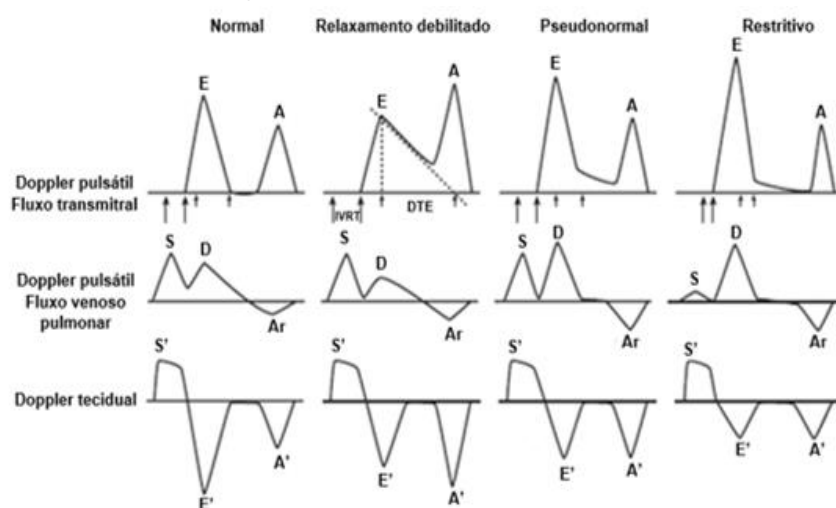
O Doppler tecidual (DT) é um método de avaliação da função diastólica mais sensível por ser menos influenciado pela pré-carga e, por isso, por alterações do estado de hidratação, frequência cardíaca e outras variáveis, comparativamente à medição tradicional por Doppler pulsátil do fluxo transmitral. O DT baseia-se no mesmo princípio que o Doppler espectral mas avalia os movimentos do miocárdio em vez do fluxo sanguíneo (Côté et al., 2011f).

O DT permite avaliar quantitativamente a função segmentar e global do miocárdio através da medição das velocidades de movimento longitudinal e radial do miocárdio durante o ciclo cardíaco (Koffas et al., 2006; Chetboul, 2015). Apesar de não ser considerado um método essencial para o diagnóstico de CMH, o DT permite revelar alterações da função diastólica ou sistólica antes da hipertrofia ser detetável pela ecocardiografia tradicional, o que pode ser importante na monitorização de raças predispostas (Chetboul & Biourge, 2009).

Os perfis da movimentação radial e longitudinal do miocárdio incluem um período de contração isovolumétrica, seguido por uma onda sistólica positiva (S') e posteriormente por um período curto de relaxamento isovolumétrico e finalmente por duas ondas negativas correspondentes ao movimento diastólico precoce (E') e tardio (A') (Chetboul, 2015).

O movimento do *annulus* mitral é determinado pela soma dos movimentos longitudinais das fibras miocárdicas e a sua avaliação permite avaliar a função global do VE (Chetboul, 2015). A onda E' do *annulus* mitral resulta do relaxamento ventricular e a sua amplitude está frequentemente reduzida em gatos com CMH comparativamente a gatos saudáveis. Koffas et al. (2006) determinaram valores de E' superiores a 7,2 cm/s como capazes de discriminar gatos saudáveis de gatos com CMH, com uma sensibilidade de 92% e especificidade de 87%. Com a redução da complacência ventricular a amplitude onda E' e da onda A' tende a decrescer, mantendo-se E' < A'. Assim, é possível a deteção de padrões transmitrais pseudonormais, que apresentam rácio E:A normais e E > A (figura 21) (Bonagura et al., 2015).

Figura 21. Diagrama esquemático das alterações que ocorrem no fluxo transmitral, venoso pulmonar e nos movimentos do miocárdio nas diferentes fases da disfunção diastólica (adaptado de Côté et al., 2011f).



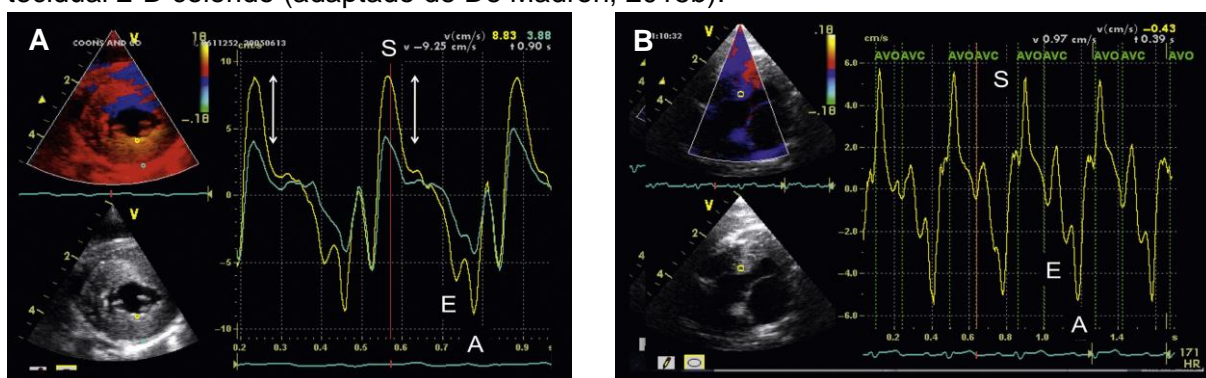
As alterações detetadas por DT podem estar presentes ainda antes do desenvolvimento de hipertrofia. MacDonald, Kittleson, Kass & Meurs (2007) compararam os parâmetros avaliados por DT ao nível do *annulus* mitral de 6 gatos saudáveis com 21 gatos de raça Maine Coon com mutação A31P, em que 6 não apresentavam alterações fenotípicas ecocardiográficas. Os gatos com alteração genotípica apresentaram um E' reduzido comparativamente aos gatos saudáveis, tendo os gatos com alterações fenotípicas apresentado valores inferiores.

As alterações detetadas ao nível do septo e parede livre do VE associadas a CMH são mais pronunciadas nos movimentos longitudinais comparativamente aos movimentos radiais. Estas alterações incluem um decréscimo da velocidade E' e aumento da velocidade A', com redução do rácio E'/A' e aumento do IVRT (figura 22) (De Madron, 2015b).

Em gatos saudáveis está descrita a existência de uma heterogeneidade e assíncronia fisiológicas no movimento radial e longitudinal do miocárdio. No movimento radial do miocárdio do VE, as fibras subendocárdicas movem-se mais rapidamente que as fibras subepicárdicas durante o ciclo cardíaco, gerando um gradiente intramiocárdico sistólico e diastólico. O movimento longitudinal da parede do VE também é caracterizado por este aspeto

heterogéneo, uma vez que as velocidades miocárdicas vão diminuindo da base em direção ao ápex. Adicionalmente, no coração normal a parede livre apresenta velocidades inferiores ao SIV (Chetboul et al., 2006a). Koffas et al. (2006) identificaram a perda desta heterogeneidade e assíncronia fisiológica em gatos com CMH. Esta perda foi detetada através da ausência de diferenças significativas entre as velocidades do SIV e da parede livre do VE e entre os eixos radial e longitudinal da parede livre do VE. Os autores sugerem que a perda de heterogeneidade contribui para a detioração da função diastólica miocárdica com potenciais efeitos hemodinâmicos negativos (Koffas et al., 2006).

Figura 22. Avaliação da função miocárdica radial da parede do VE (A) e da função miocárdica longitudinal do SIV (B) em dois gatos de raça Maine Coon com CMH, através de Doppler tecidual 2-D colorido (adaptado de De Madron, 2015b).



Legenda: (A)- As velocidades miocárdicas são analisadas simultaneamente em dois segmentos circulares com 1 mm de diâmetro: o segmento subendocárdico (amarelo) e o segmento subepicárdico (verde) da parede livre do VE. As funções miocárdicas diastólica e sistólica estão alteradas, sendo caracterizada por um onda sistólica (S) aumentada, com aumento do gradiente sistólico endoepicárdico (setas), inversão da onda E e A, com rácio E:A<1. (B)- As velocidades miocárdicas são analisadas num segmento circular de 2 mm de diâmetro, localizado na porção basal do SIV. A função miocárdica diastólica está alterada e é caracterizada pela inversão da onda E e A, com rácio E:A<1. AVC: encerramento da válvula aórtica; AVO: abertura da válvula aórtica.

O DT colorido permite medir o gradiente de velocidade do miocárdio (MVG) através da deteção das alterações de sinais Doppler ao longo da espessura do miocárdio durante o ciclo cardíaco. O MVG descreve a distribuição espacial das velocidades transmíocárdicas do endocárdio para o epicárdio, refletindo alterações da espessura da parede durante a diástole e a sístole. Como anteriormente referido, num coração normal a contribuição do endocárdio no espessamento e afinamento da parede durante a sístole e a diástole, respetivamente, é superior. Esta diferença resulta na criação dum gradiente de velocidade fisiológico entre endocárdio e epicárdio (Koffas et al., 2003). Um estudo realizado por Koffas et al. (2008) identificou a redução dos valores do MVG no início da diástole e na sístole na parede livre do VE em gatos com CMH. Koffas et al. (2008) definiram um valor do MVG no pico de E' superior a $8,15 \text{ s}^{-1}$ como capaz de discriminar gatos saudáveis de gatos com CMH.

2.6.5.5. Avaliação da função sistólica

A função sistólica em pacientes com CMH é frequentemente descrita como normal a aumentada, resultado da maior massa ventricular que se traduz num aumento da contratilidade. No entanto, esta hipótese tem vindo a ser desacreditada, uma vez que a CMH é caracterizada por alterações ao nível do sarcómero com produção de proteínas anormais, que conduzem ao desarranjo da arquitetura miocitária (Cardim et al., 2002).

A função sistólica é geralmente avaliada através da fração de encurtamento (FS%) e a fração de ejeção (EF%) (Côté et al., 2011e). A fração de encurtamento (FS%) é definida pela alteração percentual do diâmetro radial do VE entre as fases de diástole e sístole $[FS\% = (LVIDd - LVIDs) \times 100 / LVIDd]$. A FS% aumenta com o aumento da contratilidade e da pré-carga e com a diminuição da pós-carga. Os valores normais de FS% em gatos variam entre 35 e 45% (Côté et al., 2011e). A FS% é geralmente calculada em modo-M, podendo também ser determinada a partir de imagens 2-D paradas (Boon, 2011a).

A fração de ejeção (EF%) corresponde à percentagem de volume sanguíneo ejetada pelo VE durante a sístole, sendo definida pela alteração do volume do VE entre a diástole e a sístole $[EF\% = (LVVd - LVVs) \times 100 / LVVd]$ (Boon, 2011a). O volume ventricular é geralmente obtido através do método de Simpson modificado, a partir da vista apical esquerda de 4 câmaras ou de 2 câmaras. A EF% permite obter um estudo mais completo da performance sistólica do VE ao compreender as alterações radiais e longitudinais do diâmetro (Boon, 2011a).

Gatos com CMH geralmente apresentam FS% e EF% normais a aumentadas, traduzindo-se numa função sistólica normal a hiperdinâmica. Este aumento não está necessariamente associado a um aumento da contratilidade intrínseca, podendo ser apenas secundário a alterações no enchimento ventricular. Apenas em casos raros, associados a um estágio terminal de CMH, observa-se redução destes indicadores de função sistólica (Boon, 2011b). Num estudo de Peterson et al. (1993) que envolveu 86 gatos com hipertrofia do VE, 72% dos gatos que apresentavam frações de encurtamento menores que 30% morreram nos 3 meses seguintes. Outro estudo que avaliou a progressão da função sistólica em 4 gatos com CMH familiar durante 13 anos identificou um aumento inicial da FS% associado a um estado hiperdinâmico, que eventualmente evolui para um estado hipodinâmico com redução da FS% em aproximadamente 50% desde a primeira apresentação (Baty et al., 2001).

A utilização de DT em medicina humana permitiu verificar que, contrariamente ao demonstrado através da ecografia tradicional em que a disfunção diastólica é a alteração predominante da CMH, alterações sistólicas também estão presentes, apesar do normal a aumentado estado contrátil do VE baseado na FS% e EF% (Cardim et al., 2002).

Wess, Sarkar & Hartmann (2010) demonstraram que a redução da função sistólica regional está presente em gatos com CMH ainda moderada. De facto, através da avaliação por DT a disfunção sistólica regional a global pode ser identificada em pacientes com CMH, antes da remodelação miocitária ocorrer em estádios terminais (Côté et al., 2011f).

Koffas et al. (2006), através da comparação de parâmetros ecocardiográficos entre 25 gatos saudáveis e 23 com CMH, detetou, com recurso a DT pulsátil, uma redução do pico de velocidade na sístole (S') registada ao longo do eixo longitudinal ao nível do *annulus* mitral no grupo com CMH, sem alteração concomitante da FS%.

A maioria dos estudos revela o desenvolvimento de disfunção sistólica, sobretudo longitudinal, não só nas paredes com hipertrofia mas também nas paredes não hipertrofiadas, geralmente associado a velocidades sistólicas radiais normais a elevadas. Contudo, vários estudos documentam a existência de um estado inicial de hipercinesia com aumento das velocidades sistólicas (De Madron, 2015c).

Fatores possivelmente associados à redução da velocidade miocárdica sistólica em gatos com CMH incluem isquémia subendocárdica, desarranjo dos miócitos, heterogeneidade do *stress* parietal regional e alterações fibróticas no miocárdio (Côté et al., 2011f). A disfunção sistólica parece ser mais comum em gatos com CMH grave e insuficiência cardíaca, tendo Koffas et al. (2006) descrito valores de S' em gatos com insuficiência cardíaca menores comparativamente a gatos assintomáticos.

O facto de gatos com redução da onda S' não apresentarem alterações da FS% demonstra a insensibilidade deste parâmetro na avaliação da função miocárdica sistólica. A manutenção dos índices de função sistólica, nomeadamente a FS% e EF%, normais em gatos com CMH pode ser explicada pela redução da pós-carga resultante do menor *stress* parietal secundário à maior espessura parietal e menor diâmetro da câmara ventricular (Cardim et al., 2002).

Outro indicador de disfunção sistólica é a contração pós-sistólica que ocorre quando parte do VE contrai após o final na onda T, enquanto que outra parte do VE inicia a fase de relaxamento isovolumétrico. No estudo de Koffas et al. (2006) a contração pós-sistólica, caracterizada pela deteção de uma onda S' no início da diástole, ocorreu em 6 dos 23 gatos com CMH.

2.6.6. Ressonância Magnética

Em Medicina Humana, a ressonância magnética cardíaca (cRM) é frequentemente utilizada na avaliação da função cardíaca, no cálculo da massa ventricular e na avaliação de alterações no movimento regional da parede ventricular em várias cardiomiopatias (Soler, Rodríguez, Remuiñán, Bello & Díaz, 2003). As vantagens da cRM relativamente à ecocardiografia incluem: a independência de uma janela acústica; a obtenção de planos de imagem ilimitados; a obtenção de informação tridimensional mais precisa; a capacidade de deteção de fibrose ou enfarte do miocárdico através da associação de contraste; a avaliação da perfusão do miocárdio (Grothues et al., 2002; Bogeat, Goldstein, Tannouri, Golzarian & Dymarkowski, 2003; Côté et al., 2011f). As principais limitações da cMR em medicina veterinária são a necessidade de anestesia geral, o tempo de aquisição da imagem longo e o elevado custo (MacDonald et al., 2005). A realização simultânea de um ECG é necessária de modo a permitir a sincronização da imagem obtida por cMR com o ciclo cardíaco (Côté et al., 2011f).

A cRM é considerada a técnica de diagnóstico não-invasiva mais precisa na quantificação da massa do VE e na avaliação da função ventricular em medicina humana (Soler et al., 2003). O método de Simpson, quer seja a partir da cMR ou da ecocardiografia, permite uma determinação mais correta da massa ventricular (Côté et al., 2011f).

A cRM com contraste permite a identificação de zonas de fibrose e necrose miocárdica. Um meio de contraste de baixo peso molecular é administrado por via endovenosa, distribui-se pelo miocárdio, é reabsorvido no leito capilar e eliminado pelos rins. Em regiões em que o miocárdio está alterado, o meio de contraste acumula-se no espaço extracelular e apresenta um período de eliminação lento (6 a 20 minutos). Na presença de alterações fibróticas do miocárdio o espaço extracelular encontra-se expandido devido à perda de miócitos e presença de colagénio. A expansão do espaço extracelular resulta na acumulação de meio de contraste e atraso na sua eliminação, traduzindo-se numa região hiperintensa (Côté et al., 2011f).

A avaliação da presença de alterações fibróticas do miocárdio por cRM de contraste foi realizada em 26 gatos de raça Maine Coon com CMH moderada a grave e em 7 gatos domésticos de pêlo curto saudáveis. Dos 26 gatos com CMH, apenas 1 apresentou evidências de realce por contraste compatíveis com fibrose do miocárdio. Os restantes gatos com CMH não apresentaram aumento do realce por contraste comparativamente aos 7 gatos saudáveis. Assim, a quantificação da fibrose miocárdica por cRM com contraste pode não ser útil em gatos com CMH moderada a grave (MacDonald et al., 2006). Este achado difere do que foi detetado em humanos com CMH, em que a presença de realce com eliminação tardia do meio de contraste ocorre frequentemente (80% dos casos) (Choudhury et al., 2002).

A função diastólica pode ser avaliada por cRM através da sequência cine ou gradient echo. Através desta técnica são obtidas várias imagens em eixo-curto desde o *annulus* mitral até ao ápex em múltiplas fases do ciclo cardíaco. O volume do VE é obtido através da delineação da superfície endocárdica de forma manual ou semiautomática. O volume do VE no final da diástole (LVVd) e no final da sístole (LVVs) são definidos, respetivamente, como o maior e o menor volume obtido. O volume de ejeção é calculado subtraindo o LVVd pelo LVVs. A partir do volume obtido é possível calcular a variação do volume (dv) por unidade de tempo (dt), obtendo-se um gráfico dv/dt. Posteriormente, é possível avaliar os índices de função diastólica como a taxa de enchimento diastólico precoce e tardio (MacDonald et al., 2006).

Em medicina humana, a cRM cine é considerada mais sensível do que a ecografia tradicional na deteção de disfunção diastólica do VE (Devlin et al., 1999). Num estudo que avaliou os índices diastólicos por cRM em 7 gatos de raça Maine Coon com CMH moderada a grave sem ICC, em que previamente foram identificadas alterações diastólicas por Doppler pulsátil, não foram reconhecidas diferenças entre estes gatos e gatos controlo (MacDonald et al., 2006). Este estudo sugere que esta técnica não é suficientemente sensível para detetar alterações diastólicas em gatos com CMH. Contudo, é possível que outras técnicas de cRM permitam identificar a presença de disfunção diastólica em gatos com CMH (Côté et al., 2011f).

2.6.7. Métodos laboratoriais

2.6.7.1. Análises laboratoriais convencionais

A realização de análises de rotina não é relevante no diagnóstico de CMH mas é importante na avaliação da evolução do estado clínico do paciente, monitorização de potenciais efeitos adversos da terapêutica e identificação de alterações concomitantes (Côté et al., 2011f).

A elevação moderada das enzimas hepáticas ALT e AST é uma alteração frequente em gatos com CMH, ocorrendo em cerca de 70% dos pacientes (Rush et al., 2002). Num estudo realizado por Gouni et al. (2008), que comparou os níveis de ureia e creatinina entre gatos com CMH e saudáveis, 59% dos gatos com CMH apresentavam azotémia. A azotémia pode explicar-se pelo decréscimo do débito cardíaco com conseqüente decréscimo da perfusão renal e redução da filtração glomerular. A administração de diuréticos e de IECAs pode causar algum grau de azotémia pré-renal e exacerbar a disfunção renal pré-existente. A avaliação da função renal é recomendada antes e durante a administração de diuréticos e de IECAs. Por outro lado, o aumento repentino da concentração sérica de ureia e creatinina, na presença de anúria ou oligúria, aumenta a suspeita de embolismo da artéria renal (Côté et al., 2011f).

A necrose extensa do miocárdio pode conduzir ao aumento de alguns parâmetros como a creatinina quinase MB (CK-MB), o lactato desidrogenase (LDH) e a mioglobina, considerados marcadores pouco específicos de lesão dos cardiomiócitos, podendo o seu aumento ocorrer associado, entre outras condições, a lesão do músculo esquelético (Wells & Sleeper, 2008). O doseamento de T4 total (tiroxina), para avaliação hormonal da função tiroideia, deve ser realizado em todos os gatos adultos com hipertrofia concêntrica do VE (Côté et al., 2011f).

2.6.7.2. Biomarcadores cardíacos

Biomarcador é definido como “uma característica que pode ser objetivamente quantificada e avaliada como indicador de processos biológicos normais, processos patogénicos ou respostas farmacológicas a intervenção terapêutica” (Biomarkers Definitions Working Group, 2001, pp.91, tradução livre).

O desenvolvimento de insuficiência cardíaca desencadeia um conjunto de respostas neurohormonais com libertação de substâncias que podem ser quantificadas como biomarcadores cardíacos. Estes biomarcadores neurohormonais incluem os péptidos natriuréticos, indicadores de *stress* do miocárdio e as endotelinas, entre outros. Outros indicadores de progressão da doença cardíaca incluem os marcadores de inflamação (proteína C-reativa, o TNF- α e várias interleucinas), as metaloproteínases da matriz, como marcadores de remodelação cardíaca, e os indicadores de disfunção endotelial. Para além destes, outras substâncias, como as troponinas I e T, podem ser quantificadas como marcadores de lesão de cardiomiócitos (Braunwald, 2008; Boswood, 2009).

Os biomarcadores cardíacos podem ser usados como meio complementar de diagnóstico e de estadiamento da doença, permitindo identificar pacientes em risco de desenvolvimento de

insuficiência cardíaca e monitorizar a resposta terapêutica. Os biomarcadores também podem ser considerados no rastreio de CMH em raças predispostas, nomeadamente na detecção de estados subclínicos da doença (Boswood, 2004; Oyama, 2011).

Todos os biomarcadores referidos desempenham um papel importante no mecanismo fisiopatológico da doença cardíaca, contudo, apenas as troponinas cardíacas e os péptidos natriuréticos são utilizadas com regularidade na avaliação da CMH (Côté et al., 2011f).

2.6.7.2.1. Péptidos Natriuréticos

Os péptidos natriuréticos são um grupo de hormonas sintetizadas maioritariamente pelos cardiomiócitos e incluem o péptido natriurético atrial (ANP) e o péptido natriurético tipo-B ou cerebral (BNP). As concentrações plasmáticas dos péptidos natriuréticos estão geralmente aumentadas em estados de doença caracterizados pelo aumento do volume sanguíneo, pela estimulação da produção do péptido ou por disfunção renal significativa, com redução da sua eliminação. Independentemente da sua atividade biológica, o ANP e o BNP são produzidos em resposta ao estiramento do miocárdio e ao aumento da tensão diastólica final (Prošek & Ettinger, 2010).

O BNP parece ser mais sensível que o ANP na deteção de disfunção sistólica e diastólica crónica do VE e as suas concentrações aumentam proporcionalmente à gravidade da doença. O aumento das concentrações de ANP e BNP em pacientes com CMH deve-se também ao aumento da síntese pelos cardiomiócitos ventriculares hipertrofiados (Ogino et al., 2004). Em humanos com CMH também foi demonstrada a existência de uma correlação entre o grau de obstrução do trato de saída do VE e a concentração plasmática de BNP, explicada pelo facto da secreção de BNP ser influenciada pela sobrecarga de pressão (Hasegawa et al., 1993).

O único teste comercial disponível específico para a espécie felina é baseado na técnica ELISA com medição do NT-proBNP. O NT-proBNP é removido da circulação de forma mais lenta, tendo um tempo de semi-vida mais longo que o BNP, permitindo aumentar a sensibilidade do teste (Prošek et al., 2010).

A medição do NT-proBNP revelou-se bastante útil na diferenciação entre dispneia causada por ICC e dispneia associada a doença respiratória primária em gatos. Num estudo que envolveu 167 gatos que apresentavam sinais respiratórios, dos quais 66 foram diagnosticados com doença respiratória primária e 101 com ICC, os primeiros apresentaram concentrações médias de NT-proBNP significativamente inferiores (180 pmol/L) à dos gatos com dispneia por ICC (754 pmol/L) (Fox et al., 2009). Fox et al. (2009) definiram um valor de concentração plasmática de NT-proBNP de 265 pmol/L como capaz de distinguir entre causas cardíacas e respiratórias de dispneia, com uma sensibilidade de 90,2% e especificidade de 87,9%.

A medição da concentração de NT-proBNP também pode ser útil na avaliação da presença de CMH em gatos assintomáticos. Um estudo que avaliou 40 gatos assintomáticos de raça Maine Coon ou cruzada de Maine Coon com diferentes graus de hipertrofia ventricular

verificou que a concentração de NT-proBNP apenas permite identificar gatos com CMH grave (Hsu, Kittleson & Paling, 2009). Apesar da elevada especificidade (83%) e sensibilidade (90%) do teste na deteção de gatos com doença grave, considerada quando a espessura da parede ventricular é superior a 7 mm, o teste foi pouco sensível na deteção de CMH ligeira a moderada. Hsu et al. (2009) concluíram que a medição da concentração de NT-proBNP não é um método válido no rastreio de CMH.

Por outro lado, noutro estudo que envolveu 99 gatos saudáveis, 15 gatos com CMH ligeira, 17 gatos com CMH moderada e 61 gatos com CMH grave, a avaliação das concentrações de NT-proBNP permitiu identificar gatos com diferentes graus de hipertrofia (Wess, Daisenberger, Mahling, Hirschberger & Hartmann, 2011). Neste estudo, os gatos controlo apresentaram concentrações médias de NT-proBNP significativamente inferiores (18,9 pmol/L) comparativamente aos gatos com CMH. As concentrações médias de NT-proBNP variaram de acordo com o grau de CMH, com valores de 216,1 pmol/L em gatos com CMH ligeira, de 282,7 pmol/L em gatos com CMH moderada e de 839,5 pmol/L em gatos com CMH grave. As concentrações de NT-proBNP em gatos com CMH grave foram significativamente superiores comparativamente à dos outros grupos. Contudo, não foi identificada uma diferença significativa na concentração de NT-proBNP entre gatos com CMH ligeira e moderada. Assim, é fundamental o recurso a avaliação ecocardiográfica para realizar esta diferenciação. Wess et al. (2011) definiram um valor de concentração de NT-proBNP de 100 pmol/L como capaz de distinguir entre animais saudáveis e com CMH com uma sensibilidade de 92,4% e especificidade de 93,9%. Wess et al. (2011) definiram ainda valores entre 50 e 100 pmol/L como dúbios relativamente à presença de doença cardíaca.

Adicionalmente, o laboratório IDEXX definiu valores de concentração plasmática de NT-proBNP superiores a 270 pmol/L como associados à presença provável de insuficiência cardíaca (Prošek et al., 2010).

É importante referir que a presença de concentrações elevadas de NT-proBNP não define o tipo de doença cardíaca presente e não é específica de doença cardíaca, podendo o seu aumento estar associado a outras condições. A medição da concentração de NT-proBNP apresenta utilidade como guia de diagnóstico, sendo necessária a realização de exames de diagnóstico adicionais, nomeadamente ecocardiografia (Oyama, 2011).

Em medicina humana a avaliação seriada da concentração plasmática de BNP é utilizada para prever a resposta ao tratamento e a mortalidade em pacientes hospitalizados com ICC. Os pacientes em que a concentração plasmática de BNP desce durante a hospitalização apresentaram menor probabilidade de morte ou de rehospitalização comparativamente aos pacientes em que a concentração de BNP aumenta neste período (Bettencourt, Ferreira, Azevedo & Ferreira, 2002). Em medicina felina ainda não foi determinada a existência de uma correlação entre a medição sequencial das concentrações do NT-proBNP e a progressão da doença, nem avaliado o seu potencial como guia terapêutico ou indicador de prognóstico.

2.6.7.2.2. Troponinas cardíacas

As troponinas são proteínas miofibrilares envolvidas na regulação da interação entre a actina e a miosina, controlando a contração e o relaxamento. A lesão e desintegração do sarcômero cardíaco conduz à libertação de troponinas cardíacas para o espaço intersticial. As troponinas cardíacas I e T foram reconhecidas como marcadores sensíveis e específicos de lesão do cardiomiócito (Prošek et al., 2010).

Ao contrário do ANP e do BNP, as troponinas não são específicas de espécie e a estrutura molecular é bastante semelhante entre as diferentes espécies de mamíferos. Apesar de existirem isoformas de TnI e TnT presentes no músculo esquelético e cardíaco, estas proteínas são distintas, tornando as troponinas cardíacas indicadores específicos de lesão do miocárdio. Por outro lado, as formas de TnC presentes no músculo cardíaco e no músculo esquelético são semelhantes, limitando o seu valor de diagnóstico (Prošek et al., 2010). Os testes disponíveis atualmente para determinar a concentração das troponinas cardíacas baseado na técnica ELISA (Côté et al., 2011c).

Em medicina humana, as troponinas cardíacas são reconhecidas como marcadores específicos e sensíveis de lesão dos cardiomiócitos e são maioritariamente avaliadas para diagnóstico de enfarte do miocárdio agudo. Contudo, também foi determinada a existência de uma associação entre a gravidade da doença e a concentração de troponinas cardíacas na circulação sanguínea em pacientes com insuficiência cardíaca. A fisiopatologia da lesão miocárdica em doenças cardíacas crónicas difere da associada a enfarte do miocárdio agudo, sendo caracterizada por elevações de troponina menores, resultando de insultos prolongados e não de um evento único agudo (Horwich, Patel, MacLellan & Fonarow, 2003).

A perda progressiva de cardiomiócitos por morte celular é reconhecida como o mecanismo fisiopatológico predominante na evolução da disfunção cardíaca. A principal causa de lesão do miocárdio em pacientes com CMH está provavelmente associada a isquémia do miocárdio, podendo também ocorrer por alterações da cinética do cálcio, *stress* mecânico e oxidativo, por ativação neurohormonal e atuação de citocinas inflamatórias (Horwich et al., 2003).

Langhorn et al. (2014) avaliaram as concentrações de TnI e TnT, a cada 6 meses, em 36 gatos com CMH e verificaram que a concentração das troponinas cardíacas apresentou uma correlação significativa com a morte. Os gatos com CMH que morreram nos 6 meses após a primeira avaliação apresentaram concentrações de TnI e TnT significativamente superiores aos gatos com CMH sobreviventes e aos gatos controlo. Adicionalmente, gatos com CMH não sobreviventes apresentaram concentrações de troponinas persistentemente elevadas durante o tempo de estudo. Em medicina humana, concentrações séricas de troponinas cardíacas persistentemente elevadas estão associadas a um pior prognóstico, mesmo em pacientes estáveis e sem sinais clínicos (Sato et al., 2003). Neste estudo, os gatos com CMH apresentaram concentrações de TnI superiores aos gatos controlo. Contudo, a concentração de TnT não diferiu significativamente entre gatos controlo e gatos com CMH sobreviventes.

Assim, o Tnl foi considerado o marcador mais sensível de lesão miocárdica (Langhorn et al., 2014). De facto, o Tnl geralmente está elevado mais precocemente e com maior frequência que o TnT (Prošek et al., 2010). Ao TnT foi atribuída uma capacidade superior como indicador de prognóstico, pelo facto de concentrações elevadas deste marcador estarem geralmente associadas a lesões mais extensas dos cardiomiócitos, possivelmente por ser uma proteína de maior dimensão e com uma ligação mais forte à tropomiosina do que a Tnl. Contudo, a sensibilidade e a especificidade de ambos os marcadores, como indicadores de prognóstico, foi considerada baixa (Langhorn et al., 2014).

2.6.8. Testes genéticos

Atualmente encontram-se disponíveis testes genéticos que permitem identificar as mutações A31P e R820W no gene que codifica a proteína C de ligação à miosina (MYBPC3) associadas ao desenvolvimento de CMH em gatos de raça Maine Coon e Ragdoll, respetivamente. A identificação destas mutações é preferencialmente obtida através da sequenciação de ADN. As amostras de ADN podem ser obtidas através da recolha de sangue para tubo de EDTA ou por zaragatoa da mucosa bucal (Côté et al., 2011f).

O padrão de transmissão das mutações parece ser autossómico dominante de penetrância incompleta, o que significa que os gatos podem ser portadores da mutação e positivos no teste genético sem desenvolverem o fenótipo anormal de hipertrofia concêntrica do VE (Lyons, 2010). Da mesma forma, alguns gatos de raça Maine Coon ou Ragdoll apresentam evidência fenotípica de CMH, sem identificação da mutação A31P ou R820W, indicando que provavelmente outras mutações ou fatores estão associadas a CMH (Côté et al., 2011f).

Os testes genéticos também permitem diferenciar indivíduos homozigóticos e heterozigóticos para a mutação A31P ou R820W (Côté et al., 2011f). Gatos homozigóticos apresentam um maior risco de desenvolvimento da forma mais grave de CMH, sendo certa a transmissão da mutação para a descendência, desaconselhando-se a sua procriação (Lefborn et al., 2001). Por outro lado, gatos heterozigóticos para a mutação, geralmente não exibem alterações ecocardiográficas assinaláveis quando jovens ou de meia-idade, nomeadamente nos anos em que são procriados. Consequentemente, o recurso a testes genéticos apresenta uma importância particular em indivíduos jovens para identificar gatos que potencialmente desenvolverão CMH (Longeri et al., 2013).

A avaliação da presença da mutação A31P ou R820W através de testes genéticos é aconselhável em, respetivamente, gatos de raça Maine Coon ou Ragdoll, destinados para reprodução. É desaconselhável a procriação de qualquer gato que apresente a mutação A31P ou R820W, especialmente se homozigóticos. Em gatos assintomáticos que apresentam uma das mutações é recomendada a realização de uma avaliação ecocardiográfica e do estado clínico a cada 6 a 12 meses para identificar a presença de evidência fenotípica de CMH e determinar se existe indicação para iniciação de terapêutica (Côté et al., 2011f).

2.7. Diagnósticos Diferenciais

No manejo do paciente é essencial reconhecer que a hipertrofia do VE pode ser primária (CMH) ou secundária a outras afeções. As causas mais frequentes de hipertrofia concêntrica secundária do VE são hipertensão arterial sistêmica e hipertiroidismo. A distinção entre CMH e hipertrofia secundária e reversível do VE é essencial pelas suas implicações terapêuticas e de prognóstico (Côté et al., 2011f).

A hipertensão arterial sistêmica conduz ao aumento da pós-carga e do *stress* sob a parede ventricular, o que induz a replicação paralela dos cardiomiócitos e consequente hipertrofia concêntrica do VE. A hipertensão arterial sistêmica é definida por valores de pressão arterial sistólica superiores a 160 mmHg ou de pressão arterial diastólica superior a 100 mmHg em animais tranquilos (Chetboul et al., 2003; Chetboul & De Madron, 2015). Contudo, é importante considerar que existe uma grande variação individual da pressão arterial nos gatos e que esta é bastante influenciada por alterações ambientais. A hipertensão arterial sistêmica em gatos é geralmente secundária a outra afeção, sendo a doença renal crônica e o hipertiroidismo as causas mais frequentes (Côté et al., 2011g).

O aumento da espessura do SIV e da parede livre são achados frequentes no exame ecocardiográfico de gatos com hipertensão arterial sistêmica. A hipertrofia é muitas vezes acompanhada por um aspeto heterogêneo do miocárdio, com presença de placas hiperecóticas indicativas de zonas de fibrose, predominantemente na região endocárdica. A avaliação da função diastólica é geralmente indicativa de alteração do relaxamento com inversão das ondas E e A transmitrais. Adicionalmente, a dilatação da aorta ascendente é um achado frequente. A hipertrofia pode regredir com a implementação de terapêutica anti-hipertensiva (Chetboul et al., 2015).

Alterações ao nível do trato de saída do VE, nomeadamente estenose aórtica, geralmente subaórtica, uma afeção congénita que conduz ao aumento da pós-carga, também induz o desenvolvimento de hipertrofia concêntrica do VE (Côté et al., 2011f).

O hipertiroidismo é uma afeção multissistêmica de origem endócrina, resultante das concentrações circulantes excessivas de tiroxina (T4) e de triiodotironina (T3) produzidas e secretadas pela glândula tiróide de funcionamento anormal (Mooney, 2010). A concentração circulante excessiva das hormonas T3 e T4 conduz ao aumento da taxa metabólica e do consumo de oxigénio e à redução da resistência vascular periférica. Os efeitos diretos da hormona tiróide no músculo cardíaco, bem como a interação da T3 e T4 ao nível dos recetores adrenérgicos, estimulam a hipertrofia do miocárdio e aumentam o volume sanguíneo, a pressão arterial sistêmica, o débito cardíaco, a pressão de enchimento ventricular, a frequência e a contratilidade cardíacas. Os efeitos tróficos da hormona tiróide ao nível dos cardiomiócitos resultam de alterações da síntese e degradação das proteínas do miocárdio. A cronicidade do estado de tirotoxicose pode conduzir ao aumento do trabalho cardíaco e ser um fator precipitante de desenvolvimento de ICC (Fox, Broussard & Peterson, 1999a).

As alterações ecocardiográficas mais frequentes para além da hipertrofia do SIV e/ou da parede livre do VE, incluem a dilatação da câmara ventricular esquerda e o aumento da FS%. Estas alterações tendem a ser reversíveis com a iniciação de terapêutica adequada. A função diastólica geralmente mantém-se inalterada nos primeiros estádios da doença, podendo ser afetada pela remodelação cardíaca associada à cronicidade do hipertiroidismo. Distúrbios do relaxamento com inversão das ondas E e A transmitrais e aumento do IVRT podem ser observados. Em estádios mais avançados, um tipo restritivo de disfunção diastólica pode ocorrer. Neste caso, as alterações cardíacas geralmente são irreversíveis mesmo com a instituição de tratamento (Chetboul et al., 2015). Como as alterações ecocardiográficas associadas a hipertiroidismo podem muitas vezes mimetizar as alterações associadas a CMH, a avaliação da função tiroideia através da medição da concentração sérica de T4 total é recomendada em todos os gatos com mais de 6 anos (Fox et al., 1999a).

Em gatos com acromegália, a hormona de crescimento exerce um efeito direto nos cardiomiócitos, aumentando a replicação dos sarcómeros e conduzindo a hipertrofia concêntrica do VE (Côté et al., 2011f). A acromegália é uma síndrome associada ao sobrecrecimento ósseo e do tecido mole e à resistência à insulina. A principal causa de acromegália em gatos é o adenoma da glândula pituitária (Kooistra, 2010). Num estudo que avaliou a concentração da hormona de crescimento em gatos com CMH, a concentração da hormona estava aumentada em 61% dos gatos (19/31). Este aumento foi considerado moderado comparativamente aos níveis marcadamente elevados detetados em gatos com acromegália (Kittleson et al., 1992). A hormona de crescimento e o fator de crescimento *insulin-like* I devem ser avaliados em todos os gatos com hipertrofia concêntrica do VE e suspeita clínica de acromegália (Côté et al., 2011f).

As causas secundárias de hipertrofia concêntrica geralmente conduzem a hipertrofia ligeira com espessamento parietal menor que 7 mm, representando respostas adaptativas a um distúrbio. Adicionalmente, contrariamente à CMH, a iniciação de terapêutica adequada pode conduzir a regressão das alterações. Em pacientes com persistência de hipertrofia do VE apesar de normalização dos valores de pressão sanguínea, de T4 ou de hormona do crescimento, a CMH é provavelmente uma alteração concomitante (Côté et al., 2011f).

Adicionalmente, um estado de desidratação marcada pode conduzir a diminuição do tamanho da câmara ventricular esquerda, com aparente aumento da espessura parietal, denominado de pseudohipertrofia e confundível com CMH (Campbell et al., 2007).

Outras causas de hipertrofia concêntrica ventricular, apesar de raras, incluem neoplasias infiltrativas, amiloidose cardíaca e distrofia muscular hipertrófica. As neoplasias infiltrativas, como o linfoma, estão geralmente associadas a hipertrofia assimétrica e alteração da ecogenecidade do miocárdio em zonas infiltradas e a alteração da função sistólica com hipocinésia global ou regional. A amiloidose cardíaca também foi descrita em humanos como causa de hipertrofia concêntrica do VE. Contudo, os casos de amiloidose cardíaca descritos

em gatos não estavam associados a hipertrofia do miocárdio (Côté et al., 2011f). A distrofia muscular hipertrófica é causada pela deficiência em distrofina, sendo uma doença hereditária, com padrão de transmissão recessivo e ligado ao cromossoma X. O miocárdio de gatos afetados surge espessado e hipoecóico com focos hiperecóticos correspondentes a áreas de mineralização. Esta afeição raramente produz sinais clínicos (Gaschen et al., 1999).

2.8. Tratamento

O tratamento médico da cardiomiopatia hipertrófica é geralmente direcionado de modo a obter uma melhoria da qualidade de vida e do tempo de sobrevivência no contexto de uma doença progressiva (Reynolds et al., 2010). Assim, os principais objetivos da terapêutica médica são retardar a progressão da doença, melhorar a função cardíaca e prevenir o desenvolvimento de complicações. Estes objetivos são obtidos através da melhoria da função hemodinâmica, da redução das pressões de enchimento diastólico do VE, da inibição da ativação neurohormonal e da modulação da ativação plaquetária (Fuentes & Schober, 2014). Contudo, é importante reconhecer que alguns gatos com CMH permanecem assintomáticos durante longos períodos de tempo sem qualquer intervenção e que, nestes casos, a instituição de terapêutica não apresenta benefícios (Rishniw & Pion, 2011).

2.8.1. Abordagem terapêutica ao paciente assintomático

O tratamento de pacientes assintomáticos com CMH mantém-se controverso em grande parte devido à ausência de evidência experimental que providencie um guia terapêutico adequado. A maioria das decisões terapêuticas em gatos com CMH são extrapoladas de observações feitas em ensaios de medicina humana ou de benefícios teóricos baseados no conhecimento da fisiopatologia da doença (Schober, Zientek, Li, Fuentes & Bonagura, 2013).

Não existe atualmente evidência da existência de benefícios da iniciação do tratamento antes do aparecimento de sintomas e da sua capacidade em alterar a progressão da doença ou prolongar a sobrevivência em pacientes assintomáticos (Ware, 2011). O início do tratamento em pacientes assintomáticos poderá potencialmente melhorar a função diastólica, reduzir a isquemia do miocárdio e prolongar o período sem sintomas (Spirito et al., 1997).

A decisão de tratamento de gatos assintomáticos é geralmente baseada no grau de hipertrofia concêntrica do VE e de obstrução do fluxo de saída do VE, no tamanho do AE e presença de taquiarritmias. Esta decisão deve ainda ter em conta o impacto da administração crónica de medicação oral para o paciente e seu dono. Deste modo, gatos com hipertrofia ligeira do VE, diâmetro do AE normal e ausência de SAM ou presença de SAM ligeiro não necessitam de tratamento, devendo ser realizada uma avaliação ecocardiográfica frequente de modo a avaliar a progressão da doença. Por outro lado, o tratamento com fármacos inotrópicos negativos, como β -bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) é geralmente recomendado em gatos com hipertrofia do VE moderada a grave, correspondente a espessura

parietal no final da diástole superior a 6,5 mm ou com obstrução do trato de saída do VE com gradiente de pressão entre o VE e a aorta superior a 40 mmHg (Côté et al., 2011f).

Os β -bloqueadores actuam ao nível dos recetores β , bloqueando os efeitos da ativação do sistema nervoso simpático. Moléculas de segunda geração, como o atenolol e o esmolol, apresentam maior seletividade para os recetores β_1 , enquanto que moléculas de primeira geração, como o propranolol, são menos seletivas atuando também ao nível dos recetores β_2 (Côté et al., 2011f).

O uso de β -bloqueadores no tratamento de CMH em gatos assintomáticos tem uma base empírica sem justificação baseada na evidência que comprove a sua eficácia. De facto, diferentes estudos apresentaram resultados contraditórios provavelmente devido à marcada heterogeneidade morfológica e complexidade funcional da doença. Os seus potenciais benefícios resultam da redução da contratilidade ventricular e frequência cardíaca. A redução da frequência cardíaca resulta no prolongamento do tempo de diástole, com aumento da fase de enchimento passivo do VE (Côté et al., 2011f).

Contudo, os β -bloqueadores têm um efeito lusitrópico negativo, com retardamento do relaxamento diastólico, que pode ter um impacto negativo na função diastólica precoce. Na CMH, a rigidez do miocárdio apresenta um papel mais importante no aumento da pressão de enchimento ventricular diastólico do que os distúrbios de relaxamento, diminuindo o impacto negativo dos β -bloqueadores na função diastólica (Côté et al., 2011f).

Os efeitos inotrópicos negativos dos β -bloqueadores e o prolongamento do tempo de diástole permitem reduzir o risco de isquémia do miocárdio, através da melhoria da perfusão e redução das necessidades em oxigénio (Fuentes et al., 2014).

Os β -bloqueadores também promovem a redução do gradiente de pressão ao nível do trato de saída do VE, com redução da obstrução dinâmica ao fluxo de saída do VE, através dos seus efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos (Schober et al., 2013). Os β -bloqueadores promovem o decréscimo da aceleração da ejeção, reduzindo as velocidades de fluxo e consequentemente as forças que empurram os folhetos da válvula mitral em direção ao trato de saída no início da sístole, atrasando o contacto mitral-septal e reduzindo o gradiente de pressão final. Adicionalmente, o atraso do contacto mitral-septal poderá permitir o encurtamento dos músculos papilares e o desenvolvimento de tensão nas cordas tendíneas, que pode ser suficiente para prevenir o desenvolvimento de SAM (Sherrid, 2006).

Um estudo que avaliou a capacidade do atenolol em reduzir a isquémia e lesão do miocárdio através da avaliação dos níveis séricos de troponina I, obteve uma redução da sua concentração sérica 1 a 4 semanas após o início da terapêutica oral em 5 gatos assintomáticos com CMH (Côté, 2007). Contudo, não é evidente se estes efeitos dos β -bloqueadores melhoram a qualidade de vida ou a sobrevivência a longo prazo em gatos assintomáticos. De facto, resultados de um estudo prospetivo de Schober et al. (2013) comprovaram a ausência de influência da administração oral de atenolol nas doses

recomendadas, duas vezes por dia, em gatos assintomáticos, na evolução e sobrevivência num período de 5 anos, independentemente da presença ou ausência de obstrução do fluxo de saída do VE. Resultados semelhantes foram obtidos num estudo recente de medicina humana que avaliou 429 pessoas com CMH e obstrução dinâmica do fluxo de saída do VE num período de 10 anos (Maron et al., 2003). De acordo com as publicações mais recentes, o uso de β -bloqueadores em humanos com CMH só é recomendado em pacientes sintomáticos, estando associada à melhoria de sintomas principalmente em pacientes com SAM, ao aliviar a dor isquémica e melhorar a capacidade de exercício, variáveis difíceis de avaliar em gatos (Gersh, Maron & Bonow, 2011; Schober et al., 2013).

O controlo da frequência cardíaca é um dos principais objetivos do tratamento de gatos com CMH. A taquicardia conduz ao aumento abrupto e significativo da pressão de enchimento do VE. A prevenção de aumentos súbitos da frequência cardíaca pode reduzir o risco de descompensação e morte súbita. Os β -bloqueadores, através do seu efeito cronotrópico negativo, permitem reduzir eficazmente a frequência cardíaca, sendo a sua aplicação particularmente importante em gatos com períodos sustentados de taquicardia e frequências cardíacas superiores a 220 bpm ou com taquiarritmias. Estes períodos de taquicardia ocorrem especialmente em situações de *stress* ou esforço físico (Fuentes et al., 2014).

O β -bloqueador mais frequentemente utilizado em gatos é o atenolol, cujo efeito dura entre 12 e 24 horas (Côté et al., 2011f). A dose recomendada varia entre 6,25 a 12,50 mg/gato, a cada 12 a 24 horas, por via oral. Geralmente a dosagem menor, a cada 12 horas, é utilizada inicialmente, ajustando-se a dose de acordo com a frequência cardíaca. A avaliação da frequência cardíaca deve ser realizada uma a duas semanas após o início do tratamento, esperando-se que esta atinja valores entre 120 e 160 bpm em ambiente hospitalar (Bonagura, 2010). Devem ser realizadas avaliações ecocardiográficas de seguimento para quantificar a gravidade da obstrução do fluxo de saída do VE, especialmente em gatos com SAM da válvula mitral moderado a grave, de modo a determinar se a dose de β -bloqueador aplicada é eficaz na redução do gradiente de pressão. Em alguns gatos, o efeito do β -bloqueador mantém-se durante 24 horas, sendo a administração única diária suficiente (Côté et al., 2011f).

Os efeitos secundários do atenolol são relativamente pouco frequentes e incluem letargia, fraqueza, bradicardia, hipotensão e exacerbação da tosse ou sibilos em gatos asmáticos, e mais raramente, efeitos gastrointestinais (Côté et al., 2011f).

A administração planeada, durante curtos períodos de tempo antes de eventos causadores de *stress*, pode ser considerada em gatos nos quais não é realizada a administração crónica de agentes com ação inotrópica negativa. Para o efeito, pode ser administrado atenolol, na dose de 6,25 mg/gato, a cada 12 a 24 horas, durante 5 a 7 dias antes do evento e continuado durante 2 a 3 dias após o evento e depois descontinuado progressivamente. Este procedimento é recomendado por alguns cardiologistas mas o seu benefício não foi ainda comprovado (Côté et al., 2011f).

Os β -bloqueadores atuam como um antiarrítmico não específico de classe II, através da inibição da potenciação do sistema nervoso simpático no desenvolvimento de taquiarritmias (Fuentes et al., 2014). No controlo de taquiarritmias supraventriculares e ventriculares podem ser administrados antiarrítmicos orais, como o atenolol ou sotatol (1,5-2mg/kg, PO, q12h). O sotatol para além do seu efeito β -bloqueador, também apresenta propriedades de anti-arrítmico de classe III, bloqueando os canais de K^+ com prolongamento da fase de repolarização (Kraus, Gelzer & Moise, 2008).

A seletividade do atenolol para os recetores β_1 não é absoluta e em doses elevadas pode exercer um efeito inibitório ao nível dos recetores β_2 localizados no músculo liso vascular e brônquios. A estimulação dos recetores β_2 ao nível dos brônquios estimula a broncodilatação pelo que, a sua inibição pode desencadear ou exarcebar uma crise asmática em gatos com asma. Por isso, a utilização de β -bloqueadores não seletivos, como o propranolol, está contra-indicado nestes casos, devendo ainda a utilização de β -bloqueadores seletivos nestes pacientes, sobretudo em doses elevadas, ser monitorizada (Côté et al., 2011f).

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) apresentam efeitos benéficos, sobretudo pelas suas propriedades lusitrópicas positivas e cronotrópicas negativas, apesar desta última mais atenuada comparativamente aos β -bloqueadores. O mecanismo de ação dos BCC é a inibição seletiva do influxo de cálcio através dos canais tipo-L no músculo liso vascular e no miocárdio, podendo ser classificadas em duas classes, as dihidropiridinas e não-dihidropiridinas, que se distinguem pela seletividade vascular ou miocárdica, respetivamente (Côté et al., 2011f).

O BCC da classe das não-dihidropiridinas mais frequentemente utilizado em gatos com CMH pela sua maior segurança é o diltiazem. A forma de diltiazem oral disponível para gatos requer uma administração a cada 8 horas, muitas vezes pouco prática, numa dose de 7,5 mg/gato. Também existem formas de libertação prolongada disponíveis, com duração de 12 a 24 horas, contudo a sua utilização em gatos não é recomendada (Côté et al., 2011f). Efeitos adversos do diltiazem incluem vômito, letargia, salivação, anorexia e perda de peso. Uma alternativa ao diltiazem é o verapamil, um fármaco mais potente mas que apresenta mais efeitos adversos (Bright, Golden, Gompf, Walker & Toal, 1991).

Os BCC estão associados ao aumento do enchimento ventricular no início da diástole devido à promoção direta do relaxamento do miocárdio e ao seu efeito na redução da frequência cardíaca (Bright et al., 1991). Ao promoverem o relaxamento ventricular, os BCC também promovem a redução da pressão no VE no final da diástole e o decréscimo da relação pressão-volume no VE, sugerindo um aumento da distensibilidade ventricular. Contudo, a complacência é sobretudo afetada por processos passivos, como hipertrofia e fibrose, e menos por processos ativos associados a distúrbios de relaxamento. Os BCC exercem um efeito mínimo a ausente no aumento da complacência passiva, pelo que a redução da pressão não é acompanhada por um aumento significativo do volume no final da diástole, limitando o seu impacto no melhoramento da função diastólica em pacientes com CMH (Kass et al., 1993).

Os BCC também apresentam propriedades inotrópicas negativas ligeiras a moderadas, mais predominantes no caso do verapamil, com potencial efeito na redução da obstrução do fluxo de saída do VE, apesar de forma menos consistente comparativamente aos β -bloqueadores. O efeito inotrópico negativo dos BCC pode conduzir à redução das necessidades em oxigênio do miocárdio que associado à diminuição da resistência vascular coronária e aumento do fluxo coronário e da perfusão miocárdica poderá exercer efeitos anti-isquêmicos. Contudo, em medicina humana a sua utilização na prevenção de enfarte do miocárdio é desaconselhada, tendo vários estudos referido a sua ineficácia na prevenção de re-enfartamento após um episódio de enfarte agudo do miocárdio. Os BCC são anti-arrítmicos de classe IV, podendo ser utilizados no controlo de arritmias supraventriculares (Côté et al., 2011f).

Apesar de pouco evidente, os β -bloqueadores e os BCC parecem exercer um efeito modulador da hipertrofia em alguns gatos com CMH (Côté et al., 2011f). A escolha entre os fármacos no tratamento da CMH assintomática é discutível, verificando-se, porém, uma preferência pelos β -bloqueadores, provavelmente devido à falta de evidência de superioridade dos BCC (Rishniw et al., 2011). Os β -bloqueadores são geralmente a escolha de eleição em casos de obstrução dinâmica do fluxo do VE e suspeita de enfarte do miocárdio, sendo mais eficazes na redução da frequência cardíaca (Fox, 1999).

Contudo, os β -bloqueadores podem causar efeitos adversos não só associado às suas propriedades lusitrópicas negativas mas também inotrópicas negativas. Adicionalmente, a sua utilização a longo prazo mantém-se controversa pela falta de estudos relativos à sua eficácia no controlo de sintomas, retardamento da progressão da doença ou prolongamento do tempo de sobrevivência. Neste contexto, foi considerada a utilização de um fármaco, a ivabradina, em pacientes assintomáticos, como alternativa aos β -bloqueadores, na redução da obstrução dinâmica ao fluxo de saída do VE. A ivabradina tem uma ação cronotrópica negativa, reduzindo a frequência cardíaca através da redução seletiva de correntes I_f do *pacemaker* no nodo sinoatrial, sem efeitos hemodinâmicos associados e com efeitos mínimos na contratilidade e relaxamento do miocárdio (Blass, Schober, Li, Scansen & Bonagura, 2014).

Um estudo recente comparou os efeitos do atenolol (2 mg/kg) e da ivabradina (0,3 mg/kg) em 28 gatos com CMH e obstrução do fluxo de saída do VE. A ivabradina foi eficaz na redução da frequência cardíaca mas não apresentou um efeito significativo na redução da obstrução dinâmica do fluxo de saída do VE. Este estudo demonstrou que o efeito inotrópico negativo desempenha, provavelmente, um papel importante na redução da obstrução do fluxo de saída do VE, razão pela qual o atenolol apresenta uma elevada eficácia (Blass et al., 2014).

A associação precoce de fármacos inibidores de hormonas pró-fibróticas e tróficas no tratamento da CMH apresenta benefícios teóricos no retardamento da progressão da doença. A ativação do SRAA está associado a vários efeitos deletérios a longo prazo a nível local, nos cardiomiócitos, e a nível sistémico. A utilização de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), bloqueadores dos recetores de angiotensina ou antagonistas da

aldosterona no tratamento de gatos com CMH é baseada na evidência experimental *in vitro* e *in vivo* das propriedades pró-fibróticas e tróficas da angiotensina II e da aldosterona (MacDonald, Kittleson & Kass, 2008).

A capacidade dos IECAs em reduzir a hipertrofia do VE foi avaliada em dois pequenos estudos não controlados. Um dos estudos avaliou prospectivamente o efeito do benazepril em 19 gatos com CMH, descrevendo um decréscimo de 0,1 mm de espessura da parede livre do VE (Amberger et al., 1999). O segundo estudo consistiu numa avaliação retrospectiva do efeito do enalapril em 19 gatos com CMH, descrevendo um decréscimo médio da espessura do SIV de $7\text{mm} \pm 2\text{mm}$ para $6\text{mm} \pm 1\text{mm}$ e da parede livre do VE de $8\text{mm} \pm 2\text{mm}$ para $7\text{mm} \pm 2\text{mm}$ (Rush, Freeman, Brown & Smith, 1998). Nenhum destes estudos quantificou a massa do VE, baseando-se na medição da espessura do SIV e da parede livre do VE por ecocardiografia 2-D e em modo-M, um método que apresenta grande variabilidade e erro intra e entre observadores (18 a 20%), para além de não ser o método mais adequado na avaliação de formas focais de CMH (Côté et al., 2011f; Chetboul et al., 2004).

Um diferente estudo prospetivo e cego determinou que a administração de benazepril (0,5 mg/kg, PO, q24h) durante 6 meses a gatos com CMH assintomáticos induziu uma maior regressão da hipertrofia da parede livre do VE nos primeiros 3 meses, de 6,1 mm para 6,0 mm (mediana), avaliado por ecocardiografia em modo-M, comparativamente ao grupo controlo tratado com diltiazem, em que a espessura da parede livre do VE aumentou de 8,1 mm para 8,3 mm (mediana). No entanto, a avaliação da massa do VE pelo método área-comprimento não revelou qualquer variação significativa ao longo dos 6 meses. De facto, este método de avaliação da massa ventricular é considerado pouco sensível, podendo, contudo, a redução da hipertrofia do VE não ter ocorrido e as variações obtidas por modo-M serem atribuídas a erros de medição (Taillefer & Fruscia, 2006).

Apesar dos seus benefícios teóricos, os vários estudos que avaliaram a utilização de IECAs em gatos com CMH apresentaram resultados contraditórios e muitas vezes duvidosos ou pouco significativos, não estando completamente esclarecido a presença de benefícios da sua administração em gatos assintomáticos. Para além disso, alguns autores defendem que se deve evitar a administração de IECAs em pacientes com CMH obstrutiva devido ao seu efeito vasodilatador que conduz à redução da pressão arterial sistólica e da pós-carga e ao aumento do gradiente de pressão no trato de saída do VE. Porém, num estudo em que foi avaliado o efeito da administração de benazepril (0,5 mg/kg, PO, q24h) em 12 gatos com SAM não foi detetado um agravamento do grau de obstrução do fluxo de saída do VE (Oyama, Gidlewski & Sisson, 2003).

A administração de espinolactona, um antagonista da aldosterona, foi estudada pelos seus potenciais efeitos antifibróticos e antihipertróficos. Num estudo prospetivo, cego e controlado por placebo, que envolveu 26 gatos de raça Maine Coon com CMH moderada a grave e sem ICC foram avaliados os efeitos da administração de espinolactona (2 mg/kg, PO, q12h)

durante 4 meses. Não foram detetadas alterações da massa do VE quantificada pelo método elipsóide truncado por ecocardiografia. Além disso, um terço dos gatos tratados com espirinolactona desenvolveram dermatite facial ulcerativa grave que regrediu 4 a 6 semanas após descontinuação da medicação e instituição de tratamento adequado (MacDonald et al., 2008). Concluindo, existe falta de evidência do benefício da administração de espirinolactona em gatos assintomáticos, para além dos potenciais riscos de reação adversa ao fármaco.

2.8.2. Tratamento da Insuficiência Cardíaca Congestiva

Pacientes que apresentem insuficiência cardíaca congestiva aguda geralmente requerem oxigenoterapia e administração parenteral de diuréticos até estabilização. Os objetivos a curto prazo do tratamento de gatos com ICC incluem a redução da pressão de enchimento do VE, da congestão pulmonar e dos sinais clínicos associados (Fuentes et al., 2014).

Na abordagem ao paciente deve ser avaliada a presença de derrame pleural por ecocardiografia ou radiografia torácica na projeção dorsoventral e avaliado o grau de dilatação do AE. No caso do derrame pleural estar presente é necessária a realização de toracocentese, idealmente ecoguiada (Côté et al., 2011f).

A associação de diuréticos ao tratamento da ICC aguda permite reduzir a pressão hidrostática intravascular, contrariando o estado de hipervolemia que se instala no decurso da insuficiência cardíaca. Os diuréticos de ansa, nomeadamente a furosemida, atuam ao nível da porção ascendente da ansa de Henle, inibindo o co-transporte ativo de Na^+ , Cl^- e K^+ e promovendo a excreção destes eletrólitos e de H^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+} . A principal vantagem destes diuréticos é a sua potência e rapidez de ação, podendo a dose inicial variar entre 1-4 mg/kg, por via IV ou IM, a cada 1 a 4 horas, dependendo da gravidade dos sinais clínicos. Posteriormente, baseado na melhoria da frequência e esforço respiratório, o intervalo de administração pode ser aumentado para cada 8 a 12 horas e, quando estabilizado, pode ser iniciada a terapêutica oral. Adicionalmente, a maioria dos pacientes beneficiam da administração de butorfanol em dose baixa (0,1-0,25 mg/kg, IM) como sedativo (Fuentes et al., 2014).

A aplicação de nitroglicerina transdérmica, um venodilatador, que reduz eficazmente a pressão capilar pulmonar pode ser benéfica. Apesar de não existirem estudos que avaliem a sua eficácia e o seu efeito em gatos, a sua utilização parece ser segura e bem tolerada (Côté et al., 2011f). Recomenda-se a aplicação de nitroglicerina 2% tópica, cerca de 0,6 a 1,3 cm, a cada 6 a 8 horas, durante as primeiras 24 a 48 horas, numa região sem pêlo, no interior do pavilhão auricular (Ware, 2011; Côté et al., 2011f).

Na presença de insuficiência cardíaca o tónus simpático aumentado é essencial para manter o débito cardíaco e a pressão arterial sistémica. A administração de β -bloqueadores na presença de insuficiência cardíaca aguda pode conduzir a detioração da função cardíaca com redução do débito cardíaco e hipotensão arterial. Assim, o tratamento com β -bloqueadores está contraindicado nestes casos, exceto na presença de taquiarritmias supraventriculares ou

ventriculares, com frequências cardíacas superiores a 250 bpm. De facto, frequências cardíacas elevadas exercem um impacto negativo na função diastólica, exacerbando a ICC ou conduzindo a insuficiência cardíaca de baixo débito. O tratamento com β -bloqueadores nunca deve ser iniciado em animais com ICC, devendo a sua dose ser reduzida em 30 a 50% em animais anteriormente tratados com este fármaco. O seu uso deve ser descontinuado em pacientes bradicárdicos ou hipotensos (Côté et al., 2011f).

Os principais objetivos do tratamento crónico de ICC em pacientes com CMH são manter a compensação cardíaca, modular a ativação neurohormonal, otimizar a função miocárdica, melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevivência. O tratamento crónico de ICC geralmente inclui um diurético, por vezes associado a um IECAs (Côté et al., 2011f).

Existem poucos estudos que permitam fundamentar determinadas opções de tratamento. Um estudo prospetivo, cego, controlado com placebo, que envolveu 118 gatos com insuficiência cardíaca, dos quais 94 apresentavam CMH, que foram divididos em quatro grupos aleatoriamente, avaliou o efeito de diferentes protocolos terapêuticos na evolução da ICC. Todos os gatos receberam furosemida (1,1-2,5 mg/kg, PO, q24h). O grupo placebo recebeu apenas furosemida enquanto que os restantes grupos receberam atenolol (1,1-2,5 mg/kg, PO, q24h), diltiazem (30 mg/gato, PO, q24h) ou enalapril (0,4-0,6 mg/kg, PO, q24h). Este estudo sugere que o tratamento com diuréticos, nomeadamente furosemida, constitui o tratamento primário de gatos com ICC. A associação de enalapril ou diltiazem não apresentou qualquer efeito apreciável e a associação de atenolol apresentou um efeito negativo na sobrevivência. É importante referir que este estudo apresentou várias limitações, como a administração diária única de atenolol e diltiazem, cujo efeito geralmente dura apenas 12 horas e 8 horas, respetivamente, e a administração de uma dose máxima diária de 2,5 mg/kg, q24h, PO de furosemida que pode ser insuficiente em casos mais graves (Fox, 2003b).

Em pacientes estáveis a administração por via oral de diuréticos, nomeadamente furosemida, constitui geralmente o suporte principal ao tratamento (Ware, 2014a). A dose de furosemida deve ser a dose eficaz mais baixa, geralmente entre 1 a 4 mg/kg, PO, a cada 8 a 24 horas, de modo a reduzir o risco de azotémia pré-renal e hipocalémia (MacDonald, 2010; Côté et al., 2011f). O principal critério de avaliação da resposta clínica ao tratamento com diuréticos é a normalização da frequência respiratória em descanso e do esforço respiratório. A frequência respiratória em descanso deve ser idealmente menor que 40 rpm. A realização de radiografias torácicas de seguimento é essencial para avaliar a eficácia da terapêutica e a presença de edema pulmonar ou derrame pleural. As radiografias torácicas devem ser repetidas uma semana após o início da terapêutica ou alteração da dose e, em pacientes estáveis, a cada 3 a 4 meses (Côté et al., 2011f).

Apesar de existir pouca evidência da existência de benefícios da associação de IECAs à furosemida, estes são frequentemente adicionados ao tratamento da ICC. A associação de IECAs apresenta indicações teóricas associados à sua capacidade em contrariar a ativação

do SRAA despoletada pela administração de furosemida e no decurso da insuficiência cardíaca (Fuentes et al., 2014). Dos IECAs disponíveis os mais utilizados incluem o enalapril, cuja dose recomendada é de 0,25-0,50 mg/kg, PO, q12-24h e o benazepril, cuja dose recomendada é de 0,25-0,50 mg/kg, PO, q24h (Ware, 2014). O benazepril pode ser preferível em gatos com doença renal, uma vez que é eliminado maioritariamente por via hepática, comparativamente ao enalapril cuja excreção é exclusivamente renal. Contudo, este possível benefício ainda não foi investigado (Fuentes et al., 2014). Da mesma forma, o ramipril é eliminado maioritariamente por via hepática e a sua dose recomendada em gatos com ICC é de 0,125 mg/kg, PO, q24h (Ware, 2014). Em gatos hipotensos, os IECAs devem ser introduzidos cuidadosamente a um quarto ou metade da dose (Fuentes et al., 2014). A avaliação periódica da função renal, eletrólitos e da pressão arterial é recomendada durante a administração de diuréticos e de IECAs (Côté et al., 2011f).

Por outro lado, alguns gatos mantêm sinais clínicos de ICC apesar do aumento da dose de furosemida. Nestes casos, a dose de furosemida pode ser aumentada até à dose máxima de 4 mg/kg, PO, q8h. Muitos gatos com ICC toleram doses de enalapril ou benazepril entre 0,25 a 0,50 mg/kg, q12h (Côté et al., 2011f; Fuentes et al., 2014). Este aumento está muitas vezes associado a desidratação e azotémia pré-renal ligeira a moderada que deve ser regularmente avaliada. Gatos com ICC significativa, apesar da administração da dose máxima de furosemida, podem beneficiar da associação de um diurético tiazídico, como a hidroclorotiazida, numa dose de 1-2 mg/kg, PO, q12-24h, iniciando numa dose mais baixa e aumentando de acordo com as necessidades (Côté et al., 2011f).

A introdução de espirinolactona como diurético adicional, poupador de potássio e modulador neurohormonal pode ser benéfica. A espirinolactona parece ser bem tolerada numa dose de 6,25 mg/gato, PO, q24h, contudo não parece exercer uma ação diurética eficaz quando associada a ICC refratária. O desenvolvimento de lesões faciais deve ser considerado como efeito adverso da espirinolactona, requerendo a descontinuação da medicação. A realização periódica de toracocentese ou a administração intravenosa de diuréticos pode ser necessária de modo a gerir descompensações associadas a dispneia marcada (Fuentes et al., 2014).

Uma dieta pobre em sal pode ser implementada, se tolerada, em gatos com ICC. Contudo, a prioridade nutricional deverá ser a manutenção de uma ingestão calórica adequada, sendo essencial a palatabilidade da dieta. Por outro lado, foi demonstrado que a restrição de sódio na dieta está associada à promoção da ativação do SRAA. Dietas renais podem ser consideradas em gatos com doença renal grave. Contudo, estas dietas são restritas em proteína, podendo promover o desenvolvimento de caquexia (Côté et al., 2011f).

Apesar de raro, é possível que gatos com CMH grave desenvolvam insuficiência miocárdica sistólica, que representa geralmente um estágio terminal associado a um prognóstico reservado. Os fármacos inotrópicos positivos estão geralmente contra-indicados na CMH por estarem associados ao aumento do consumo de oxigénio e ao agravamento da obstrução do

fluxo de saída do VE e da sobrecarga de pressão. Contudo, gatos com insuficiência sistólica e baixo débito cardíaco geralmente não exibem obstrução dinâmica do fluxo de saída do VE. A dobutamina apresenta alguma seletividade para os recetores β_1 e parece ser eficaz no aumento do débito cardíaco e melhoria dos sinais clínicos. A infusão contínua de dobutamina deve ser iniciada numa taxa baixa de 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, seguida por aumentos graduais até 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, de acordo com a frequência cardíaca e pressão arterial. Em gatos que toleram medicação oral, a associação de pimobendan pode ser útil em pacientes com baixo débito cardíaco, numa dose de 0,25 mg/kg, q12h (Fuentes et al., 2014). Adicionalmente, em gatos com insuficiência sistólica, anteriormente mantidos com β -bloqueadores, a sua dose deve ser reduzida ou a sua administração descontinuada (Côté et al., 2011f).

2.8.3. Prevenção e tratamento de tromboembolismo arterial

A avaliação do risco e da necessidade de implementação de terapêutica profilática de TEA é geralmente baseado no aumento do tamanho do AE, na presença de ecocontraste espontâneo no AE e na diminuição da velocidade de esvaziamento da aurícula esquerda. Por outro lado, devido à elevada recorrência de TEA, é fundamental a implementação de terapêutica profilática após a ocorrência de um episódio de TEA (Hogan, 2014). Em gatos com CMH que apresentam dilatação do AE grave e ecocontraste espontâneo, a maior parte dos autores recomenda a aplicação de terapêutica profilática. A decisão é menos consensual na ausência de ecocontraste espontâneo, não sendo geralmente recomendada a iniciação de terapêutica profilática se a dilatação do AE for ligeira a moderada (Côté et al., 2011f).

Não existe um consenso relativamente à terapêutica ideal para prevenção de TEA. Contudo, os agentes antiplaquetários são frequentemente utilizados pela sua maior segurança e baixo custo. A terapêutica antiplaquetária baseia-se no princípio de que a exposição do tecido subendotelial conduz à ativação plaquetária e promove a aderência e agregação plaquetária e conseqüente formação de trombos (Côté et al., 2011b). O ácido acetilsalicílico é considerado um agente antiplaquetário indireto, induzindo alterações funcionais nas plaquetas através da acetilação irreversível da cicloxigenase plaquetária (COX). A COX converte o ácido araquidónico em prostaglandina, um precursor de diferentes produtos, nomeadamente do tromboxano A2 e da prostaciclina (Côté et al., 2011b).

Através da inibição irreversível da COX plaquetária, o ácido acetilsalicílico previne a formação de tromboxano A2, um agente vasoconstritor que estimula a ativação plaquetária e aumenta a agregação plaquetária. Esta alteração da função plaquetária é irreversível e os efeitos persistem durante o tempo de vida das plaquetas, que é de 7 a 10 dias. Por outro lado, o ácido acetilsalicílico também pode inibir a formação de prostaciclina, um agente vasodilatador inibidor da agregação plaquetária nos vasos sanguíneos. No entanto, esta ação parece ser dose dependente, não tendo, contudo, sido estabelecida a dose ótima que inibe a produção de tromboxano A2 mas permite a síntese de prostaciclina em gatos (Côté et al., 2011b).

Em gatos, o ácido acetilsalicílico inibe eficazmente a função plaquetária, sendo uma opção razoável na terapêutica crônica preventiva de TEA, não requerendo monitorização específica (Côté et al., 2011b). Num estudo retrospectivo não foi encontrada nenhuma diferença entre a dose baixa (5 mg/kg, q72h) e a dose alta (≥ 40 mg/gato, q24h) de aspirina (ácido acetilsalicílico) na sobrevivência e na recorrência de episódios de TEA, tendo, adicionalmente, sido associados menos efeitos secundários à dose baixa. Neste estudo 22% (4/18) dos gatos que receberam a dose alta de aspirina exibiram sinais gastro-intestinais, comparativamente a 4% (1/24) dos gatos que receberam a dose baixa de aspirina (Smith et al., 2003).

Outro agente anti-plaquetário frequentemente utilizado no tratamento profilático de TEA é o clopidogrel, um derivado da tienopiridina que antagoniza de forma irreversível os recetores de ADP na membrana das plaquetas necessários para a ativação plaquetária, sem interferir no metabolismo do ácido araquidónico. O clopidogrel também inibe a alteração conformacional do recetor plaquetário glicoproteína IIb/IIIa induzida pelo ADP, reduzindo a ligação do fator de von Willebrand e do fibrinogénio, apresentando um efeito ao nível da agregação plaquetária primária e secundária e inibindo a secreção de substâncias vasoativas libertados pelas plaquetas. Um estudo que avaliou os efeitos antiplaquetários do clopidogrel em 5 gatos saudáveis verificou que doses variando entre 18,75-75 mg/gato, PO, q24h, apresentaram efeitos plaquetários significativos sem efeitos adversos associados (Hogan et al., 2004). Noutro estudo que avaliou o efeito da administração de clopidogrel em 9 gatos saudáveis, 33% dos gatos tratados com clopidogrel desenvolveram diarreia (Hamel-Jollette, Dunn & Bédard, 2009).

Um estudo prospetivo e cego que comparou a eficácia da aspirina (81 mg, PO, 3d) e do clopidogrel (18,75 mg, PO, q24h) na prevenção da recorrência de TEA em 72 gatos com doença cardíaca que apresentaram um episódio prévio de TEA durante o período de um ano, reportou um tempo até à recorrência significativamente superior em gatos tratados com clopidogrel (>365 dias) comparativamente a gatos tratados com aspirina (192 dias) (Hogan et al., 2013). Não se sabe contudo se estes resultados podem ser extrapolados para a prevenção da formação de TEA em gatos com doença cardíaca (Hogan, 2014).

Os agentes anticoagulantes, como a varfarina, a heparina não fracionada e a heparina de baixo peso molecular inibem a coagulação interferindo na formação de um ou mais fatores de coagulação. A varfarina altera o metabolismo da vitamina K, afetando a síntese de fatores pró-coagulantes, nomeadamente os fatores II, VII, IX e X. A sua utilização na prevenção de TEA em gatos encontra-se limitada devido aos vários efeitos secundários e risco de hemorragias graves, para além de a sua utilização necessitar de uma monitorização cuidadosa (Hogan, 2014).

A heparina não fracionada apresenta uma sequência de pentassacarídeos que se liga à antitrombina plasmática aumentando a sua capacidade de inibição dos fatores IIa (trombina), IXa, Xa e XIIa e da ativação catalizada pela trombina dos fatores V, VIII (Hogan, 2014). A

heparina não fracionada não é frequentemente utilizada na prevenção de TEA devido à necessidade de administração parenteral a cada 6 a 8 horas. Para além disso, a sua utilização requer uma monitorização cuidadosa dos tempos de coagulação e da contagem plaquetária, uma vez que está associada ao aumento do risco de hemorragia (Côté et al., 2011b).

A heparina de baixo peso molecular requer uma administração menos frequente, apresentando a mesma sequência de pentassacarídeos da heparina não fracionada mas menor tamanho molecular, não permitindo a ligação simultânea à trombina e antitrombina, não catalizando a inibição da trombina. Contudo, a heparina de baixo peso molecular inibe seletivamente o fator Xa, reduzindo a possibilidade de formação de trombos, com efeito mínimo nos tempos de coagulação (Côté et al., 2011b).

As heparinas de baixo peso molecular mais utilizadas, a dalteparina e a enoxaparina, requerem a administração por via subcutânea, duas vezes por dia. A dose recomendada de dalteparina em gatos é de 100 UI/kg, SC, q12h e de enoxaparina é de 1,0 mg/kg, SC, q12h. Os principais fatores limitantes da utilização da heparinas de baixo peso molecular são a necessidade de administração subcutânea e o seu custo elevado (Hogan, 2014).

No manejo do TEA na fase aguda a utilização de anticoagulantes é útil, prevenindo a formação de novos trombos. A terapêutica anticoagulante não apresenta efeito em trombos já formados, atua retardando a síntese de fatores pró-coagulantes ou acelerando a sua inativação. A administração intravenosa ou subcutânea de heparina não fracionada pode ser considerada em meio hospitalar devido à sua rápida atuação. É recomendada a administração de uma dose inicial de 250-375 UI/kg de heparina não fracionada, seguido por 150-250 UI/kg, a cada 6-8h, por via SC. Idealmente, antes do início da terapêutica, deve ser realizada a contagem plaquetária e avaliado o tempo de protrombina (PT) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT). Dosagens seriadas de aPTT podem ser realizadas para monitorização da terapêutica, sendo recomendada a manutenção dos valores de aPTT até 1,5 a 2 vezes os valores antes do início do tratamento (Hogan, 2014).

Outro objetivo no manejo de TEA na fase aguda é a melhoria da perfusão colateral. A associação de clopidogrel pode ser benéfica devido ao seu efeito na redução da libertação de substâncias vasoconstritoras, como a serotonina, pelas plaquetas, melhorando a circulação colateral (Fuentes et al., 2014). Hogan (2014) recomenda a administração de clopidogrel numa dose inicial de 75 mg/gato e posteriormente numa dose de manutenção de 1-2 mg/kg, q24h.

A utilização de estratégias mais agressivas como trombectomia cirúrgica ou administração de agentes trombolíticos pode estar associada a lesões graves devido à rápida reperfusão de zonas isquémicas, que pode resultar em hipercalémia e acidose metabólica. A trombectomia cirúrgica geralmente é desaconselhada devido aos riscos anestésicos elevados em pacientes com doença cardíaca, bem como à dificuldade da sua execução. A terapêutica intravenosa com agentes trombolíticos como a estreptoquinase, a uroquinase e o ativador do

plasminogénio tecidual, permite a dissolução do êmbolo e o restabelecimento do fluxo arterial e só deve ser considerada poucas horas após o estabelecimento de sinais associados a TEA (Hogan, 2014).

Estudos que avaliaram a aplicação de tratamento trombolítico de gatos com TEA descrevem taxas de sobrevivência que variam entre 0% e 50% (Ramsey et al., 1996; Moore et al., 2000; Welch, Rozanski, Freeman & Rush, 2010). A sobrevivência associada à aplicação de métodos conservativos variou entre 39% e 45% (Schoeman, 1999; Smith et al., 2003).

Uma técnica alternativa, a trombectomia reolítica, que consiste na aplicação de jatos pressurizados salinos que dissolvem fisicamente o trombo, foi descrita em 6 gatos com TEA, parecendo ser eficaz na dissolução do trombo mas acompanhada de uma mortalidade até à alta de 50%. Contudo, uma maior experiência no procedimento poderá permitir obter uma maior sobrevivência (Reimer, Kittleson & Kyles, 2006).

A analgesia é crucial em pacientes com TEA, principalmente nas primeiras 24 a 48 horas, de modo a aliviar a dor associada à miopatia causada pela isquémia. Vários analgésicos podem ser considerados, como o fentanil, o butorfanol ou a buprenorfina (Côté et al., 2011b).

2.9. Prognóstico

A CMH é uma doença heterogénea na sua apresentação e evolução. Uma proporção elevada de gatos com CMH apresenta uma forma de doença mais ligeira, geralmente assintomática, associada a tempos de sobrevivência semelhantes a gatos sem CMH, muitas vezes sem intervenção terapêutica. Contudo, alguns pacientes apresentam formas mais graves com desenvolvimento de ICC ou TEA e tempos de sobrevivência mais curtos (Payne et al., 2013). Num estudo retrospectivo que envolveu 260 gatos com CMH, o tempo médio de sobrevivência desde o diagnóstico foi de 709 dias, variando desde 2 a 4418 dias. O tempo médio de sobrevivência em gatos assintomáticos (n=120) foi de 1129 dias, em gatos com ICC (n=87) foi de 563 dias e em gatos com TEA (n=43) foi de 184 dias (Rush et al., 2002). Um outro estudo que avaliou 282 gatos com CMH, obteve melhores resultados, com tempos médios de sobrevivência de 2153 dias, variando entre 0 e 2755 dias, provavelmente associado à maior percentagem de pacientes assintomáticos (56%) incluídos no estudo (Payne et al., 2013).

Várias características clínicas e ecocardiográficas foram associadas ao tempo de sobrevivência com o objetivo de identificar fatores de risco e indicadores de prognóstico em gatos com CMH. Num estudo retrospectivo de Atkins et al. (1992), frequências cardíacas superiores ou iguais a 200 bpm, estiveram associadas a uma sobrevivência inferior. Contudo, noutros estudos recentes não foi identificada uma associação entre a frequência cardíaca e o tempo de sobrevivência, mantendo-se questionável se a taquicardia representa um fator de prognóstico negativo na CMH. Por outro lado, a idade ao diagnóstico, apesar de não ter sido considerado um fator independente de prognóstico, foi associada a tempos de sobrevivência inferiores em diferentes estudos (Rush et al., 2002; Payne et al., 2010; Payne et al., 2013).

Num estudo retrospectivo realizado por Payne et al. (2013), a presença de SAM não foi associado a um pior prognóstico, ao contrário do que se verifica em humanos, apresentando tempos de sobrevivência superiores, quando comparados com gatos com CMH sem SAM. O melhor prognóstico pode relacionar-se com a deteção mais precoce de CMH em gatos com SAM devido à presença de um sopro sistólico audível, que pode estar ausente em gatos sem SAM. Também, é mais provável que gatos com SAM iniciem terapêutica com β -bloqueadores. Por outro lado, a presença de um ruído de galope ou de arritmia está geralmente associada a formas mais graves da doença e a tempos de sobrevivência inferiores (Payne et al., 2013). O aumento do diâmetro do AE é considerado um indicador de redução do tempo de sobrevivência, estando associado a um risco superior de desenvolvimento de ICC e TEA (Fox et al., 1995; Rush et al., 2002, Payne et al., 2010; Payne et al., 2013; Bonagura et al., 2015). Payne et al. (2013), verificaram um aumento do risco de morte com o aumento do tamanho do AE, medido a partir do rácio LA:Ao ou a partir do LAD. Este estudo também identificou a redução da função sistólica do AE, medida a partir da fração de encurtamento do AE (LA-FS%), como um indicador independente do aumento de risco de morte na população de gatos com CMH (Payne et al., 2013).

Payne et al. (2013) identificaram ainda a existência de uma correlação significativa entre a espessura da parede do VE no final da diástole e o risco de morte para valores iguais ou superiores a 9,0 mm.

A redução da função sistólica do VE em pacientes com CMH geralmente representa um estágio terminal da doença e está associado ao desenvolvimento de ICC grave e redução dos tempos de sobrevivência. Payne et al. (2013) determinaram que valores de fração de encurtamento inferiores ou iguais a 30% estavam associados ao aumento de risco de morte. A progressão da disfunção diastólica em pacientes com CMH conduz ao aumento da pressão diastólica do AE, com dilatação do AE e desenvolvimento de ICC. Em humanos, a presença de um padrão de enchimento diastólico restritivo está associado a intolerância ao exercício e ao desenvolvimento de um estágio terminal de CMH. A função diastólica é frequentemente avaliada como indicador de prognóstico em humanos com avaliação dos rácios E:A, S:D, E:IVRT e E:E'. Apesar da importância da medição destes parâmetros na avaliação da progressão da doença, no estudo de Payne et al. (2013), as variáveis de função diastólica avaliadas, nomeadamente o rácio E:IVRT, S:D, E:E' e Adur:Ardu, foram considerados significativos como indicadores de prognóstico apenas em análise univariada. A ausência de relevância em análise multivariada poderá dever-se ao facto de nenhum destes parâmetros ter sido avaliado em mais de 50% da amostra ou pelo facto de outros fatores apresentarem um maior impacto na sobrevivência. No entanto, a avaliação da função diastólica poderá fornecer informação de prognóstico relevante em pacientes com CMH (Payne et al., 2013).

3. Estudo retrospectivo: Associação entre a apresentação fenotípica e os indicadores de prognóstico em gatos com cardiomiopatia hipertrófica

3.1. Objetivos

Este estudo retrospectivo teve como objetivo caracterizar a heterogeneidade morfológica da cardiomiopatia hipertrófica felina e determinar se o padrão fenotípico de hipertrofia apresenta importância clínica e de prognóstico. Diferentes estudos identificaram o valor de várias variáveis clínicas e ecocardiográficas como indicadores de prognóstico em gatos com cardiomiopatia hipertrófica. Através da identificação de associações entre estas variáveis e os diferentes padrões fenotípicos, o presente estudo pretende avaliar a influência da distribuição e extensão da hipertrofia ventricular no prognóstico destes pacientes.

3.2. Material e Métodos

O presente estudo foi dividido em duas partes. A primeira parte do estudo consistiu na caracterização da amostra a partir da análise dos dados recolhidos. Na segunda parte do estudo foi avaliada a existência de diferenças entre os padrões morfológicos de hipertrofia relativamente à presença de alterações clínicas e ecocardiográficas associadas ao prognóstico em gatos com CMH em estudos prévios.

3.2.1. Seleção dos pacientes

Os dados dos pacientes com CMH avaliados entre 2011 e 2015 pelo Dr. Rui Máximo foram revistos. Foram estabelecidos como critérios de inclusão a identificação ecocardiográfica, a partir do modo-M e/ou 2-D, de espessamento da parede livre do ventrículo esquerdo e/ou SIV no final da diástole, igual ou superior a 5,5 mm, como definido por Abbott & Maclean (2010), Wagner et al. (2010), Côté et al. (2011f) e Granström et al. (2011). Gatos diagnosticados com hipertiroidismo, hipertensão arterial, definida como pressão arterial sistólica igual ou superior a 160 mmHg, ou pacientes com doença renal crónica em que a pressão arterial não foi avaliada foram excluídos do estudo. Todos os gatos incluídos no estudo foram submetidos a um exame físico e ecocardiográfico completo. No total, 48 gatos foram incluídos no estudo.

Os dados referentes à primeira consulta de avaliação ecocardiográfica foram revistos com registo do género, raça e idade. Os dados do exame físico foram registados, incluindo a frequência cardíaca, a presença e grau de sopro cardíaco, a deteção de ruído de galope e a presença de sinais clínicos associados a tromboembolismo arterial, a edema pulmonar e/ou derrame pleural e de síncope. A presença de edema pulmonar e/ou derrame pleural foi avaliada através da revisão de registos de exames radiográficos.

O estado clínico foi avaliado de acordo com a classificação da insuficiência cardíaca proposta pelo painel de especialistas do American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) para o diagnóstico e tratamento de cães com doença valvular crónica (ver anexo III) aplicado à

CMH. Os pacientes assintomáticos foram agrupados na classe B da escala, com distinção entre pacientes que apresentavam alterações estruturais cardíacas, incluídos na classe B2 e pacientes sem sinais de remodelação cardíaca, incluídos na classe B1. Os pacientes que apresentavam sinais de ICC, TEA ou síncope foram agrupados na classe C da escala.

3.2.2. Ecocardiografia

No exame ecocardiográfico realizado em todos os pacientes foi utilizado o mesmo ecógrafo (GE Healthcare, LOGIQ e[®] compact ultrasound system) e uma sonda de 5,0-7,5 MHz e incluiu uma avaliação transtorácica em modo 2-D, modo-M e Doppler. Todas as medições foram realizadas pelo Dr. Rui Máximo. Nenhum dos gatos incluídos no estudo foi sedado para a realização do exame.

As medições da espessura miocárdica foram obtidas a partir do modo-M, na vista paraesternal direita de eixo longo ao nível das cordas tendíneas, na primeira imagem após o encerramento da válvula mitral, em dois pontos diferentes, no septo interventricular (SIVd) e na parede livre (PLVEd). A fração de encurtamento do VE foi calculada através das medições da espessura do miocárdio na sístole e na diástole obtidas a partir do modo-M. A espessura máxima em segmentos isolados também foi avaliada em modo 2-D na vista paraesternal direita de eixo longo de quatro câmaras ou de eixo curto ao nível dos músculos papilares.

Tendo por base estudos prévios (Peterson et al., 1993; Adin et al., 2007; Brizard et al., 2009) foram definidas cinco categorias fenotípicas associadas a diferentes padrões morfológicos de hipertrofia: hipertrofia difusa envolvendo o SIV e a parede livre do VE (fenótipo A); hipertrofia com espessamento difuso do SIV (fenótipo B); hipertrofia localizada na porção basal do SIV (fenótipo C); hipertrofia com espessamento da porção basal e/ou apical da parede livre do VE (fenótipo D); hipertrofia dos músculos papilares sem outras modificações (fenótipo E).

A definição do padrão morfológico de hipertrofia foi realizada pelo observador a partir da avaliação da distribuição da hipertrofia em modo 2-D e em tempo real. Posteriormente, de modo a validar as determinações subjetivas de simetria do VE foi utilizado o rácio entre a espessura do SIV (SIVd) e a espessura da parede livre do VE (PLVEd) no final da diástole, avaliadas a partir do modo-M. A hipertrofia foi considerada simétrica quando o rácio SIVd/PLVEd se encontrasse entre 0,7 e 1,3 e assimétrica, com espessamento predominante do SIV ou PLVE, se o rácio fosse, respetivamente, maior que 1,3 ou menor que 0,7, como estabelecido por Moïse et al. (1986).

A dimensão do AE foi avaliada através de dois métodos diferentes, o rácio LA:Ao e o LAD. O rácio LA:Ao foi obtido em modo 2-D a partir vista paraesternal direita de eixo curto ao nível da válvula aórtica, na primeira imagem em que a válvula aórtica surge fechada, de modo a calcular o rácio entre o diâmetro do AE e o diâmetro da raiz aórtica. O diâmetro absoluto do AE (LAD) foi medido paralelamente ao annulus mitral, em modo 2-D, a partir da vista paraesternal direita de eixo longo de quatro câmaras. O LAD foi medido em dois pontos

temporais: na última imagem antes do encerramento da válvula mitral de modo a obter o diâmetro do AE mínimo ou sistólico e na última imagem antes da abertura válvula mitral de modo a obter o diâmetro do AE máximo ou diastólico. A partir do diâmetro mínimo e máximo do AE foi calculada a fração de encurtamento do AE (LA-FS%). A função sistólica do AE foi ainda avaliada através do cálculo da fração de ejeção do AE (LA-EF%) a partir dos volumes mínimo e máximo do AE. Os volumes mínimo e máximo do AE foram medidos em modo 2-D na vista paraesternal direita de eixo longo de quatro câmaras através do método biplano área-comprimento. A presença de ecocontraste espontâneo ou de trombo no AE foi registada. A presença e a magnitude da regurgitação da válvula mitral, bem como da turbulência no trato de saída do VE foram avaliadas através do Doppler colorido e Doppler contínuo. A presença de SAM foi avaliada por identificação, através de ecocardiografia 2-D e em modo-M, da movimentação anterior do folheto anterior da válvula durante a sístole. A presença de SAM foi posteriormente confirmada através da observação de turbulência no trato de saída do VE avaliado por Doppler colorido e Doppler contínuo. As velocidades de fluxo aórtico foram obtidas a partir da vista paraesternal direita de eixo longo no trato de saída do VE. O fluxo transmitral foi avaliado por Doppler pulsátil a partir da vista apical esquerda de quatro e de cinco câmaras com medição do pico de velocidade da onda E, do pico de velocidade da onda A, do rácio E:A, do tempo de relaxamento isovolumétrico (IVRT) e do rácio E:IVRT.

3.2.3. Análise estatística

Os dados recolhidos de todos os casos clínicos foram inseridos numa folha de cálculo do Microsoft Office Excel 2013[®]. A análise estatística foi realizada através do software R[®] (R Core Team, 2015) e da extensão R Commander. Estatística descritiva foi utilizada para o género, idade, raça, frequência cardíaca, presença de sopro cardíaco e ruído de galope, intensidade do sopro cardíaco, presença de síncope e de tromboembolismo arterial e estado clínico.

Relativamente às variáveis numéricas, inicialmente foi avaliada a normalidade de todos os dados através do teste Shapiro-Wilk. As variáveis numéricas foram reportadas como média \pm desvio-padrão caso apresentassem uma distribuição normal e como mediana (intervalo interquartil) caso não apresentassem uma distribuição normal.

Na comparação entre as variáveis categóricas e os fenótipos foram utilizadas tabelas de contingência, tendo a associação sido avaliada através do teste exato de Fisher. A associação entre variáveis contínuas e os padrões fenotípicos foi realizada através do teste de Kruskal-Wallis, quando as variáveis apresentassem uma distribuição não normal e através do teste ANOVA para variáveis com distribuição normal com comparação entre médias de modo a averiguar qual o fenótipo que contribuiu para a associação significativa. Foram considerados estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$. Na avaliação da associação entre as variáveis clínicas e ecocardiográficas e os padrões morfológicos de hipertrofia foi excluído o fenótipo E de modo a evitar a existência de menos que cinco pacientes por grupo fenotípico.

3.3. Resultados

3.3.1. Caracterização da amostra

Neste estudo foram incluídos 48 gatos diagnosticados com CMH, dos quais a maioria eram gatos domésticos de pêlo curto (60,42%, n=29). No total 3 raças estiveram representadas na amostra, das quais a mais comum foi a raça Persa (31,25%, n=15), seguida dos Bosques da Noruega (4,17%, n=2), British Shorthair (2,08%, n=1) e Sphynx (2,08%, n=1). A maioria dos gatos incluídos no estudo era do sexo masculino (68,75%, n=33). A mediana (IQR) de idades na primeira consulta foi de 9 anos (5,00-12,25) variando entre 1 ano e 18 anos.

Na apresentação inicial a maioria dos pacientes (54,16%, n=26) não apresentava sinais clínicos. Destes pacientes, 16 (33,33%) não apresentavam sinais de remodelação cardíaca, estando incluídos na classe B1 da escala ACVIM e os restantes 10 pacientes (20,83%) apresentavam alterações estruturais cardíacas, estando incluídos na classe B2. Os restantes 22 pacientes (45,84%) apresentavam sinais associados a ICC, TEA ou pelo menos um episódio de síncope, estando incluídos na classe C da escala ACVIM. Destes pacientes, 9 (18,75%) apresentavam derrame pleural, 5 (10,42%) apresentavam edema pulmonar cardiogénico e 1 (2,08%) apresentava derrame pericárdico. Adicionalmente, dos pacientes incluídos no estudo, 5 (10,42%) apresentaram sinais associados a TEA e 2 (4,17%) apresentaram um episódio de síncope.

Apenas foi detetada a presença de ruído de galope à auscultação num paciente, enquanto que 25 pacientes (52,08%) apresentaram um sopro sistólico apical esquerdo. O grau de sopro foi avaliado em 23 pacientes tendo a maioria apresentado um sopro de grau II/VI (60,87%, n=14). Nos restantes pacientes, o sopro cardíaco era de grau I/VI em 4,35% (n=1), de grau III/VI em 21,74% (n=5) e de grau IV/VI em 13,04% (n=3). A deteção de sopro cardíaco foi mais frequente em pacientes assintomáticos (76,00%, n=19) comparativamente aos pacientes sintomáticos (24,00%, n=6). De facto, na maioria dos pacientes assintomáticos (73,08%, n=19) foi detetada a presença de sopro cardíaco. A mediana (IQR) da frequência cardíaca foi de 187,50 bpm (172,00-205,50), variando entre 135 e 240 bpm, tendo 31,25% (n=15) dos pacientes apresentado uma frequência cardíaca superior a 200 bpm.

Em dois pacientes foram detetadas alterações cardíacas concomitantes, nomeadamente insuficiência da válvula pulmonar num paciente e insuficiência da válvula tricúspide noutro.

3.3.2. Variáveis ecocardiográficas

A mediana da espessura do SIV no final da diástole avaliada em modo-M (IQR) foi de 6,05 mm (5,38-6,85), variando desde 3,20 mm a 9,00 mm, enquanto que a mediana da espessura da parede livre do VE (IQR) foi de 7,05 mm (5,48-8,33), variando entre 3,10 mm e 10,30 mm. A espessura máxima do miocárdio no final da diástole avaliada em modo 2-D ou em modo-M apresentou-se superior ou igual a 9,00 mm em 20,83% dos pacientes (n=10).

A mediana da fração de encurtamento (IQR) foi de 50,70% (41,08-57,76). Apenas 2 gatos (4,17%) apresentavam uma fração de encurtamento (FS%) inferior ou igual a 30%, tendo a maioria dos pacientes (70,83%, n=34) apresentado FS% superior a 45%. A fração de encurtamento estava compreendida entre 30 e 45% nos restantes 12 gatos (25,00%).

Relativamente à avaliação da dimensão do átrio esquerdo, a média da relação LA:Ao da amostra foi de $2,01 \pm 0,70$, tendo 16 pacientes (33,33%) apresentado valores do rácio LA:Ao inferior ou igual a 1,50, 26 pacientes (54,17%) apresentado um valor superior ou igual a 2,00 e apenas 6 pacientes (12,50%) apresentado um valor compreendido entre 1,50 e 2,00.

A média do diâmetro máximo absoluto do AE (LAD) avaliado em modo 2-D foi de $18,36 \pm 5,73$ mm, tendo 16 pacientes (33,33%) apresentado valores de LAD inferiores ou iguais a 16,00 mm. Segundo a classificação estabelecida por Bonagura et al. (2015), 10 pacientes (20,83%) apresentavam um AE ligeiramente dilatado associado a diâmetro máximo compreendido entre 16,00 mm e 20,00 mm, 15 pacientes (31,25%) apresentavam uma dilatação moderada do AE com valores de LAD compreendidos entre 20,00 mm e 24,00 mm e 7 pacientes (14,58%) apresentavam um AE gravemente dilatado com valores de LAD superiores ou iguais a 24,00 mm. A média do LAD dos pacientes que apresentaram sinais de ICC foi de $21,64 \pm 2,79$ mm. Adicionalmente, todos os 5 pacientes que apresentaram um episódio de tromboembolismo arterial possuíam um LAD superior ou igual a 20,00 mm.

Na avaliação da função sistólica do AE através fração de encurtamento do AE, a média da LA-FS% foi de $16,89 \pm 8,81\%$. Adicionalmente, em pacientes que apresentaram edema pulmonar, a mediana da LA-FS% (IQR) foi de 13,92% (13,22-25,47) e em pacientes com derrame pleural de 10,12% (9,50-10,81). Em pacientes que apresentaram um episódio de TEA, a mediana da LA-FS% (IQR) foi de 11,80% (8,90-14,78).

A função sistólica do AE foi ainda avaliada através da fração de ejeção do AE (LA-EF%), tendo a mediana da LA-EF% (IQR) da amostra em estudo sido de 32,16% (19,57-52,63) e o valor de LA-EF% sido inferior ou igual a 30% em 47,90% da amostra. Adicionalmente, em pacientes que apresentavam edema pulmonar, a mediana da LA-EF% (IQR) foi de 39,50% (25,63-47,47), tendo 40% (n=2) dos pacientes com edema pulmonar apresentado valores de LA-EF% inferiores ou iguais a 30%. Nos pacientes com derrame pleural, a mediana de LA-EF% (IQR) foi de 16,14% (14,22-21,62), tendo todos os pacientes com derrame pleural apresentado valores de LA-EF% inferior ou igual a 30%. Finalmente, em 4 dos 5 pacientes que apresentaram sinais de TEA, os valores de LA-EF% foram inferiores ou iguais a 30%, tendo a mediana da LA-EF% (IQR) nestes pacientes sido de 17,12% (9,52-19,98).

A presença de ecocontraste espontâneo ou de trombo ao nível do átrio ou aurícula esquerda foi identificado em 18 pacientes (37,50%), tendo 17 pacientes apresentado um diâmetro máximo do AE (LAD) superior a 20,00 mm. Dos 5 pacientes que apresentaram tromboembolismo arterial, em 4 foi identificada a presença de ecocontraste espontâneo.

O movimento anterior sistólico da válvula mitral foi identificado em 20 gatos (41,67%). Os gatos que apresentaram SAM eram mais novos (mediana [IQR]: 5,50 anos [4,75-13,25]) comparativamente aos que não apresentaram SAM (mediana [IQR]: 9,50 anos [6-12]). Por outro lado, a presença de regurgitação da válvula mitral foi identificada em 9 gatos (18,75%). O padrão de fluxo transmitral foi avaliado em 33 pacientes e apresentava-se normal em 9 pacientes, com relaxamento anormal em 9 pacientes, pseudo-normal em 2 pacientes e com um padrão restritivo em 13 pacientes. O valor máximo da onda E foi determinado em 40 pacientes com mediana (IQR) de 0,92 m/s (0,68-1,17). O valor do rácio E:A foi calculado em 22 casos, sendo inferior a 1 em 31,82% dos casos (n=7), superior a 2 em 31,82% dos casos (n=7), encontrando-se entre 1 e 2 nos restantes 36,36% (n=8). O rácio E:IVRT, calculado em 22 casos, foi inferior a 20 em 63,64% dos casos (n=14) e superior ou igual a esse valor nos outros 36,36% (n=8).

Os resultados referentes à análise das diferentes variáveis ecocardiográficas em estudo estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Análise das variáveis ecocardiográficas nos pacientes com CMH na primeira consulta.

Variáveis ecocardiográficas	Número de pacientes (%) / Mediana (IQR) / Média ± desvio-padrão	Número de indivíduos
SIVd (mm)	6,05 (5,38-6,85)	48
PLVEd (mm)	7,05 (5,48-8,33)	48
SIVd/PLVEd (mm)	0,91 (0,77-1,06)	48
LVIDd (mm)	1,51 (1,38-1,75)	48
LVIDs (mm)	0,72 (0,6-0,93)	48
FS%	50,70 (41,08-57,76)	48
LAD (mm)	18,36 ± 5,73	48
LA:Ao	2,01 ± 0,70	48
LA-FS%	16,89 ± 8,81	48
LA-EF%	32,16 (19,57-52,63)	48
Ecocontraste espontâneo / Trombo	18 (37,50%)	48
SAM	20 (41,67%)	48
MR	9 (18,75%)	48
Padrão de fluxo transmitral		32
Normal	7 (21,88%)	
Relaxamento debilitado	9 (28,13%)	
Pseudo-normal	2 (6,25%)	
Restritivo	14 (43,75%)	
E	0,92 (0,68-1,17)	40
A	0,60 ± 0,26	22
E:A	1,46 ± 0,66	22
IVRT	50,37 (40,44-57,73)	22
E:IVRT	21,31 ± 12,31	22

3.3.3. Padrões fenotípicos de distribuição da hipertrofia

Através da avaliação subjetiva da distribuição da hipertrofia do miocárdio foram identificados 5 padrões morfológicos diferentes. 23 gatos (47,92%) apresentaram hipertrofia difusa do VE (Tipo A), 9 gatos (18,75%) apresentaram hipertrofia com espessamento difuso do SIV (Tipo B), 9 gatos (18,75%) apresentaram hipertrofia com espessamento da porção basal e/ou apical da parede livre (Tipo D). Dos restantes pacientes, 6 gatos (12,50%) apresentaram hipertrofia localizada na porção basal do SIV (Tipo C) e 1 gato (2,08%) apresentou hipertrofia dos músculos papilares, sem outra modificação associada (Tipo E).

Adicionalmente, segundo o rácio SIVd:PLVEd, que permite uma definição objetiva da simetria da hipertrofia miocárdica, a maioria dos pacientes (66,67%, n=32) apresentaram hipertrofia simétrica do miocárdio associada a um rácio SIVd:PLVEd compreendido entre 0,7 e 1,3. Dos restantes pacientes, 9 (18,75%) apresentaram um rácio SIVd:PLVEd inferior ou igual a 0,7, correspondente a hipertrofia assimétrica com espessamento predominante da parede livre, e 7 (14,58%) apresentaram um rácio SIVd:PLVEd superior ou igual a 1,3 associado a hipertrofia assimétrica com espessamento predominante do SIV.

Nem todos os padrões morfológicos definidos objetivamente a partir da espessura miocárdio no final da diástole corresponderam à categoria subjetiva determinada pelo operador. A classificação objetiva de hipertrofia simétrica associada a um valor do rácio SIVd:PLVEd compreendido entre 0,7 e 1,3 diferiu da classificação subjetiva definida pelo operador em 8 casos (16,67%). Estes incluíram 4 casos de hipertrofia assimétrica com espessamento difuso do SIV (Tipo B) e 4 casos de hipertrofia focal da base do septo (Tipo C) determinados subjetivamente pelo operador.

Não foram observadas diferenças significativas relativamente à ocorrência dos diferentes padrões fenotípicos de hipertrofia nas diferentes raças de gatos incluídas neste estudo. Os gatos domésticos de pêlo curto apresentaram com maior frequência (44,83%, n=13) o fenótipo A, associado a hipertrofia difusa afetando o SIV e a parede livre. Os gatos domésticos de pêlo curto apresentaram ainda hipertrofia difusa da parede livre do VE (fenótipo D) em 20,69% (n=6) dos casos, hipertrofia difusa do SIV (fenótipo B) em 17,24% (n=5) dos casos e hipertrofia da porção basal do SIV (fenótipo C) em 17,24% (n=5) dos casos. Relativamente aos gatos de raça Persa, estes apresentaram com maior frequência hipertrofia difusa afetando o SIV e a parede livre do VE (53,33%, n=8). Os restantes gatos de raça Persa apresentaram hipertrofia difusa do SIV em 20,00% dos casos (n=3) ou da parede livre em 20,00% dos casos (n=3) e hipertrofia dos músculos papilares num caso. Adicionalmente, o fenótipo A foi identificado num gato de raça British Shorthair e num paciente de raça Bosques da Noruega, tendo ainda sido identificado o fenótipo C num gato da raça Bosques da Noruega e o fenótipo B num paciente de raça Sphynx.

Relativamente ao género, em todos os grupos fenotípicos os pacientes eram maioritariamente do sexo masculino (tabela 2).

Tabela 2. Distribuição do gênero dos pacientes de acordo com o padrão fenotípico de hipertrofia.

	Fenótipo A	Fenótipo B	Fenótipo C	Fenótipo D	Fenótipo E
Sexo masculino (%)	73,91 (n=17)	55,56 (n=5)	66,67 (n=4)	66,67 (n=6)	100,00 (n=1)

3.3.4. Associação entre variáveis clínicas e o padrão de distribuição da hipertrofia

3.3.4.1. Idade

Os resultados da análise estatística revelaram a ausência de diferenças significativas entre os diferentes padrões fenotípicos de hipertrofia avaliados relativamente à idade ao diagnóstico ($p=0,522$) (tabela 3).

Tabela 3. Mediana (IQR) da idade ao diagnóstico dos pacientes para cada padrão fenotípico de hipertrofia

	Fenótipo A	Fenótipo B	Fenótipo C	Fenótipo D
Idade (anos)	9,00 (5,00-11,50)	9,00 (5,00-10,00)	14,00 (7,25-14,75)	8,00 (5,00-12,00)

3.3.4.2. Estado clínico

O estado clínico do paciente apresentou uma associação significativa com o tipo morfológico de hipertrofia ($p<0,001$). A maioria dos pacientes com hipertrofia localizada da porção basal do SIV (fenótipo C) ou com hipertrofia difusa do SIV (fenótipo B) não apresentaram sinais clínicos (classe B), enquanto que a maioria dos pacientes com hipertrofia difusa do SIV e da parede livre (fenótipo A) ou limitada à parede livre (fenótipo D) apresentaram sintomas (classe C da escala ACVIM) na primeira avaliação (tabela 4).

Tabela 4. Distribuição do estado clínico dos pacientes de acordo com o padrão fenotípico de hipertrofia segundo a escala de classificação ACVIM.

	Fenótipo A (n=23)	Fenótipo B (n=9)	Fenótipo C (n=6)	Fenótipo D (n=9)
B1 (%)	13,04 (n=3)	77,78 (n=7)	83,33 (n=5)	11,11 (n=1)
B2 (%)	26,09 (n=6)	11,11 (n=1)	0,00 (n=0)	22,22 (n=2)
C (%)	60,87 (n=14)	11,11 (n=1)	16,67 (n=1)	66,67 (n=6)

Por outro lado, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ($p=0,060$) entre os diferentes padrões fenotípicos relativamente à apresentação de sinais de insuficiência cardíaca congestiva (tabela 5).

Tabela 5. Prevalência de insuficiência cardíaca congestiva de acordo com o padrão fenotípico de hipertrofia.

	Fenótipo A (n=23)	Fenótipo B (n=9)	Fenótipo C (n=6)	Fenótipo D (n=9)
ICC (%)	43,48 (n=10)	0,00 (n=0)	16,67 (n=1)	44,44 (n=4)

Do mesmo modo, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os diferentes padrões fenotípicos relativamente à presença de tromboembolismo arterial ($p=0,464$), sendo que apenas indivíduos com hipertrofia difusa do SIV e da parede livre (fenótipo A) ($n=3$) ou limitada à parede livre (fenótipo D) ($n=2$) apresentaram TEA.

3.3.4.3. Frequência Cardíaca

Neste estudo não foram identificadas associações entre a frequência cardíaca e o padrão morfológico de hipertrofia ($p=0,493$). De facto, as medianas da frequência cardíaca associadas aos diferentes fenótipos foram semelhantes (tabela 6).

Tabela 6. Mediana (IQR) da frequência cardíaca dos pacientes para cada padrão fenotípico de hipertrofia

	Fenótipo A	Fenótipo B	Fenótipo C	Fenótipo D
Frequência cardíaca (bpm)	188 (172-192)	182 (173,5-215)	207 (170,75-219,75)	187 (169-213)

Do mesmo modo, não foi identificada uma associação entre os diferentes padrões fenotípicos e a deteção de frequências cardíacas superiores ou iguais a 200 bpm ($p=0,092$) (tabela 7).

Tabela 7. Prevalência da deteção de frequência cardíaca superior a 200 bpm de acordo com o padrão fenotípico de hipertrofia.

	Fenótipo A (n=23)	Fenótipo B (n=9)	Fenótipo C (n=6)	Fenótipo D (n=9)
Frequência cardíaca \geq 200 bpm (%)	17,39 (n=4)	44,44 (n=4)	66,67 (n=4)	33,33 (n=3)

3.3.4.4. Sopro cardíaco

No presente estudo foram identificadas diferenças entre os padrões morfológicos de hipertrofia relativamente à presença ou ausência de sopro cardíaco ($p=0,011$). Da mesma forma foi identificada a existência de uma associação entre o grau de sopro cardíaco e os diferentes padrões morfológicos de hipertrofia ($p=0,005$). O sopro cardíaco foi detetado com maior frequência nos indivíduos que apresentaram o fenótipo B e C (tabela 8). O grau de sopro cardíaco foi superior em indivíduos que apresentaram o fenótipo A e D e inferior nos indivíduos que apresentaram o fenótipo B e C.

Tabela 8. Prevalência da detecção e do grau de sopro cardíaco de acordo com o padrão fenotípico de hipertrofia.

		Fenótipo A (n=23)	Fenótipo B (n=9)	Fenótipo C (n=6)	Fenótipo D (n=9)
Sopro cardíaco (%)		47,83 (n=11)	77,78 (n=7)	83,33 (n=5)	11,11 (n=1)
Grau	I-II (%)	22,22	100	100	0
	III-IV (%)	77,78	0	0	100

A auscultação de sopro cardíaco sistólico em gatos com CMH é geralmente atribuível à presença de movimento anterior sistólico da válvula mitral associado a obstrução dinâmica do trato de saída do ventrículo esquerdo. De facto, neste estudo, 79,17% dos pacientes em que foi detetada a presença de sopro cardíaco sistólico apresentaram movimento anterior sistólico da válvula mitral. A presença de sopro cardíaco também pode ser causada por regurgitação da válvula mitral, tendo 29,17% dos pacientes em que foi detetada a presença de sopro cardíaco sistólico apresentado regurgitação da válvula mitral.

3.3.5. Associação entre variáveis ecocardiográficas e o padrão de distribuição da hipertrofia

3.3.5.1. Espessamento do miocárdio superior a 9 mm

No presente estudo foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os diferentes padrões morfológicos de hipertrofia relativamente à presença de hipertrofia grave do VE associada a espessamento do SIV e/ou da parede livre maior ou igual a 9 mm ($p=0,017$). A identificação de espessamento do SIV e/ou da parede livre maior ou igual a 9 mm foi superior nos pacientes com hipertrofia difusa da parede livre (fenótipo D). Adicionalmente, nenhum paciente com hipertrofia assimétrica com espessamento do SIV (fenótipo B e C) apresentou espessamento do miocárdio superior ou igual a 9 mm (tabela 9).

Tabela 9. Prevalência de espessamento do miocárdio maior ou igual a 9 mm de acordo com o padrão fenotípico de hipertrofia.

	Fenótipo A (n=23)	Fenótipo B (n=9)	Fenótipo C (n=6)	Fenótipo D (n=9)
Espessamento do miocárdio \geq 9 mm (%)	21,74 (n=5)	0,00 (n=0)	0,00 (n=0)	55,56 (n=5)

3.3.5.2. Fração de encurtamento ventricular

Neste estudo não foram identificadas diferenças estatisticamente entre os diferentes padrões fenotípicos de hipertrofia relativamente à identificação da fração de encurtamento (FS%) reduzida associada a valores inferiores de FS% inferiores a 30% (tabela 10).

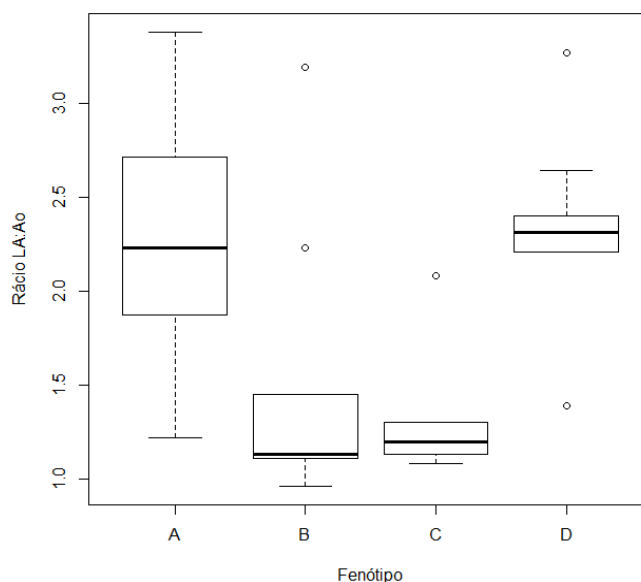
Tabela 10. Prevalência da apresentação de fração de encurtamento reduzida (inferior a 30%) de acordo com o padrão fenotípico de hipertrofia.

	Fenótipo A (n=23)	Fenótipo B (n=9)	Fenótipo C (n=6)	Fenótipo D (n=9)
FS < 30% (%)	4,35 (n=1)	11,11(n=1)	0,00 (n=0)	0,00 (n=0)

3.3.5.3. Rácio LA:Ao

Os resultados da análise estatística revelaram a existência de uma associação entre a relação LA:Ao e o padrão morfológico de hipertrofia ($p < 0,001$), tendo sido identificadas diferenças significativas entre a média do rácio LA:Ao dos pacientes que apresentaram o fenótipo A e os pacientes que apresentaram os fenótipos B e C e entre os pacientes que apresentaram o fenótipo D e os pacientes que apresentaram os fenótipo B e C (gráfico 1).

Gráfico 1. Distribuição dos valores da rácio LA:Ao para os diferentes padrões fenotípicos de hipertrofia.



De facto, os pacientes com hipertrofia difusa afetando o SIV e a parede livre do VE (fenótipo A) ou apenas a parede livre do VE (fenótipo D) apresentaram rácios LA:Ao superiores comparativamente aos pacientes que apresentaram hipertrofia difusa (fenótipo B) ou limitada à porção basal do SIV (fenótipo C) (tabela 11).

Tabela 11. Média \pm desvio-padrão da relação entre átrio esquerdo e a aorta para cada padrão fenotípico de hipertrofia.

	Fenótipo A	Fenótipo B	Fenótipo C	Fenótipo D
Relação LA:Ao	2,27 \pm 0,63	1,49 \pm 0,74	1,33 \pm 0,37	2,33 \pm 0,49

3.3.5.4. Diâmetro absoluto do átrio esquerdo (LAD)

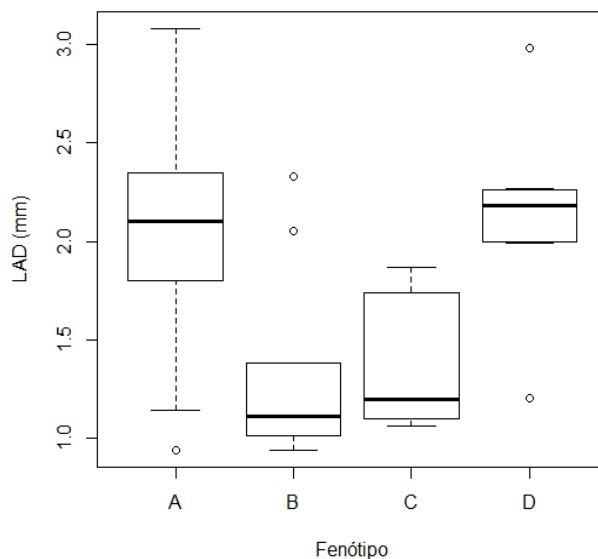
A avaliação do diâmetro absoluto do AE (LAD) a partir de uma vista em eixo longo também revelou a existência de uma associação significativa ($p < 0,001$) entre o diâmetro do AE e os padrões morfológicos de hipertrofia (gráfico 2). Foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre a média do LAD dos pacientes que apresentaram o fenótipo A e os pacientes que apresentaram os fenótipo B e C e entre os pacientes que apresentaram o fenótipo D e os pacientes que apresentaram os fenótipo B e C.

Tal como foi verificado na avaliação do rácio LA:Ao, a média do diâmetro do AE foi superior nos pacientes que apresentaram hipertrofia difusa afetando o SIV e a parede livre do VE (fenótipo A) ou apenas a parede livre do VE (fenótipo D) (tabela 12).

Tabela 12. Média \pm desvio-padrão do diâmetro máximo do AE (LAD) para cada padrão fenotípico de hipertrofia.

	Fenótipo A	Fenótipo B	Fenótipo C	Fenótipo D
LAD (mm)	20,35 \pm 5,30	13,42 \pm 5,02	13,60 \pm 3,52	21,32 \pm 4,56

Gráfico 2. Distribuição dos valores do diâmetro máximo do AE (LAD) para os diferentes padrões fenotípicos de hipertrofia.



3.3.5.5. Fração de encurtamento do átrio esquerdo (LA-FS%)

No presente estudo não foi encontrada uma associação significativa ($p = 0,119$) entre a fração de encurtamento do AE (LA-FS%) e o padrão morfológico de hipertrofia (gráfico 3), não tendo sido identificadas diferenças estatisticamente significativas relativamente à média de LA-FS% associada aos diferentes fenótipos (tabela 13).

Gráfico 3. Distribuição dos valores da fração de encurtamento do átrio esquerdo (LA-FS%) para os diferentes padrões fenotípicos de hipertrofia.

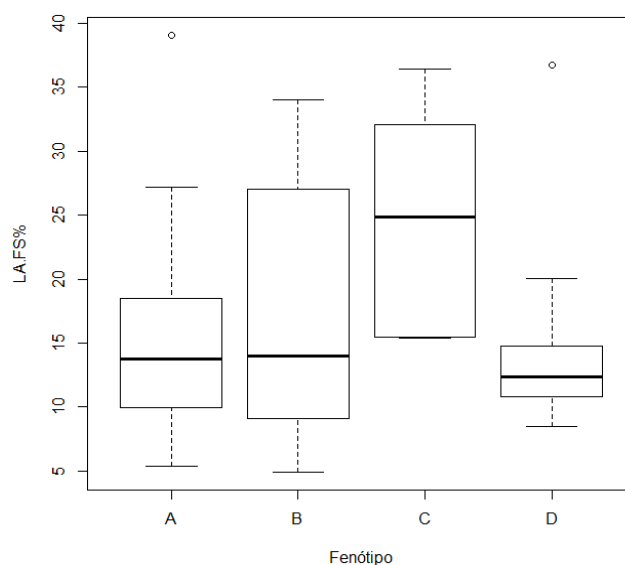


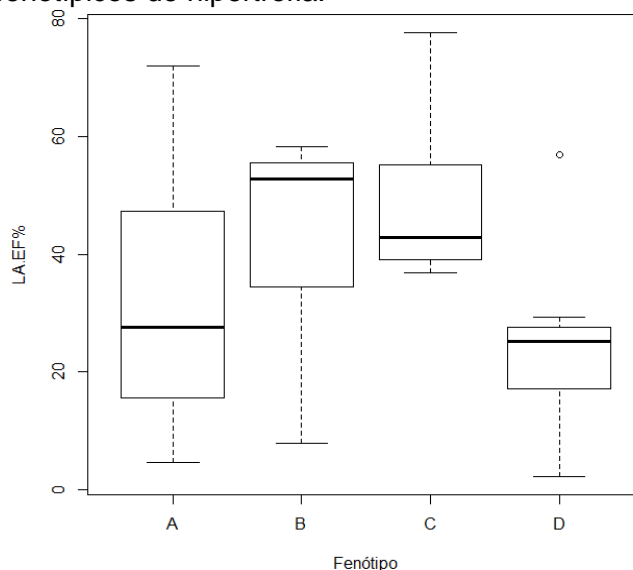
Tabela 13. Média \pm desvio-padrão da fração de encurtamento do átrio esquerdo (LA-FS%) para cada padrão fenotípico de hipertrofia.

	Fenótipo A	Fenótipo B	Fenótipo C	Fenótipo D
LA-FS%	15,41 \pm 7,79	17,90 \pm 10,41	24,85 \pm 8,55	15,46 \pm 8,65

3.3.5.6. Fração de ejeção do átrio esquerdo (LA-EF%)

No presente estudo foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os diferentes padrões fenotípicos relativamente à fração de ejeção do AE (LA-EF%) ($p=0,032$), nomeadamente entre os pacientes que apresentaram o fenótipo A e os pacientes que apresentaram os fenótipos B e C e entre os pacientes que apresentaram o fenótipo D e os pacientes que apresentaram os fenótipos B e C (gráfico 4).

Gráfico 4. Distribuição dos valores da fração de ejeção do átrio esquerdo (LA-EF%) para os diferentes padrões fenotípicos de hipertrofia.



Os pacientes com hipertrofia difusa afetando o SIV e a parede livre do VE (fenótipo A) ou apenas a parede livre (fenótipo D) apresentaram uma mediana da LA-EF% menor (tabela 14).

Tabela 14. Mediana (IQR) da fração de ejeção do átrio esquerdo (LA-EF%) dos pacientes para cada padrão fenotípico de hipertrofia

	Fenótipo A	Fenótipo B	Fenótipo C	Fenótipo D
LA-EF%	27,63 (15,56-47,27)	52,86 (34,42-55,61)	42,88 (39,22-52,98)	25,19 (17,12-27,64)

3.3.5.7. Presença de ecocontraste espontâneo

No presente estudo não foi identificada uma associação significativa entre a identificação de ecocontraste espontâneo ou trombo no átrio ou na aurícula esquerda e os padrões morfológicos de hipertrofia ($p=0,081$) (tabela 15).

Tabela 15. Prevalência da presença de ecocontraste espontâneo ou de trombo no átrio ou aurícula esquerda de acordo com o padrão fenotípico de hipertrofia.

	Fenótipo A (n=23)	Fenótipo B (n=9)	Fenótipo C (n=6)	Fenótipo D (n=9)
Presença de ecocontraste espontâneo (%)	47,82 (n=11)	22,22 (n=2)	0,00 (n=0)	55,56 (n=5)

3.3.5.8. Presença de SAM

No presente estudo foram detetadas diferenças estatisticamente significativas relativamente à presença de SAM entre os diferentes padrões fenotípicos de hipertrofia ($p=0,030$). A prevalência de SAM foi superior nos pacientes que apresentaram hipertrofia limitada à porção basal do SIV (fenótipo C) ou com hipertrofia difusa do SIV (fenótipo B) (tabela 16).

Tabela 16. Prevalência da presença de movimento sistólico anterior da válvula mitral (SAM) de acordo com o padrão fenotípico de hipertrofia.

	Fenótipo A (n=23)	Fenótipo B (n=9)	Fenótipo C (n=6)	Fenótipo D (n=9)
SAM (%)	30,43 (n=7)	66,67 (n=6)	83,33 (n=5)	22,22 (n=2)

3.3.5.9. Padrão do fluxo transmitral

No presente estudo foram identificadas diferenças significativas entre os diferentes padrões fenotípicos relativamente à presença ou ausência de um padrão de fluxo transmitral restritivo ($p<0,001$). A maioria dos pacientes com hipertrofia difusa afetando o SIV e a parede livre do VE (fenótipo A) ou limitada à parede livre (fenótipo D) apresentaram um padrão de enchimento diastólico restritivo. Por outro lado, nenhum paciente com hipertrofia limitada à porção basal do SIV (fenótipo C) apresentou um padrão de enchimento diastólico restritivo (ver tabela 17).

Tabela 17. Prevalência da identificação de padrão de fluxo transmitral restritivo de acordo com o padrão fenotípico de hipertrofia.

	Fenótipo A (n=15)	Fenótipo B (n=8)	Fenótipo C (n=3)	Fenótipo D (n=6)
Padrão de fluxo transmitral restritivo (%)	53,33 (n=8)	12,50 (n=1)	0,00 (n=0)	83,33 (n=5)

3.3.5.10. Rácio E:IVRT

No presente estudo não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os diferentes padrões de hipertrofia relativamente ao rácio entre o pico da velocidade da onda E e o tempo de relaxamento isovolumétrico (E:IVRT) ($p=0,18$) (tabela 18).

Tabela 18. Média \pm desvio-padrão do rácio E:IVRT para cada padrão fenotípico de hipertrofia.

	Fenótipo A	Fenótipo B	Fenótipo C	Fenótipo D
E:IVRT	21,99 \pm 12,22	14,21 \pm 4,73	12,56 \pm 1,89	29,46 \pm 15,94

3.4. Discussão

Este estudo permitiu demonstrar a heterogeneidade da distribuição e extensão da hipertrofia do miocárdio em gatos com CMH. Em 47,92% dos gatos ($n=23$) a hipertrofia foi difusa envolvendo porções extensas do SIV e da parede livre (fenótipo A). Nos restantes pacientes a hipertrofia afetou porções extensas do SIV (fenótipo B) em 18,75% dos casos ($n=9$) e da parede livre (fenótipo D) em 18,75% ($n=9$) ou segmentos isolados como a base do SIV (fenótipo C) em 12,50% dos casos ($n=6$) e os músculos papilares (fenótipo E) em 2,08% ($n=1$). Estes resultados são comparáveis aos obtidos em estudos prévios, nomeadamente no estudo de Brizard et al. (2009), que inclui uma amostra de 111 gatos domésticos de pêlo curto, em que o padrão fenotípico predominante, em 61% dos casos, foi de hipertrofia difusa do VE afetando o SIV e a parede livre. O estudo de Fox et al. (1995) que envolveu 46 gatos maioritariamente domésticos de pêlo curto ($n=41$) obteve resultados semelhantes, com 67% dos pacientes a apresentarem hipertrofia difusa afetando o SIV e a parede livre e 33% dos pacientes com hipertrofia envolvendo segmentos mais ou menos extensos do SIV ou da parede livre.

Diferentes resultados foram descritos por Peterson et al. (1993), em que o padrão morfológico mais frequente foi hipertrofia assimétrica do VE afetando o SIV em 41,86% ($n=36$) dos casos. Contudo, neste estudo a maioria dos gatos domésticos de pêlo curto (43,06%, $n=31$) apresentaram hipertrofia difusa simétrica afetando o SIV e a parede livre do VE.

É importante referir que tal como nos estudos anteriormente descritos a amostra do presente estudo foi constituída maioritariamente por gatos domésticos de pêlo curto (60,42%, $n=29$). Num estudo de Trehieu-Sechi et al. (2012) que comparou a frequência dos diferentes padrões morfológicos de hipertrofia em diferentes raças em gatos com CMH, verificou-se uma marcada

variabilidade fenotípica dependente da raça. No presente estudo, não foram observadas diferenças significativas relativamente à ocorrência dos diferentes padrões fenotípicos de hipertrofia nas diferentes raças incluídas no estudo, provavelmente devido à baixa representatividade das diferentes raças na amostra estudada.

Neste estudo, a frequência da identificação de hipertrofia difusa afetando o SIV e a parede livre em gatos domésticos de pêlo curto foi superior (44,83%, n=13) à descrita no estudo de Trehou-Sechi et al. (2012) (34,36%, n=89). Contrariamente ao descrito no estudo de Trehou-Sechi et al. (2012), em que gatos da raça Persa apresentaram com maior frequência hipertrofia da porção basal do SIV (43,90%, n=18), no presente estudo os pacientes desta raça apresentaram com maior frequência hipertrofia difusa afetando o SIV e a parede livre do VE (53,33%, n=8), não tendo sido identificado nenhum paciente desta raça com hipertrofia limitada à porção basal do SIV. Estas diferenças podem dever-se ao menor tamanho da amostra e à subjetividade associada à classificação do padrão de hipertrofia.

O rácio SIVd:PLVEd foi utilizado para proporcionar alguma objetividade na definição da simetria da hipertrofia do miocárdio. A prevalência de hipertrofia septal assimétrica é bastante variável de acordo com os valores limite do rácio SIVd:PLVEd considerados, aumentando, nesta amostra, de 14,58% (n=7) quando usado um limite inferior de 1,3 para 20,83% (n=10) quando usado um limite inferior de 1,1.

Nem todos os padrões morfológicos definidos objetivamente a partir da espessura miocárdio no final da diástole em modo-M corresponderam à categoria subjetiva determinada pelo operador. A classificação objetiva de hipertrofia simétrica diferiu da classificação subjetiva em 8 casos, incluindo 4 casos de hipertrofia com espessamento difuso do SIV (fenótipo B) e 4 casos de hipertrofia focal da base do septo (fenótipo C). As diferenças observadas entre as classificações objetiva e subjetiva de simetria podem dever-se a erros de medição em modo-M, associados à angulação inapropriada do feixe de ultra-sons, ao posicionamento inadequado do cursor ou à dificuldade em localizar regiões discretas de hipertrofia.

De facto, em estudos de medicina humana, o cálculo do rácio SIVd:PLVEd a partir de ecocardiografia em modo-M fornece uma identificação correta do padrão morfológico do VE em apenas 20% dos casos (Maron, 1985). Tal deve-se sobretudo ao facto da distribuição da hipertrofia em humanos ser frequentemente localizada e envolver regiões laterais geralmente só visíveis em ecocardiografia 2-D. Adicionalmente, a avaliação da espessura no final da diástole, por corresponder ao valor de menor espessura que o miocárdio assume, faz com que neste tempo seja menos perceptível a presença de assimetria. Por outro lado, quando avaliado em tempo real, o espessamento do miocárdio é visível nos vários tempos do ciclo cardíaco e não apenas no final da diástole, podendo assim a assimetria ser mais marcada e justificando a identificação mais frequente de hipertrofia assimétrica do miocárdio por avaliação subjetiva. Considerando estas observações, neste estudo a classificação subjetiva acabou por ser mais valorizada na definição dos padrões morfológicos de hipertrofia.

A mediana da idade de diagnóstico da amostra em estudo (9 anos) foi superior à descrita em estudos anteriores, que variou entre 5,5 e 6,5 anos (Ferasin et al., 2003; Rush et al., 2002; Payne et al., 2013). Estudos prévios descreveram uma associação entre o risco de morte cardíaca e uma idade ao diagnóstico mais avançada. Neste estudo não foi identificada a existência de uma associação entre a idade ao diagnóstico e o padrão fenotípico de hipertrofia apresentado. Contudo, os pacientes (mediana; IQR) que apresentaram hipertrofia localizada ao nível da porção basal do SIV eram mais velhos (14,00; 7,25-14,75) que os pacientes com outros padrões de distribuição de hipertrofia. De facto, existe uma discussão da possibilidade desta forma focal de hipertrofia ser uma forma benigna relacionada com a idade e normal em pacientes geriátricos (Belenkic et al., 1988; Krasnow, 1997; Côté et al., 2011f). Apenas análises histológicas permitiram diferenciar casos de CMH idiopática de casos de hipertrofia secundária a alterações relacionadas com a idade (Brizard et al., 2009).

Diferentes estudos revelaram a influência do estado clínico do paciente na primeira avaliação, nomeadamente a presença de sinais de insuficiência cardíaca congestiva e de tromboembolismo arterial no tempo de sobrevivência. Uma associação significativa entre o estado clínico e os diferentes padrões morfológicos de hipertrofia foi obtida no presente estudo, tendo a maioria dos pacientes com hipertrofia difusa afetando o SIV e a parede livre (60,87%) e com hipertrofia difusa da parede livre (66,67%) apresentado sintomas na avaliação inicial. Por outro lado, a maioria dos pacientes com hipertrofia localizada na porção basal do SIV (83,33%) ou afetando porções extensas do SIV (89,89%) não apresentaram sintomas. Estes resultados diferem dos referidos no estudo de Brizard et al (2009), em que a maioria dos pacientes apresentou-se sintomático independentemente do padrão de hipertrofia, à exceção dos pacientes com hipertrofia limitada aos músculos papilares.

Por outro lado, neste estudo não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas relativamente à ocorrência de ICC associada aos diferentes padrões fenótipos, à exceção do fenótipo B em que não foi identificado nenhum paciente com sinais de ICC. A ausência de diferenças pode dever-se à pequena representação deste tipo de eventos na amostra. Apesar da ausência de diferenças significativas entre os padrões de hipertrofia, a prevalência de ICC foi superior em pacientes que apresentaram o fenótipo A (43,48%) e D (44,44%).

De facto, a extensão da hipertrofia determina o aumento da massa ventricular e o grau de desorganização miofibrilar afetando a complacência ventricular, o grau de relaxamento do miocárdio e, conseqüentemente, a função diastólica em pacientes com CMH. Uma maior extensão da hipertrofia está associada a uma maior probabilidade de isquémia do miocárdio e de sobrecarga de cálcio no interior do miócito, que podem afetar a dissociação entre os elementos contráteis e resultar no desenvolvimento de tensão persistente no miocárdio (Kalogeris et al., 2014).

O relaxamento ventricular alterado e o aumento da rigidez ventricular conduzem à diminuição da capacidade de enchimento ventricular durante a diástole e ao aumento da pressão

diastólica do VE e do AE, podendo culminar no desenvolvimento de congestão pulmonar e ICC. Para além disso, também é de esperar que uma maior extensão da hipertrofia esteja associada a um relaxamento regional não uniforme do miocárdio, que também contribui para a disfunção diastólica na CMH (Côté et al., 2011f).

Outro fator associado a um pior prognóstico em gatos com CMH é a presença de hipertrofia do VE associado a um espessamento do SIV e/ou da parede livre superior ou igual a 9 mm. Neste estudo foram detetadas diferenças significativas relativamente à presença de espessamento do miocárdio maior ou igual a 9 mm entre os diferentes padrões morfológicos de hipertrofia. A frequência de identificação de espessamento do miocárdio maior ou igual a 9 mm foi superior nos pacientes com hipertrofia difusa da parede livre (fenótipo D). Por outro lado, nenhum paciente com hipertrofia assimétrica com espessamento do SIV (fenótipo B e C) apresentou espessamento do miocárdio superior ou igual a 9 mm. A associação do maior espessamento da parede ventricular ao fenótipo D pode justificar o estado sintomático nos pacientes que apresentaram este fenótipo.

O espessamento da parede ventricular está associado à redução da complacência ventricular com redução do volume da câmara ventricular e do fluxo de reserva coronário. A densidade inadequada de capilares coronários relativamente ao aumento da massa miocárdica resulta no suprimento inadequado de nutrientes e oxigénio, afetando o metabolismo celular, o relaxamento ventricular, podendo conduzir a alterações fibróticas do miocárdio.

Por outro lado, a maior frequência de ICC em pacientes que apresentam espessamento difuso afetando a parede livre e o SIV ou apenas a parede livre pode ser explicado pela identificação mais frequente de dilatação do AE nestes pacientes, indicativo do aumento da pressão no AE. De facto, a avaliação da dimensão do AE, quer a partir do rácio LA:Ao ou através da avaliação do diâmetro absoluto do AE (LAD) revelou a existência de uma associação significativa entre a dimensão do AE e o padrão fenotípico de hipertrofia, tendo-se verificado uma dimensão do AE superior em pacientes que apresentaram o fenótipo A ou D.

Resultados semelhantes foram obtidos por Brizard et al. (2009), em que a dimensão do AE foi superior em pacientes com hipertrofia difusa envolvendo o SIV e a parede livre ou limitada à parede livre. A presença de dilatação do AE foi associada a um pior prognóstico em gatos com CMH em diversos estudos, refletindo a gravidade da disfunção diastólica, podendo ser considerado um indicador de sobrecarga de volume e aumento da pressão no AE (Fox et al., 1995; Rush et al., 2002; Payne et al., 2010; Payne et al., 2013).

Em medicina humana, a avaliação da função sistólica do AE é atualmente considerado um melhor indicador na previsão do risco de morte cardíaca do que a avaliação do diâmetro do AE. Num estudo recente de Payne et al. (2013), a redução da função sistólica do AE, avaliada através da LA-FS%, foi identificada como um indicador independente do risco aumentado de morte cardíaca em gatos com CMH. Contudo, neste estudo não foi identificada uma associação significativa entre a LA-FS% e o padrão morfológico de hipertrofia. De facto, no

estudo de Linney et al. (2014) não foram identificadas diferenças significativas relativamente aos valores de LA-FS% entre pacientes com CMH assintomáticos e com ICC.

Por outro lado, neste estudo foi identificada uma associação estatisticamente significativa entre o padrão fenotípico e a avaliação da função sistólica através da fração de ejeção do AE (LA-EF%) ($p=0,032$). Os pacientes com hipertrofia difusa afetando o SIV e a parede livre do VE (fenótipo A) ou apenas a parede livre do VE (fenótipo D) apresentaram uma mediana da LA-EF% inferior comparativamente aos pacientes com hipertrofia difusa (fenótipo B) ou limitada à porção basal do SIV (fenótipo C). No estudo de Linney et al. (2014) foram identificadas diferenças significativas na LA-EF% entre gatos com CMH assintomáticos e com ICC. Podemos assim concluir que a disfunção atrial foi mais marcada nos pacientes que apresentaram o fenótipo A e D, apresentando um maior risco de desenvolvimento de ICC.

Neste estudo, ao contrário do que foi descrito em estudos prévios (Ferasin et al., 2003; Rush et al., 2002), a ocorrência de derrame pleural foi mais frequente que a ocorrência de edema pulmonar. A maioria dos pacientes com derrame pleural (77,80%) apresentaram hipertrofia difusa do VE afetando o SIV e a parede livre (fenótipo A), sendo que a mediana da LA-EF% em pacientes com derrame pleural (16,14%) foi inferior à mediana da LA-EF% de pacientes com edema pulmonar (39,50%). Estes resultados são semelhantes aos descritos no estudo de Linney et al. (2014), confirmando que a função atrial está mais reduzida em gatos com derrame pleural comparativamente a gatos com edema pulmonar.

A prevalência de TEA na amostra em estudo (10,42%) foi semelhante à descrita noutros estudos (12,00% a 17,00%) (Rush et al., 2002; Atkins et al., 1992). Apesar de não ter sido identificada uma diferença estatisticamente significativa entre os padrões morfológicos de hipertrofia, a ocorrência de TEA, à semelhança da ocorrência de ICC, foi superior nos pacientes com hipertrofia difusa do SIV e da parede livre (fenótipo A) ($n=3$) ou limitada à parede livre (fenótipo D) ($n=2$). Estes resultados podem ser justificados pelo maior diâmetro do AE identificado nestes fenótipos, que está associado a um risco aumentado de desenvolvimento de TEA. A dilatação do AE resulta em turbulência e estase sanguínea com agregação dos glóbulos vermelhos, ativação plaquetária e consequente formação de trombo (Bédard et al., 2007).

A presença de ecocontraste espontâneo é causada pela agregação de eritrócitos e reflete a estase sanguínea localizada, estando associada a um maior risco de TEA (Stokol et al., 2008).

No presente estudo, apesar de não terem sido encontradas diferenças significativas entre os diferentes padrões de hipertrofia relativamente à deteção de ecocontraste espontâneo ou de trombo no átrio ou na aurícula esquerda, a sua identificação foi mais frequente em pacientes que apresentaram o fenótipo A ou D. Estes resultados são concordantes com o maior diâmetro do AE associada a estes fenótipos, bem como com o maior número de casos de TEA identificados nestes pacientes.

O padrão de fluxo transmitral reflete as alterações da pressão de enchimento ventricular e da função diastólica do VE. Em pacientes com CMH, a progressão das alterações ventriculares estão geralmente associadas à perda de complacência ventricular que resulta em aumentos rápidos da pressão ventricular para pequenas variações de volume, traduzindo-se num padrão de enchimento restritivo (Bonagura et al., 2015; De Madron, 2015a). A identificação de um padrão de enchimento ventricular restritivo foi associada a um maior risco de morte cardíaca em pacientes com CMH, estando frequentemente presente em pacientes com ICC (Payne et al., 2013).

No presente estudo foram encontradas diferenças significativas entre os diferentes padrões fenotípicos e a presença ou ausência de um padrão de fluxo transmitral restritivo. A maioria dos pacientes com hipertrofia difusa afetando o SIV e a parede livre (fenótipo A) ou limitada à parede livre do VE (fenótipo D) apresentaram um padrão de enchimento diastólico restritivo. Por outro lado, nenhum paciente com hipertrofia limitada à porção basal do SIV (fenótipo C) apresentou um padrão restritivo. Estes resultados refletem a redução mais marcada da complacência ventricular associada aos fenótipos A e D, que conduz à diminuição da capacidade de enchimento ventricular durante a diástole e ao aumento da pressão diastólica do VE e permitem justificar o estado clínico sintomático observado nestes pacientes.

O rácio E:IVRT, resultante da divisão entre o pico da onda E e o tempo de relaxamento isovolumétrico, permite corrigir o efeito do relaxamento ventricular na onda E, tornando-o um parâmetro mais específico na avaliação da pressão de enchimento do VE no final da diástole. Com o aumento da pressão diastólica do AE, a velocidade máxima da onda E aumenta e o IVRT diminui, resultando num aumento do rácio E:IVRT. A presença de um rácio E:IVRT igual ou superior a 20 foi considerado um indicador relevante do aumento do risco da morte cardíaca (Payne et al., 2013).

No presente estudo não foram identificadas diferenças significativas entre os diferentes padrões de hipertrofia relativamente aos valores do rácio E:IVRT. Este resultado pode dever-se ao número reduzido de pacientes em que o rácio E:IVRT foi avaliado. No entanto, os pacientes que apresentaram o fenótipo A ou D apresentaram uma média do rácio E:IVRT superior a 20. Estes resultados sugerem o desenvolvimento de pressões de enchimento ventriculares diastólicas superiores associados a estes padrões morfológicos de hipertrofia. A função sistólica ventricular em pacientes com CMH é frequentemente descrita como normal a aumentada. Apenas em casos raros, associados a um estágio terminal de CMH, observa-se a redução dos indicadores de função sistólica (Boon, 2011b). Estes pacientes apresentam um maior risco de desenvolvimento de ICC avançada e um tempo de sobrevivência mais curto do que os pacientes que não apresentam disfunção sistólica. Neste estudo, apenas foram identificados 2 pacientes que apresentaram uma fração de encurtamento baixa, com valores inferiores a 30%. Um dos pacientes apresentou o fenótipo A e outro paciente apresentou o fenótipo B, não tendo sido encontrada uma associação

significativa entre a presença de fração de encurtamento baixa e os diferentes padrões morfológicos de hipertrofia.

Relativamente ao exame físico, a deteção de frequências cardíacas superiores a 200 bpm foi associada a um pior prognóstico num estudo de Atkins et al. (1992). Por outro lado, esta associação não foi encontrada noutros estudos mais recentes, mantendo-se questionável se a taquicardia representa um fator de prognóstico negativo na CMH (Rush et al., 2002; Payne et al., 2010; Payne et al., 2013).

No presente estudo não foi encontrada uma associação significativa entre a frequência cardíaca ou a deteção de frequências cardíacas superiores a 200 bpm e os diferentes padrões morfológicos de hipertrofia. Contudo, a mediana da frequência cardíaca nos pacientes com hipertrofia limitada à porção basal do SIV (fenótipo C) foi superior comparativamente aos restantes fenótipos. Este resultado é oposto ao descrito no estudo de Brizard et al. (2009), em que pacientes com hipertrofia localizada da porção basal do SIV apresentaram frequências cardíacas inferiores. Fox et al. (1995), descreveram a ausência de diferenças significativas entre as frequências cardíacas de gatos saudáveis e com CMH assintomáticos, tendo, no entanto, obtido frequências cardíacas significativamente mais altas em gatos com ICC concomitante. Deste modo, seria de esperar que gatos com os fenótipos A ou D apresentassem frequências cardíacas mais elevadas uma vez que uma maior percentagem de pacientes com estes padrões de hipertrofia apresentou doença sintomática.

Também, contrariamente ao verificado no estudo de Brizard et al. (2009), foram identificadas diferenças significativas entre os padrões de hipertrofia relativamente à deteção de sopro cardíaco. A deteção de sopro cardíaco foi mais frequente nos pacientes que apresentaram os fenótipos B e C. O sopro sistólico em pacientes com CMH é geralmente atribuível à presença de movimento anterior sistólico da válvula mitral associado a obstrução dinâmica do trato de saída do VE ou à regurgitação da válvula mitral (MacDonald, 2010). A maioria dos pacientes em que foi detetada a presença de um sopro cardíaco (79,17%) apresentava movimento anterior sistólico da válvula mitral (SAM) associado.

Contrariamente ao descrito em medicina humana, a presença de SAM não foi reconhecido como um indicador de prognóstico negativo em gatos com CMH (Fox et al., 1995; Rush et al., 2002; Payne et al., 2010; Payne et al., 2013). De facto, a presença de SAM foi associado a tempos de sobrevivência mais longos, sugerindo que a forma não obstrutiva da CMH apresenta um prognóstico menos favorável. O prognóstico mais favorável associado à presença de SAM pode ser justificado pelo diagnóstico mais precoce de CMH devido à presença de sopro sistólico audível, que pode estar ausente em gatos sem SAM. Por outro lado, também é mais provável que gatos com SAM iniciem terapêutica com β -bloqueadores. Adicionalmente, o movimento anterior sistólico da válvula mitral parece ser identificado com maior frequência em gatos mais jovens, o que também pode contribuir para o melhor prognóstico associado à sua presença (Payne et al., 2013). No presente estudo, a presença

de SAM foi identificada em gatos mais novos (mediana [IQR]: 5,50 anos [4,75-13,25]) comparativamente aos gatos que não apresentaram SAM (mediana [IQR]: 9,50 anos [6,00-12,00]).

Adicionalmente, foram detetadas diferenças estatisticamente significativas relativamente à presença de SAM entre os diferentes padrões fenotípicos de hipertrofia, tendo a prevalência de SAM sido superior nos pacientes que apresentaram hipertrofia limitada à porção basal (fenótipo C) ou afetando a generalidade do SIV (fenótipo B). A hipertrofia da porção basal do SIV conduz ao estreitamento do trato de saída do VE, criando o efeito de Venturi, que associado à força do fluxo de ejeção conduz ao movimento anterior sistólico do(s) folheto(s) da válvula mitral, justificando a ocorrência mais frequente de SAM. Por outro lado, a hipertrofia difusa do SIV (fenótipo B) combina o efeito do estreitamento do trato de saída do VE com o efeito do espessamento no meio do SIV, que contribui para redirecionar o fluxo de ejeção em direção à válvula mitral, e com deslocamento anterior dos músculos papilares, que contribui para a perda de tensão nas cordas tendíneas (Sherrid, 2006).

A presença de SAM também foi identificada em pacientes que apresentaram os fenótipos A e D. Nestes casos, a sua presença pode ocorrer por alteração geométrica dos músculos papilares e da válvula mitral com deslocamento anterior dos músculos papilares e perda de tensão das cordas tendíneas, associado à alteração das forças que atuam nos folhetos da válvula mitral que empurram-os em direção ao trato de saída.

Os resultados anteriormente apresentados permitem reconhecer a influência dos padrões morfológicos de hipertrofia na evolução clínica dos pacientes. Os padrões de hipertrofia A e D parecem estar associados a um pior prognóstico. Estudos prévios que avaliaram a distribuição da hipertrofia e a sua influência no prognóstico em gatos com CMH obtiveram conclusões semelhantes. No estudo de Fox et al. (1995), apesar de não ter sido detetada uma diferença estatisticamente significativa, uma maior percentagem de não sobreviventes apresentavam hipertrofia difusa afetando o SIV e a parede livre do VE. Noutro estudo de Brizard et al. (2009), a apresentação de hipertrofia generalizada afetando o SIV e a parede livre (fenótipo A) ou afetando apenas a parede livre (fenótipo D) foram associados a um pior prognóstico com dimensões do AE superiores e deteção mais frequente de padrão de enchimento ventricular diastólico restritivo e hipertrofia grave do VE.

Por outro lado, de acordo com os resultados obtidos neste estudo, os fenótipos B e C parecem estar associados a um melhor prognóstico. Os padrões de hipertrofia limitados ao SIV estão associados à deteção mais frequente de sopro cardíaco e de SAM e a diâmetros do AE mais reduzidos, para além destes pacientes geralmente apresentarem doença assintomática. Brizard et al. (2009) também atribuíram um prognóstico mais favorável aos padrões associados a distribuição limitada da hipertrofia ao SIV.

A heterogeneidade fenotípica observada na CMH pode estar relacionada com vários determinantes. A diversidade morfológica pode ser um reflexo da heterogeneidade genética,

associada à ocorrência de diferentes mutações em diferentes genes que conduzem à mesma doença, observada na CMH em humanos (Bos et al., 2007; Alcalai et al., 2007; Keren et al., 2008). Contudo, esta hipótese provavelmente não explica completamente a heterogeneidade fenotípica da CMH, uma vez que em humanos é frequente a identificação de diferentes padrões de hipertrofia do VE em membros da mesma família. Alternativamente, é possível que outros fatores influenciem a expressão fenotípica na CMH, nomeadamente fatores ambientais, polimorfismos genéticos, entre outros (Klues, Schiffers & Maron, 1995).

3.5. Limitações

Dada a natureza retrospectiva do estudo não foi possível garantir uma padronização relativamente à forma como ocorreu a abordagem ao paciente ou como foi realizada a medição dos parâmetros ecocardiográficos avaliados neste estudo.

Para cada paciente apenas o exame ecocardiográfico correspondente à primeira avaliação foi avaliado. Adicionalmente, alguns pacientes apresentavam doença cardíaca não estabilizada, o que poderá ter influenciado os valores das variáveis clínicas e ecocardiográficas avaliadas. Na maioria dos casos, a avaliação ecocardiográfica não foi acompanhada pela realização simultânea de um ECG. A realização simultânea de um ECG permitiria garantir uma maior uniformidade nas medições entre pacientes, bem como a obtenção de medições ecocardiográficas mais corretas relativamente ao tempo do ciclo cardíaco.

É também importante referir que as diferentes causas de hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo não foram excluídas em todos os casos devido a limitações financeiras do proprietário ou baseado na experiência clínica do médico veterinário. Assim, a pressão arterial e a concentração sérica de tiroxina não foram avaliadas em todos os pacientes.

A velocidade de fluxo da aurícula esquerda não foi medida ou registada na maioria dos casos, não tendo sido avaliada neste estudo apesar do seu reconhecido valor como indicador de prognóstico em pacientes com CMH. Do mesmo modo, algumas variáveis ecocardiográficas, nomeadamente parâmetros de avaliação da função diastólica, não foram avaliadas em todos os pacientes devido ao seu temperamento ou à instabilidade do seu estado clínico. Adicionalmente, devido ao facto de apenas ter sido realizado um electrocardiograma num pequeno número de pacientes, a presença de arritmia, um fator de mau prognóstico identificado em estudos prévios, não foi avaliada.

Na amostra estudada, o número de indivíduos que apresentaram determinados padrões fenotípicos de hipertrofia foi reduzido. O número reduzido de indivíduos (n=1) que apresentaram o fenótipo E, correspondente a hipertrofia localizada nos músculos papilares, não permitiu a avaliação do efeito da presença deste fenótipo na evolução clínica e no prognóstico em pacientes com CMH. Do mesmo modo, a amostra pequena e não representativa pode ter contribuído para a ausência de associação entre a presença de alguns indicadores de prognóstico e os diferentes fenótipos.

4. Conclusão

O presente estudo permitiu demonstrar a heterogeneidade morfológica da cardiomiopatia hipertrófica em gatos, tendo cinco diferentes padrões fenotípicos ecocardiográficos associados a diferentes formas de distribuição e extensão da hipertrofia do miocárdio sido identificados. Adicionalmente, este estudo permitiu confirmar a detecção mais frequente do padrão morfológico correspondente a hipertrofia difusa envolvendo porções extensas do SIV e da parede livre (fenótipo A) em gatos domésticos de pêlo curto, como descrito em estudos anteriores.

A apresentação clínica em pacientes com CMH é bastante variável. Uma proporção elevada de pacientes apresenta uma forma de doença mais ligeira, geralmente assintomática, associada a uma esperança de vida semelhante a gatos sem CMH. Por outro lado, alguns pacientes apresentam formas mais graves de CMH com desenvolvimento de ICC ou TEA e tempos de sobrevivência mais curtos.

As diversas associações encontradas entre variáveis clínicas e ecocardiográficas relacionadas com o prognóstico em gatos com CMH e os diferentes padrões morfológicos de hipertrofia permitiu reconhecer a influência da distribuição e extensão da hipertrofia no curso clínico destes pacientes. Os fenótipos ecocardiográficos correspondentes a hipertrofia difusa afetando o SIV e a parede livre do VE (fenótipo A) e a hipertrofia difusa da parede livre do VE (fenótipo D) parecem estar associados a um pior prognóstico. Contudo, mais estudos serão necessários para avaliar a associação destes fenótipos a um menor tempo de sobrevivência. Por outro lado, os padrões fenotípicos associados a hipertrofia limitada ao SIV (fenótipo B e C) parecem estar associados a um melhor prognóstico.

Este estudo permitiu reconhecer o potencial da identificação ecocardiográfica do padrão de distribuição de hipertrofia na previsão da evolução clínica de pacientes. A identificação do padrão de hipertrofia poderá assim influenciar a abordagem ao paciente e o plano terapêutico e permitirá melhor informar o dono relativamente ao prognóstico do paciente.

A realização de estudos prospetivos que permitam o acompanhamento da evolução clínica e da progressão da doença em pacientes com CMH são necessários de modo a providenciar mais informação relativamente ao prognóstico associado a cada padrão morfológico de hipertrofia.

Bibliografia

- Abbott, J.A. & Maclean, H.N. (2006). Two-Dimensional Echocardiographic Assessment of the Feline Left Atrium. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 111-119.
- Adin, D.B. & Diley-Poston, L. (2007). Papillary muscle measurements in cats with normal echocardiograms and cats with concentric left ventricular hypertrophy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(4), 737–741.
- Alcalai, R., Seidman, J.G. & Seidman, C.E. (2007). Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: from bench to the clinics. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 19, 1-7.
- Amberger, C.N., Glardon, O., Glaus, T., Horauf, A., King, F.N., Schmidli, H., Schroter, L., Lombard, C.W. (1999). Effects of benazepril in the treatment of feline hypertrophic cardiomyopathy: results of a prospective, open-label, multicenter clinical trial. *Journal of Veterinary Cardiology*, 1, 19–26.
- Ashrafian, H., Redwood, C., Blair, E. & Watkins, H. (2003). Hypertrophic cardiomyopathy : a paradigm for myocardial energy depletion. *Trends in Genetics*, 19(5), 263–268.
- Atkins, C.E., Gallo, A.M., Kurzman, I.D. & Cowen, P. (1992). Risk factors, clinical signs, and survival in cats with a clinical diagnosis of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy: 74 cases (1985–1989) [abstract]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 201, 613–618.
- Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon, S., Haggstrom, J., Hamlin, R., Keene, B., Fuentes, V.L. & Stepien, R. (2009). Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(6), 1142–1150.
- Bahr, R. (2013). The heart and pulmonary vessels. In D.E. Thrall (Ed.), *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. (6th edition). (pp.585-607). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Baty, C.J., Malarkey, D.E., Atkins, C.E., DeFrancesco, T.C., Sidley, J. & Keene, B.W. (2001). Natural history of hypertrophic cardiomyopathy and aortic thromboembolism in a family of Domestic Shorthair cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15, 595-599.
- Bédard, C., Lanevski-Pietersma, A. & Dunn, M. (2007). Evaluation of coagulation markers in the plasma of healthy cats and cats with asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Veterinary Clinical Pathology*, 36(2), 167-172.
- Belenkie, I., MacDonald, R.P., Smith, E.R. (1988). Localized septal hypertrophy: part of the spectrum of hypertrophic cardiomyopathy or an incidental echocardiographic finding? *American Heart Journal*, 115, 385–390.
- Benigni, L, Morgan, N. & Lamb, C.R. (2009). Radiographic appearance of cardiogenic pulmonary oedema in 23 cats. *Journal of Small Animal Practice*, 50, 9–14.
- Bettencourt, P., Ferreira, S., Azevedo, A. & Ferreira, A. (2002). Preliminary data on the potential usefulness of B-type natriuretic peptide levels in predicting outcome after hospital discharge in patients with heart failure. *The American Journal of Medicine*, 113, 215–219.

- Biomarkers Definitions Working Group (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 69(3), 89–95.
- Blass, K.A., Schober, K.E., Li, X., Scansen, B.A. & Bonagura, J.D. (2014). Acute effects of ivabradine on dynamic obstruction of the left ventricular outflow tract in cats with preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(3), 838–846.
- Bonagura, J.D. (2000). Feline echocardiography. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2, 147–151.
- Bonagura, J.D. (2010). Feline cardiomyopathies. In V.L.Fuentes, L.R. Johnson & S. Dennis (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine*. (2nd ed.). (pp. 220-236). Dorset, UK: BSAVA.
- Bonagura, J.D. & Fuentes, V.L.(2015). Echocardiography. In J.S. Mattoon & T.G. Nyland (Eds.), *Small Animal Diagnostic Ultrasound*. (3rd ed.). (pp.217-331). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Boon, J.A. (2011a). Evaluation of size, function, and hemodynamics. In J.A. Boon (Ed.), *Veterinary Echocardiography*. (2nd ed.). (pp. 153-266). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Boon, J.A. (2011b). Myocardial diseases. In J.A. Boon (Ed.), *Veterinary Echocardiography*. (2nd ed.). (pp. 359-410). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Borgeat, K., Casamian-Sorrosal, D., Helps, C., Fuentes, V.L. & Connolly, D.J. (2014). Association of the myosin binding protein C3 mutation (MYBPC3 R820W) with cardiac death in a survey of 236 Ragdoll cats. *Journal of Veterinary Cardiology*, 16, 73–80.
- Bos, J.M., Ommen, S.R. & Ackerman, M.J. (2007). Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: one, two or more diseases. *Current Opinion in Cardiology*. 22, 193-199.
- Boswood, A. (2004). Editorial: the rise and fall of the cardiac biomarker. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(6), 797–799.
- Boswood, A. (2009). Biomarkers in cardiovascular disease: beyond natriuretic peptides. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, 23–32.
- Bowles, D.B., Coleman, M.G. & Harvey, C.J. (2010). Cardiogenic arterial thromboembolism causing non-ambulatory tetraparesis in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12(2), 144–150.
- Braunwald, E. (2008). Biomarkers in heart failure. *The New England Journal of Medicine*, 358, 2148-2159.
- Bright, J.M., Golden, A.L., Gompf, R.E., Walker, M.A. & Toal, R.L. (1991). Evaluation of the calcium channel-blocking agents diltiazem and verapamil for treatment of feline hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 5(5), 272-282.
- Brizard, D., Amberger, C., Hartnack, S., Doherr, M.G. & Lombard, C. (2009). Phenotypes and echocardiographic characteristics of a European population of domestic shorthair cats with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy. *Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde*, 151, 529–538.

- Calaghan, S.C., Trinick, J., Knight, P.J. & White, E. (2000). A role for C-protein in the regulation of contraction and intracellular Ca²⁺ in intact rat ventricular myocytes. *The Journal of Physiology*, 528, 151–156.
- Campbell, F.E., & Kittleson, M.D. (2007). The effect of hydration status on the echocardiographic measurements of normal cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(5), 1008–1015.
- Cardim, N., Castela, S., Cordeiro, R., Longo, S., Ferreira, T., Pereira, A., Gouveia, A., Reis, R.P. & Correia, J.M. (2002). Avaliação da função miocárdica longitudinal na miocardiopatia hipertrófica por ecocardiografia Doppler tecidual. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 21 (9), 953-985.
- Casals, G., Ros, J., Sionis, A., Davidson, M.M., Morales-Ruiz, M. & Jime, W. (2009). Hypoxia induces B-type natriuretic peptide release in cell lines derived from human cardiomyocytes. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 297, 550–555.
- Cesta, M.F., Baty, C.J., Keene, B.W., Smoak, I.W. & Malarkey, D.E. (2005). Pathology of End-stage Remodeling in a Family of Cats with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Veterinary Pathology*, 467, 458–467.
- Chetboul, V., Lefebvre, H.P., Pinhas, C., Clerc, B., Boussouf, M. & Pouchelon, J.L. (2003). Spontaneous feline hypertension: clinical and echocardiographic abnormalities, and survival rate. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(1), 89–95.
- Chetboul, V., Athanassiadis, N., Carlos, C., Nicolle, A.P., Tissier, R., Pouchelon, J., Concordet, D. & Lefebvre, H.P. (2004). Quantification, repeatability, and reproducibility of feline radial and longitudinal left ventricular velocities by tissue Doppler imaging. *American Journal of Veterinary Research*, 65, 566–572.
- Chetboul, V., Sampedrano, C.C., Tissier, R., Gouni, V., Saponaro, V. & Nicolle, A.P. (2006a). Quantitative assessment of velocities of the annulus of the left atrioventricular valve and left ventricular free wall in healthy cats by use of two-dimensional color tissue Doppler imaging. *American Journal of Veterinary Research*, 67(2), 250–258.
- Chetboul, V., Blot, S., Sampedrano, C.C., Thibaud, J.L., Granger, N., Tissier, R., Bruneval, P., Gaschen, F., Gouni, V., Nicolle, A.P. & Pouchelon, J.L. (2006b). Tissue doppler imaging for detection of radial and longitudinal myocardial dysfunction in a family of cats affected by dystrophin-deficient hypertrophic muscular dystrophy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 640–647.
- Chetboul, V., Sampedrano, C.C., Gouni, V., Nicolle, A.P. & Pouchelon, J.L. (2006c). Two-dimensional color tissue doppler imaging detects myocardial dysfunction before occurrence of hypertrophy in a young maine coon cat. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 47(3), 295-300.
- Chetboul, V. & Biourge, V. (2009). Acquired cardiovascular diseases in cats: the influence of nutrition. In P. Pibot, V. Biourge & D.A. Elliot (Eds.), *Encyclopedia of Feline Clinical Nutrition*. (pp.324-354). Aimargues, France: Aniwa SAS.
- Chetboul, V. (2015). Myocardial Tissue Doppler, derived techniques, and Speckle Tracking imaging. In V. Chetboul, C. Bussadori & E. De Madron (Eds.), *Clinical Echocardiography of the dog and cat*. (pp. 47-84). St. Louis, Missouri: Elsevier.

- Chetboul, V. & De Madron, E. (2015). Cardiac manifestations of systemic diseases. In V. Chetboul, C. Bussadori & E. De Madron (Eds.), *Clinical Echocardiography of the dog and cat*. (pp. 245-257). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Choudhury, L., Mahrholdt, H., Wagner, A., Choi, K.M., Elliott, M.D., Klocke, F.J., Bonow, R.O., Judd, R.M. & Kim, R.J. (2002). Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 40(12), 2156–2164.
- Cicoira, M., Zanolla, L., Rossi, A., Golia, G., Franceschini, L., Cabrini, G., Bonizzato, A., Graziani, M., Anker, S.D., Coats, A.J.S. & Zardini, P. (2001). Failure of aldosterone suppression despite angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor administration in chronic heart failure is associated with ACE DD genotype. *Journal of the American College of Cardiology*, 37(7), 1808–1812.
- Côté E. (2007). Effect of atenolol treatment on serum cardiac troponin-I concentrations in cats with compensated hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study. In P. Mandigers & A. German (Eds.), *Proceedings of the 17th Annual Congress of the European College of Veterinary Internal Medicine, Budapest, Hungary, 13th-15th September 2007*.
- Côté, E., MacDonald, K.A., Meurs, K.M. & Sleeper, M.M. (2011a). Arrhythmias and Other Electrocardiographic Abnormalities. In E. Côté, K.A. MacDonald, K.M. Meurs, & M.M. Sleeper (Eds.), *Feline Cardiology*. (pp.51-67). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Côté, E., MacDonald, K.A., Meurs, K.M. & Sleeper, M.M. (2011b). Arterial Thromboembolism. In E. Côté, K.A. MacDonald, K.M. Meurs, & M.M. Sleeper (Eds.), *Feline Cardiology*. (pp. 304-322). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Côté, E., MacDonald, K.A., Meurs, K.M. & Sleeper, M.M. (2011c). Cardiac biomarkers. In E. Côté, K.A. MacDonald, K.M. Meurs, & M.M. Sleeper (Eds.), *Feline Cardiology*. (pp. 69-75). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Côté, E., MacDonald, K.A., Meurs, K.M. & Sleeper, M.M. (2011d). Congestive heart failure. In E. Côté, K.A. MacDonald, K.M. Meurs, & M.M. Sleeper (Eds.), *Feline Cardiology*. (pp. 257-302). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Côté, E., MacDonald, K.A., Meurs, K.M. & Sleeper, M.M. (2011e). Echocardiography. In E. Côté, K.A. MacDonald, K.M. Meurs, & M.M. Sleeper (Eds.), *Feline Cardiology*. (pp.51-67). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Côté, E., MacDonald, K.A., Meurs, K.M. & Sleeper, M.M. (2011f). Hypertrophic cardiomyopathy. In E. Côté, K.A. MacDonald, K.M. Meurs, & M.M. Sleeper (Eds.), *Feline Cardiology*. (pp. 103-175). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Côté, E., MacDonald, K.A., Meurs, K.M. & Sleeper, M.M. (2011g). Systemic Hypertension. In E. Côté, K.A. MacDonald, K.M. Meurs, & M.M. Sleeper (Eds.), *Feline Cardiology*. (pp. 325-339). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Coto, E., Palacín, M., Martín, M., Castro, M.G., Reguero, J.R., García, C., Berrazueta, J.R., Morís, C., Morales, B., Ortega, F., Corao, A.I., Díaz, M., Távira, B. & Alvarez, V. (2010). Functional polymorphisms in genes of the angiotensin and serotonin systems and risk of hypertrophic cardiomyopathy: AT1R as a potential modifier. *Journal of Translational Medicine*, 8 (64), 1-9.
- Critoph, C.H., Pantazis, A., Esteban, M.T.T., Salazar-Mendiguchia, J., Pagourelas, E.D., Moon, J.C. & Elliott, P.M. (2014). The influence of aortoseptal angulation on provokable left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Open Heart*, 1

(1), e000176. Acedido em Set. 10, 2015, disponível em: <http://openheart.bmj.com/content/1/1/e000176.full>.

- De Madron, E. (2015a). Assessment of Diastolic function. In V. Chetboul, C. Bussadori & E. De Madron (Eds.), *Clinical Echocardiography of the dog and cat*. (pp.127-138). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- De Madron, E. (2015b). Evaluation of feline cardiomyopathies. In V. Chetboul, C. Bussadori & E. De Madron (Eds.), *Clinical Echocardiography of the dog and cat*. (pp.207-228). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- De Madron, E. (2015c). Global left ventricular systolic function assessment. In V. Chetboul, C. Bussadori & E. De Madron (Eds.), *Clinical Echocardiography of the dog and cat*. (pp. 111-125). St. Louis, Missouri: Elsevier
- De Madron, E. (2015d). Normal echocardiographic values: TM, 2D, and doppler spectral modes. In V. Chetboul, C. Bussadori & E. De Madron (Eds.), *Clinical Echocardiography of the dog and cat*. (pp. 21-37). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- DeFrancesco T.C., Gebhardt K., Atkins C.E., Moore D.T. & Keene B.W. (2005). Clinical outcome of feline hypertrophic cardiomyopathy with and without concurrent left ventricular outflow tract obstruction [abstract]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19, 406.
- Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M., Gottlieb G.J., Campo E., Sachs I. (1986). Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *The American Journal of Cardiology*, 57(6), 450-458.
- Devlin, A.M., Moore, N.R. & Östman-Smith, I. (1999). A comparison of MRI and echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy. *British Journal of Radiology*, 72, 258–264.
- Drourr, L., Lefbom, B.K., Rosenthal, S.L. & Tyrrell, W. D. (2005). Measurement of M-mode echocardiographic parameters in healthy adult Maine Coon cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226(5), 734–737.
- Ferasin, L., Sturgess, C.P., Cannon, M.J., Caney, S.M.A, Gruffydd-Jones, T.J. & Wotton, P.R. (2003). Feline idiopathic cardiomyopathy: a retrospective study of 106 cats (1994-2001). *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 5, 151-159.
- Ferasin, L. (2009a). Feline myocardial disease: classification, pathophysiology and clinical presentation. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11, 3–13.
- Ferasin, L. (2009b). Feline myocardial disease: diagnosis, prognosis and clinical management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11, 183–194.
- Ferasin, L. (2012). Feline cardiomyopathy. *In Practice*, 34, 204-213.
- Finocchiaro, G., Knowles, J.W., Pavlovic, A., Perez, M., Magavern, E., Sinagra, G., Haddad, F. & Ashley, E.A. (2014). Prevalence and clinical correlates of right ventricular dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*, 113(2), 361–367.
- Flashman, E., Redwood, C., Moolman-Smook, J. & Watkins, H. (2004). Cardiac myosin binding protein C: its role in physiology and disease. *Circulation Research*, 94, 1279-1289.

- Fox, P.R., Liu, S.K. & Maron, B.J. (1995). Echocardiographic assessment of spontaneously occurring feline hypertrophic cardiomyopathy. An animal model of human disease. *Circulation*, 92, 2645-2651.
- Fox, P.R. (1999). Feline cardiomyopathies. In P. R. Fox, D. Sisson & N.S. Moïse (Eds.), *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice*. (2nd ed.). (pp. 621-667). Philadelphia: W.B. Saunders.
- Fox, P.R, Broussard, J.D. & Peterson, M.E. (1999a). Hyperthyroidism and other high output states. In P. R. Fox, D. Sisson & N.S. Moïse (Eds.), *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice*. (2nd ed.). (pp. 781-791). Philadelphia: W.B. Saunders.
- Fox, P.R. & Harpster, N.K. (1999b). Diagnosis and management of feline arrhythmias. In P. R. Fox, D. Sisson & N.S. Moïse (Eds.), *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice*. (2nd ed.). (pp. 386-399). Philadelphia: W.B. Saunders.
- Fox, P.R. (2003a). Clinical and Pathologic Correlates. *Journal of Veterinary Cardiology*, 5(2), 39-45.
- Fox, P.R. (2003b). Prospective, double-blinded, multicenter evaluation of chronic therapies for feline diastolic heart failure: interim analysis [abstract]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 398.
- Fox, P.R., Oyama, M.A., Reynolds, C., Rush, J.E., DeFrancesco, T.C., Keene, B.W., Atkins, C.E., MacDonald, K.A., Schober, K.E., Bonagura, J.D., Stepien, R.L., Kellihan, H.B., Nguyenba, T.P., Moise, N.S. & Hogan, D. F. (2009). Utility of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) to distinguish between congestive heart failure and non-cardiac causes of acute dyspnea in cats. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, 51–61.
- Fuentes, V.L. (2008). Echocardiography and doppler ultrasound. In L.P. Tilley, F.W.K Smith Jr., M.A. Oyama, M.M. Sleeper (Eds.), *Manual of Canine and Feline Cardiology*. (4th ed.). (pp. 78-98). St.Louis, Missouri: Saunders.
- Fuentes, V.L. & Schober, K.E. (2014). Feline myocardial disease. In J.D. Bonagura & D.C. Twedt (Eds.) *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*. (pp. 804-810). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Gaschen, L., Lang, J., Lin, S., Adé-Damilano, M., Busato, A., Lombard, C.W. & Gaschen, F.P. (1999). Cardiomyopathy in dystrophin-deficient hypertrophic feline muscular dystrophy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13, 346-356.
- Gersh, B.J., Maron, B.J., Bonow, R.O. (2011). ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/AmericanHeart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 124, 2761-2796.
- Gouni, V., Chetboul, V., Pouchelon, J., Sampedrano, C.C., Maurey, C. & Lefebvre, H.P. (2008). Azotemia in cats with feline hypertrophic cardiomyopathy: prevalence and relationships with echocardiographic variables. *Journal of Veterinary Cardiology*, 10, 117-123.
- Granström, S., Nyberg Godiksen, M.T., Christiansen, M., Pipper, C.B., Willesen, J.T. & Koch, J. (2011). Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a cohort of British Shorthair Cats in Denmark. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 866–871.

- Grothues, F., Smith, G.C., Moon, J.C., Bellenger, N.G., Collins, P., Klein, H.U. & Pennell, D.J. (2002). Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *American Journal of Cardiology*, 90, 29-34.
- Gwathmey, J.K., Warren, S.E., Briggs, G.M., Copelas, L., Feldman, M.D., Phillips, P.J., Callahan, M., Schoen, F.J., Grossman, W. & Morgan, J.P. (1991). Diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Clinical Investigation*, 87, 1023-1031.
- Hamel-Jolette, A., Dunn, M. & Bedard, C (2009). Plateletworks: A screening assay for clopidogrel therapy monitoring in healthy cats. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 73, 73–76.
- Harris, S.P., Bartley, C.R., Hacker, T.A., McDonald, K.S., Douglas, P.S., Greaser, M.L., Powers, P.A. & Moss, R.L. (2002). Hypertrophic cardiomyopathy in cardiac myosin binding protein-C knockout mice. *Circulation Research*, 90(5), 594–601.
- Harris, K.M., Spirito, P., Maron, M.S., Zenovich, A.G., Formisano, F., Lesser, J.R., Mackey-Bojack, S., Manning, W.J., Udelson, J.E. & Maron, B.J. (2006). Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 114(3), 216-225.
- Hasegawa, K., Fujiwara, H., Doyama, K., Miyamae, M., Fujiwara, T., Suga, S., Mukoyama, M., Nakao, K., Imura, H. & Shigetake, S. (1993). Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 88, 372–380.
- Hogan, D.F., Andrews, D.A., Green, H.W., Talbott, K.K., Ward, M.P. & Calloway, B.M. (2004). Antiplatelet effects and pharmacodynamics of clopidogrel in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 225(9), 1406-1411.
- Hogan, D.F., Fox, P.R., Jacob, K., Keene, B., Laste, N. & Rosenthal, S. (2013). *Analysis of the feline arterial thromboembolism: clopidogrel vs. aspirin trial*. Acedido em Out. 30, 2015, disponível em: <http://www.vin.com/members/cms/project/defaultadv1.aspx?pld=11379&meta=VIN&catId=35571&id=5820368&ind=50&objTypeID=17>
- Hogan, D.F. (2014). Arterial Thromboembolism. In J.D. Bonagura & D.C. Twedt (Eds.) *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*. (pp. 811-815). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Hoit, B.D. (2014). Left atrial size and function: role in prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(6), 493–505.
- Horwich, T.B., Patel, J., Maclellan, W.R. & Fonarow, G.C. (2003). Hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation*, 108, 833–838.
- Hsu, A., Kittleson, M.D. & Paling, A. (2009). Investigation into the use of plasma NT-proBNP concentration to screen for feline hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, 63–70.
- Jackson, B.L., Lehmkuhl, L.B. & Adin, D.B. (2014). Heart rate and arrhythmia frequency of normal cats compared to cats with asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology*, 16(4), 215–225.
- Johns, S.M., Nelson, O.L. & Gay, J.M. (2012). Left Atrial Function in Cats with Left-Sided Cardiac Disease and Pleural Effusion or Pulmonary Edema. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26, 1134-1139.

- Jung, S.W. & Kittleson, M.D. (2011). The effect of atenolol on NT-proBNP and Troponin in asymptomatic cats with severe left ventricular hypertrophy because of hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 1044–1049.
- Kalogeris, T., Bao, Y. & Korthuis, R.J. (2014). Mitochondrial reactive oxygen species : A double edged sword in ischemia/reperfusion vs preconditioning. *Redox Biology*, 2, 702–714.
- Kaneshige, T., Machida, N., Itoh, H. & Yamane, Y. (2006). The Anatomical Basis of Complete Atrioventricular Block in Cats with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of Comparative Pathology*, 135, 25–31.
- Kass, D.A., Wolff, M.R., Ting, C.T., Liu, C.P., Chang, M.S., Lawrence, W. & Maughan, W.L. (1993). Diastolic compliance of hypertrophied ventricle is not acutely altered by pharmacologic agents influencing active processes. *Annals of Internal Medicine*, 119, 466–473.
- Keren, A., Syrris, P. & McKenna, W.J. (2008). Hypertrophic cardiomyopathy: the genetic determinants of clinical disease expression. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 5, 158-168.
- Khoo, C.W., Krishnamoorthy, S., Lim, H.S. & Lip, G.Y.H. (2011). Assessment of left atrial volume: a focus on echocardiographic methods and clinical implications. *Clinical Research in Cardiology*, 100(2), 97–105.
- Khor, K.H., Campbell, F.E., Owen, H., Shiels, I.A. & Mills, P.C. (2014). Myocardial collagen deposition and inflammatory cell infiltration in cats with pre-clinical hypertrophic cardiomyopathy. *The Veterinary Journal*, 203(2), 161-168.
- Kittleson, M.D., Pion, P.D., DeLellis, L.A., Mekhamer, Y., Dybdal, N., & Lothrop, C.D. (1992). Increased serum growth hormone concentration in feline hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 6, 320–324.
- Kittleson, M.D. (1998). Hypertrophic Cardiomyopathy. In M.D. Kittleson & R.D. Kienle (Eds.), *Small Animal Cardiovascular Medicine* (pp. 347–362). St. Louis, Missouri: Mosby, Inc.
- Kittleson, M.D., Meurs, K.M., Munro, M.J., Kittleson, J.A., Liu, S.K., Pion, P.D. & Towbin, J.A. (1999). Familial hypertrophic cardiomyopathy in Maine coon cats: an animal model of human disease. *Circulation*, 99, 3172–3180.
- Klues, H.G., Schiffrers, A. & Maron, B.J. (1995). Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 26(7), 1699–1708.
- Koffas, H., Dukes-McEwan, J., Corcoran, B.M., Moran, C.M., French, A., Sboros, V., Anderson, T., Smith, T., Simpson, K. & McDicken, W.N. (2003). Peak mean myocardial velocities and velocity gradients measured by color M-Mode tissue Doppler imaging in healthy cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 510-524.
- Koffas, H., Dukes-McEwan, J., Corcoran, B.M., Moran, C.M., French, A., Sboros, V., Simpson, K. & McDicken, W.N. (2006). Pulsed Tissue Doppler imaging in normal cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 65-77.
- Koffas, H., Dukes-McEwan, J., Corcoran, B.M., Moran, C.M., French, A., Sboros, V., Simpson, K., Anderson, T. & McDicken, W.N. (2008). Colour M-mode tissue Doppler imaging in healthy cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Small Animal Practice*, 49, 330-338.

- Kofflard, M.J., Michels, M., Krams, R., Kliffen, M., Geleijnse, M.L., Cate, F.J.T, & Serruys, P.W. (2007). Coronary flow reserve in hypertrophic cardiomyopathy: relation with microvascular dysfunction and pathophysiological characteristics. *Netherlands Heart Journal*, 15(6), 209-215.
- Kooistra, H.S. (2010). Growth hormone disorders: acromegaly and pituitary dwarfism. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Volume 2. (7th ed). (pp. 1711-1716). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Krasnow N. (1997). Subaortic septal bulge simulates hypertrophic cardiomyopathy by angulation of the septum with age, independent of focal hypertrophy. An echocardiographic study. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 10, 545–555.
- Kwon, D.H., Smedira, N.G., Popovic, Z.B., Lytle, B.W., Setser, R.M., Thamilarasan, M., Schoenhagen, P., Flamm, S.D., Lever, H.M. & Desai, M.Y. (2009). Steep left ventricle to aortic root angle and hypertrophic obstructive cardiomyopathy: study of a novel association using three-dimensional multimodality imaging. *Heart*, 95, 1784–1791.
- Langhorn, R., Tarnow, I., Willesen, J.L., Kjølgaard-Hansen, M., Skovgaard, I.M. & Koch, J. (2014). Cardiac troponin I and T as prognostic markers in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(5), 1485-1491.
- Laste, N.J. & Harpster, N.K. (1995). A retrospective study of 100 cases of feline distal aortic thromboembolism: 1977-1993. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 31 (6), 492-500.
- Lefbom, B.K., Rosenthal, S.L., Tyrell, W.D.J., Saunders, T.G., Fergurson, M.J., Rush, J.E. & Lesser, M.B. (2001). Severe hypertrophic cardiomyopathy in 10 young ragdoll cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15, 308.
- Linney, C.J., Dukes-McEwan, J., Stephenson, H.M., López-Alvarez, J.L. & Fonfara, S. (2014). Left atrial size, atrial function and left ventricular diastolic function in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Small Animal Practice*, 55, 198-206.
- Litster, A.L. & Buchanan, J.W. (2000). Vertebral scale system to measure heart size in radiographs of cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 216(2), 210-216.
- Liu, S.K., Roberts, W.C. & Maron, B.J. (1993). Comparison of morphologic findings in spontaneously occurring hypertrophic cardiomyopathy in humans, cats and dogs. *American Journal of Cardiology*, 72, 944.
- Longeri, M., Ferrari, P., Knafelz, P., Mezzelani, A., Marabotti, A., Milanese, L., Pertica, G., Polli, M., Brambilla, P.G., Kittleson, M., Lyons, L.A. & Porciello, F. (2013). Myosin-binding protein C DNA variants in domestic cats (a31p, a74t, r820w) and their association with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27, 275-285.
- Lyons, L.A. (2010). Feline genetics: clinical applications and genetic testing. *Topics in Companion Animal Medicine*, 25(4), 203–212.
- MacDonald, K.A., Kittleson, M.D., Reed, T., Larson, R., Kass, P. & Wisner, E.R. (2005). Quantification of left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging compared with echocardiography in domestic cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 46(3), 192–199.

- MacDonald, K.A., Kittleson, M.D., Larson, R.F., Kass, P., Klose, T. & Wisner, E. R. (2006). The effect of ramipril on left ventricular mass, myocardial fibrosis, diastolic function, and plasma neurohormones in Maine Coon cats with familial hypertrophic cardiomyopathy without heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(5), 1093–1105.
- MacDonald, K.A., Kittleson, M.D., Kass, P.H. & Meurs, K.M. (2007). Tissue Doppler imaging in Maine Coon cats with a mutation of myosin binding protein C with or without hypertrophy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 232-237.
- MacDonald, K.A., Kittleson, M.D. & Kass, P.H. (2008). Effect of Spironolactone on Diastolic Function and Left Ventricular Mass in Maine Coon Cats with Familial Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 335-341.
- MacDonald, K.A. (2010). Myocardial disease: Feline. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Volume 2. (7th ed). (pp. 1328-1335). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Marian, A.J., Salek, I. & Lutucuta, S. (2001). Molecular genetics and pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy. *Minerva Medica*, 92, 435-451.
- Maron B.J. (1985). Asymmetry in hypertrophic cardiomyopathy: the septal to free wall thickness ratio revisited. *American Journal of Cardiology*, 55, 835 – 838.
- Maron, M.S., Olivotto, I., Betocchi, S., Casey, S.A, Lesser, J. R., Losi, M.A., Cecchi, F. & Maron, B.J. (2003). Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine*, 348(4), 295–303.
- Maron, B.J., Towbin, J.A., Thiene, G., Antzelevitch, C., Corrado, D., Arnett, D., Moss, A.J., Seidman, C.E., Young, J. B. (2006). Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary.
- Maron, M.S., Hauser, T.H., Dubrow, E., Horst, T.A., Kissinger, K.V., Udelson, J.E. & Manning, W.J. (2007). Right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology*, 100(8), 1293–1298.
- Marston, S.B. (2011). How Do Mutations in Contractile Proteins Cause the Primary Familial Cardiomyopathies? *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 4, 245–255.
- Mary, J., Chetboul, V., Sampedrano, C.C., Abitbol, M., Gouni, V., Trehieu-Sechi, E., Tissier, R., Queney, G., Pouchelon, J-L. & Thomas, A. (2010). Prevalence of the MYBPC3-A31P mutation in a large European feline population and association with hypertrophic cardiomyopathy in the Maine Coon breed. *Journal of Veterinary Cardiology*, 12, 155-161.
- Mattioli, A.V., Sansoni, S., Lucchi, G.R. & Mattioli, G. (2000). Serial evaluation of left atrial dimension after cardioversion for atrial fibrillation and relation to atrial function. *The American Journal of Cardiology*, 85, 832-836.
- McGrath, M.F., de Bold, M.L. & de Bold, A.J. (2005). The endocrine function of the heart. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 16, 469-477.
- Meurs, K.M., Kittleson, M.D., Towbin, J. & Ware, W.A. (1997). Familial systolic anterior motion of the mitral valve and/or hypertrophic cardiomyopathy is apparently inherited as an

autosomal dominant trait in a family of American shorthair cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11, 138.

- Meurs, K.M., Sanchez, X., David, R.M., Bowles, N.E., Towbin, J.A., Reiser, P.J., Kittleson, J.A., Munro, M.J., Dryburgh, K., MacDonald, K.A. & Kittleson, M.D. (2005). A cardiac myosin binding protein C mutation in the Maine Coon cat with familial hypertrophic cardiomyopathy, *14*(23), 3587-3593.
- Meurs, K.M., Norgard, M.M., Ederer, M.M., Hendrix, K.P. & Kittleson, M.D. (2007). A substitution mutation in the myosin binding protein C gene in ragdoll hypertrophic cardiomyopathy. *Genomics*, 90, 261–264.
- Meurs, K.M., Norgard, M.M., Kuan, M., Haggstrom, J. & Kittleson, M. (2009). Analysis of 8 sarcomeric candidate genes for hypertrophic cardiomyopathy mutations in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 840–843.
- Moolman-Smook, J., Flashman, E., De Lange, W., Li, Z., Corfield, V., Redwood, C. & Watkins, H. (2002). Identification of novel interactions between domains of Myosin binding protein-C that are modulated by hypertrophic cardiomyopathy missense mutations. *Circulation Research*, 91(8), 704-11.
- Mooney, C.T. (2010). Hyperthyroidism. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Volume 2. (7th ed). (pp. 1761-1779). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Moore, K.E., Morris, N., Dhupa, N., Murtaugh, R.J. & Rush, J.E. (2000). Retrospective study of streptokinase administration in 46 cats with arterial thromboembolism. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 10, 245-257.
- Morimoto, S. (2008). Sarcomeric proteins and inherited cardiomyopathies. *Cardiovascular Research*, 77, 659–666.
- Muhlbauer, M.C. & Kneller, S.K. (2013). Thorax. In M.C. Muhlbauer & S.K. Kneller (Eds.), *Radiography of the Dog and Cat: Guide to Making and Interpreting Radiographs* (pp.275-376). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Nagueh, S.F., Bachinski, L.L., Meyer, D., Hill, R., Zoghbi, W.A., James, W., Quiñones, M.A., Roberts, R. & Marian, A.J. (2001). Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation*, 104, 128–131.
- Nishikimi, T., Maeda, N. & Matsuoka, H. (2006). The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovascular Research*, 69, 318–328.
- Oakley, C.E., Hambly, B.D., Curmi, P.M.G., & Brown, L.J. (2004). Myosin binding protein C: structural abnormalities in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Cell Research*, 14(2), 95–110.
- Ogino, K., Ogura, K., Kinugawa, T., Osaki, S., Kato, M., Furuse, Y., Kinugasa, Y., Tomikura, Y., Igawa, O., Hisatome, I., Shigemasa, C. (2004) Neurohumoral profiles in patients with hypertrophic cardiomyopathy: differences to hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation Journal*, 68, 444–450.
- Olivotto, I., Maron, B.J., Appelbaum, E., Harrigan, C.J., Salton, C., Gibson, C. M., Udelson, J.E., O'Donnell, C., Lesser, J.R., Manning, W.J. & Maron, M. S. (2010). Spectrum and clinical significance of systolic function and myocardial fibrosis assessed by

cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*, 106, 261–267.

- Olivotto, I., Cecchi, F., Poggesi, C. & Yacoub, M.H. (2012). Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy an individualized approach to clinical staging. *Circulation: Heart Failure*, 5, 535–546.
- Ouzounian, M., Lee, D.S. & Liu, P.P. (2008). Diastolic heart failure: mechanisms and controversies. *Nature Clinical Practice*, 5(7), 375–386.
- Oyama, M., Gidlewski, J. & Sisson, D. (2003). Effect of ACE-inhibition on dynamic left ventricular obstruction in cats with hypertrophic obstructive cardiomyopathy [abstract]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 400.
- Oyama, M. (2011). Cardiac blood tests in cats. *Today's Veterinary Practice*, 1(2), 15-19.
- Paige, C.E., Abbott, J.A., Elvinger, F. & Pyle, L. (2009). Prevalence of cardiomyopathy in apparently healthy cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 234(11), 1398-1403.
- Patel, R., Lim, D-S., Reddy, D., Nagueh, S.F., Lutucuta, S., Sole, M.J., Zoghbi, W.A., Quiñones, M.A., Roberts, R. & Marian, A.J. (2000). Variants of trophic factors and expression of cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 32, 2369–2377.
- Payne, J.R., Fuentes, V.L., Boswood, A., Connolly, D., Koffas, H. & Brodbelt, D. (2010). Population characteristics and survival in 127 referred cats with hypertrophic cardiomyopathy (1997 to 2005). *Journal of Small Animal Practice*, 51, 540-547.
- Payne, J.R., Borgeat, K., Connolly, D.J., Boswood, A., Dennis, S., Wagner, T., Menaut, P., Maerz, I., Evans, D., Simons, V.E., Brodbelt, D.C. & Fuentes, V.L. (2013). Prognostic indicators in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27, 1427–1436.
- Peterson, E.N., Moïse, N.S., Brown, C.A., Erb, H.N., & Slater, M.R. (1993). Heterogeneity of hypertrophy in feline hypertrophic heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7(3), 183-189.
- Prošek, R. & Ettinger, S.J. (2010). Biomarkers of cardiovascular diseases. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Volume 2. (7th ed). (pp. 1187-1196). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Ramsey, C.C., Riepe, R.D., Macintire, D.K. & Burney, D.P. (1996). Streptokinase: a practical thrombus buster? In Veterinary Emergency & Critical Care Society (Ed.), *Proceedings of the International Veterinary Emergency Critical Care Society, San Antonio, Texas, 15th-18th September 1996*, pp. 225-228.
- Reimer, S.B., Kittleson, M.D. & Kyles, A.E. (2006). Use of Rheolytic Thrombectomy in the Treatment of Feline Distal Aortic Thromboembolism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 290-296.
- Reynolds, C.A., Oyama, M.A., Rush, J.E., Rozanski, E.A., Singletary, G.E., Brown, D.C., Cunningham, S.M., Fox, P.R., Bond, B., Adin, D.B., Williams, R.M., MacDonald, K.A., Malakoff, R., Sleeper, M.M., Schober, K.E., Petrie, J.P. & Hogan, D.F. (2010). Perceptions of quality of life and priorities of owners of cats with heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 1421–1426.

- Richardson, P., McKenna, W., Bristow, M., Maisch, B., Mautner, B., O'Connell, J., Olsen, E., Thiene, G., Goodwin, J. (1996). Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*, 93, 841–842.
- Rishniw, M. & Thomas, W.P. (2002). Dynamic right ventricular outflow obstruction: a new cause of systolic murmurs in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16, 547–552.
- Rishniw, M. & Pion, P.D. (2011). Is treatment of feline hypertrophic cardiomyopathy based in science or faith? A survey of cardiologists and a literature search. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13, 487–497.
- Rush, J.E., Freeman, L.M., Brown, D.J., Smith, F.J. (1998). The use of enalapril in the treatment of feline hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 34, 38–41.
- Rush, J.E., Freeman, L.M., Fenollosa, N.K., Brown, D.J. (2002). Population and survival characteristics of cats with hypertrophic cardiomyopathy: 260 cases (1990–1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220, 202–207.
- Russo, C., Hahn, R.T., Jin, Z., Homma, S., Sacco, R.L. & Tullio, M.R.D. (2010). Comparison of echocardiographic single-plane versus biplane method in the assessment of left atrial volume and validation by real time three-dimensional echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 23(9), 954–960.
- Sampedrano, C.C., Chetboul, V., Mary, J., Tissier, R., Abitbol, M., Serres, F., Gouni, V., Thomas, A. & Pouchelon, J.L. (2009). Prospective echocardiographic and tissue Doppler imaging screening of a population of Maine Coon cats tested for the A31P mutation in the Myosin-Binding Protein C gene: a specific analysis of the heterozygous status. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 91-99.
- Sato, Y., Taniguchi, R., Nagai, K., Makiyama, T., Okada, H., Yamada, T., Matsumori, A. & Takatsu, Y. (2003). Measurements of cardiac troponin T in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*, 89, 659-660.
- Schober, K.E., Fuentes, V.L. & Bonagura, J.D. (2002). Comparison between invasive hemodynamic measurements and noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by use of Doppler echocardiography in healthy anesthetized cats. *American Journal of Veterinary Research*, 64(1), 93-103.
- Schober, K.E. & Maerz, I. (2005). Doppler echocardiographic assessment of left atrial appendage flow velocities in normal cats. *Journal of Veterinary Cardiology*, 5, 15-125.
- Schober, K.E. & Maerz, I. (2006). Assessment of left atrial appendage flow velocity and its relation to spontaneous echocardiographic contrast in 89 cats with myocardial disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 120–130.
- Schober, K.E., Maerz, I., Ludewig, E. & Stern, J.A. (2007). Diagnostic accuracy of electrocardiography and thoracic radiography in the assessment of left atrial size in cats: comparison with transthoracic 2-dimensional echocardiography. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 709-718.
- Schober, K.E., Bonagura, J.D., Scansen, B.A., Stern, J.A. & Ponzio, N.M. (2008). Estimation of left ventricular filling pressure by use of Doppler echocardiography in healthy anesthetized dogs subjected to acute volume loading. *American Journal of Veterinary Research*, 69, 1034-1049.

- Schober, K. & Todd, A. (2010). Echocardiographic assessment of left ventricular geometry and the mitral valve apparatus in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology*, 12, 1–16.
- Schober, K.E., Zientek, J., Li, X., Fuentes, V.L. & Bonagura, J.D. (2013). Effect of treatment with atenolol on 5-year survival in cats with preclinical (asymptomatic) hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology*, 15(2), 93–104.
- Schober, K.E., Wetli, E. & Drost, W.T. (2014). Radiographic and echocardiographic assessment of left atrial size in 100 cats with acute left-sided congestive heart failure. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 55(4), 359–367.
- Schoeman, J.P. (1999). Feline distal aortic thromboembolism: a review of 44 cases (1990–1998) [abstract]. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1, 221–231.
- Sherrid, M.V. (2006). Pathophysiology and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 49(2), 123–151.
- Sisson, D.D. (2004). Neuroendocrine evaluation of cardiac disease. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 34, 1105–1126.
- Smith, S.A., Tobias, A.H., Jacob, K.A., Fine, D.M. & Grumbles, P.L. (2003). Arterial Thromboembolism in Cats: Acute Crisis in 127 Cases (1992–2001) and Long-Term Management with Low-Dose Aspirin in 24 Cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 73–83.
- Smith, S. & Dukes-McEwan, J. (2012). Clinical signs and left atrial size in cats with cardiovascular disease in general practice. *Journal of Small Animal Practice*, 53(1), 27–33.
- Soler, R., Rodríguez, E., Remuiñán, C., Bello, M.J., Díaz, A. (2003). Magnetic resonance imaging of primary cardiomyopathies. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 27(5), 724–734.
- Sotgia, B., Sciagrà, R., Olivotto, I., Casolo, G., Rega, L., Betti, I. & Pupi, A. (2008). Microvascular dysfunction and delayed contrast enhancement in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *The Journal of Nuclear Medicine*, 49(7), 1090–1097.
- Spirito, P., Seidman, C.E., McKenna, W.J. & Maron, B.J. (1997). The management of hypertrophic cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine*, 336(11), 775–785.
- Stokol, T., Brooks, M., Rush, J.E., Rishniw, M., Erb, H., Rozanski, E., Kraus, M.S. & Gelzer, A.L. (2008). Hypercoagulability in Cats with Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 546–552.
- Taillefer, M. & Fruscia, R.D. (2006). Benazepril and subclinical feline hypertrophic cardiomyopathy: a prospective, blinded, controlled study. *The Canadian Veterinary Journal*, 47, 437–445.
- Thrall, D.E. (2013a). The canine and feline lung. In D.E. Thrall (Ed.), *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. (6th edition). (pp.608–631). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Thrall, D.E. (2013b). The pleural space. In D.E. Thrall (Ed.), *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. (6th edition). (pp.571–584). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.

- Trehiou-Sechi, E., Tissier, R., Gouni, V., Misbach, C., Petit, A.M.P., Balouka, D., Sampedrano, C.C., Castaignet, M., Pouchelon, J.L. & Chetboul, V. (2012). Comparative Echocardiographic and Clinical Features of Hypertrophic Cardiomyopathy in 5 Breeds of Cats: A Retrospective Analysis of 344 Cases (2001-2011). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(3), 532–541.
- Wagner, T., Fuentes, V.L., Payne, J.R., McDermott, N. & Brodbelt, D. (2010). Comparison of auscultatory and echocardiographic findings in healthy adult cats. *Journal of Veterinary Cardiology*, 12, 171–182.
- Ware, W. (2011). Myocardial diseases of the cat. In W. A. Ware (Ed.), *Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine*. (2nd ed.). (pp. 300-319). London: Manson Publishing Ltd.
- Ware, W. (2014a). Management of heart failure. In C.G. Couto & R.W. Nelson (Eds.), *Small Animal Internal Medicine*. (5th ed.). (pp. 53-73). St. Louis, Missouri: Mosby, Elsevier.
- Ware, W. (2014b). Myocardial diseases of the cat. In C.G. Couto & R.W. Nelson (Eds.), *Small Animal Internal Medicine*. (5th ed.). (pp. 145-158). St. Louis, Missouri: Mosby, Elsevier.
- Welch, K.M., Rozanski, E.A., Freeman, L.M. & Rush, J.E. (2010). Prospective evaluation of tissue plasminogen activator in 11 cats with arterial thromboembolism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12(2), 122–128.
- Wells, S.M. & Sleeper, M. (2008). Cardiac troponins. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 18(3), 235–245.
- Wess, G., Sarkar, R. & Hartmann, K. (2010). Assessment of left ventricular systolic function by strain imaging echocardiography in various stages of feline hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 1375–1382.
- Wess, G., Daisenberger, P., Mahling, M., Hirschberger, J. & Hartmann, K. (2011). Utility of measuring plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in detecting hypertrophic cardiomyopathy and differentiating grades of severity in cats. *Veterinary Clinical Pathology*, 2, 237–244.
- Witt, C.C., Gerull, B., Davies, M.J., Centner, T., Linke, W.A. & Thierfelder, L. (2001). Hypercontractile properties of cardiac muscle fibers in a knock-in mouse model of cardiac myosin-binding protein-C. *The Journal of Biological Chemistry*, 276, 5353–5359.
- Yang, V.K., Freeman, L.M., & Rush, J.E. (2008). Comparisons of morphometric measurements and serum insulin-like growth factor concentration in healthy cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. *American Journal of Veterinary Research*, 69(8), 1061-1066.

Anexo I - Breve descrição das atividades desenvolvidas durante o estágio

1. Hospital Veterinário do Atlântico

O estágio curricular de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária decorreu no Hospital Veterinário do Atlântico, situado em Mafra, entre 5 de Janeiro de 2015 e 31 de Agosto de 2015. O estágio estendeu-se ao longo de aproximada de 7 meses, com uma carga horária diária de cerca de 9 horas. O Hospital Veterinário do Atlântico encontra-se subdividido nas áreas de Cirurgia, Consultas Externas, Imagiologia e Internamento.

As consultas encontram-se repartidas em consultas de especialidade, de medicina preventiva e, ainda, de tratamento e reavaliação. Deste modo, foi possível assistir a consultas de clínica geral e de especialidade, nas áreas de cardiologia, dermatologia, medicina interna, reprodução e obstetrícia, ortopedia, odontologia, oncologia e medicinas alternativas.

Neste serviço, a aluna estagiária teve a oportunidade de colaborar com o médico veterinário na realização da anamnese, exame clínico do animal, exames complementares e, ainda, na discussão de planos de diagnóstico e terapêuticos.

No serviço de imagiologia, foi possível a observação da realização de diversos métodos de exame imagiológico, nomeadamente, ecocardiografia, ecografia abdominal e radiografia digital. Neste serviço o aluno teve a oportunidade de participar no posicionamento e preparação dos pacientes e na interpretação das imagens radiográficas e ecográficas.

No internamento foram atribuídas à aluna como funções a monitorização de parâmetros clínicos, prestar cuidados de higiene e alimentação aos pacientes, cumprir as medicações prescritas para cada animal e auxiliar a realização de procedimentos previstos.

No serviço de Cirurgia foi desempenhado o papel de circulante, anestesista ou ajudante de cirurgião, tendo ainda a oportunidade de realização de pequenos procedimentos cirúrgicos, como castração de felídeos e realização de suturas. Foi, ainda, prestada a assistência na preparação pré-cirúrgica com a realização dos procedimentos de tricotomia, limpeza e desinfeção e no supervisionamento pós-cirúrgico dos pacientes. Durante o período de estágio, foi possível observar diversas intervenções cirúrgicas de cirurgia de tecidos moles e, também, ortopédica.

O estágio curricular permitiu o aprofundamento de conhecimentos na área de cardiologia, sob a orientação do Dr. Rui Máximo. Deste modo, foi possível o acompanhamento de consultas de especialidade, desde a avaliação inicial do paciente e realização de exames complementares de diagnóstico como a ecocardiografia, o eletrocardiograma e radiografia até à elaboração de um plano terapêutico adequado.

2. Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort

Entre 22 de Setembro de 2014 e 19 de Dezembro de 2014 foi realizado um estágio extracurricular, ao abrigo do programa Erasmus, no Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort, associado à École nationale vétérinaire d'Alfort.

Durante o período de estágio, a aluna foi integrada num grupo de estudantes, tendo efetuado rotações semanais pelos diferentes serviços incluídos no hospital.

Nos serviços de consultas de medicina geral e preventiva, cardiologia, neurologia, oftalmologia, dermatologia, reprodução, cirurgia e urgências a aluna foi responsável pela realização de pré-consultas. As pré-consultas incluíam a recolha de história clínica e realização de exames físicos completos com posterior apresentação e discussão do caso clínico com médicos assistentes, residentes ou professores. Adicionalmente, a aluna foi responsável pelo acompanhamento da realização de todos os exames complementares de diagnóstico previstos e pela redação do relatório da consulta assistida.

Nas unidades de internamento e cuidados intensivos, o aluno era responsável pela monitorização, fornecimento de cuidados básicos, preparação e administração de medicação e acompanhamento dos pacientes na realização de todos os exames complementares de seguimento. Neste serviço o aluno era ainda responsável pela apresentação e discussão de casos clínicos e pela redação de relatórios de hospitalização.

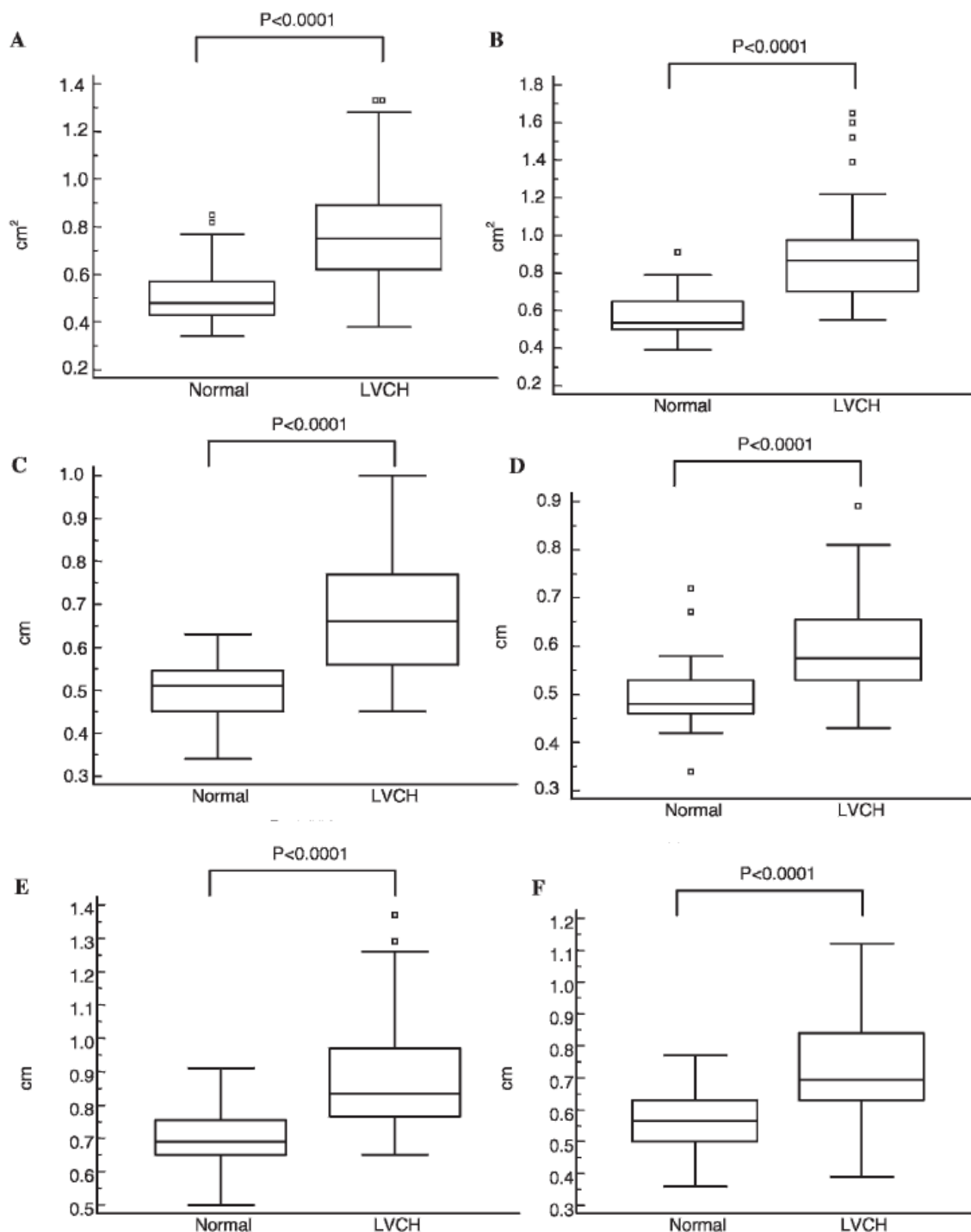
Na área de cirurgia, o aluno está encarregue da avaliação e preparação pré-cirúrgica do paciente. No Bloco operatório o aluno desempenha as funções de ajudante de cirurgião ou circulante, tendo ainda a oportunidade de realizar procedimentos cirúrgicos como a esterilização de felídeos.

No serviço de anestesia o aluno é responsável pelo planeamento e preparação da medicação pré-anestésica, pela avaliação pré-anestésica do paciente, pela indução e monitorização anestésica e pelo acompanhamento pós-cirúrgico do paciente.

Excetuando a área de Urgências e Cuidados Intensivos, que compreendiam turnos de 12 horas diários ou noturnos, os serviços de consultas, hospitalização e cirurgia decorreram entre as 8 e as 18 horas.

Anexo II - Distribuição das medições dos músculos papilares pelos três métodos.

Gráfico 5 (A, B, C, D, E e F). Distribuição dos valores de área dos músculos papilares obtidos pelo método de subtração de área (A), de traçado direto da área (B) e de diâmetro papilar (C,D,E,F) em gatos normais e com hipertrofia concêntrica do VE (LVCH) (adaptado de Adin & Diley-Poston, 2007).



Legenda: (A)- Método de subtração de área (A). (B) Método de traçado direto da área. (C)- Método de diâmetro papilar – diâmetro horizontal do músculo papilar anterior. (D)- Método de diâmetro papilar – a diâmetro horizontal do músculo papilar posterior. (E)- Método de diâmetro papilar – diâmetro vertical do músculo papilar anterior. (F)- Método de diâmetro papilar – a diâmetro vertical do músculo papilar posterior. Normal- gatos sem afeição. LVCH- Gatos com hipertrofia concêntrica do VE.

Anexo III – Classificação da Insuficiência Cardíaca segundo o painel de especialistas do American College of Veterinary Internal Medicine (adaptado de Atkins et al., 2009).

A. Pacientes com elevado risco de desenvolver doença cardíaca mas que não apresentam alterações cardíacas estruturais identificáveis.

B. Pacientes com doença cardíaca estrutural mas que nunca desenvolveram sinais clínicos associados a insuficiência cardíaca.

B1. Pacientes assintomáticos que não apresentam evidência radiográfica ou ecocardiográfica de remodelação cardíaca em resposta a doença degenerativa crônica da válvula mitral.

B2. Pacientes assintomáticos que apresentam regurgitação valvular hemodinamicamente significativa evidenciada por achados radiográficos ou ecocardiográficos de dilatação cardíaca esquerda.

C. Pacientes com sinais clínicos atuais ou anteriores de insuficiência cardíaca associados a doença cardíaca estrutural. ¹

D. Pacientes com doença cardíaca terminal com sinais clínicos de insuficiência cardíaca associados a doença cardíaca estrutural que são refratários à terapia convencional. ¹

¹ Os pacientes agrupados nestas classes podem ainda ser divididos entre:

- a.** pacientes que necessitam de tratamento hospitalar agudo;
- c.** pacientes que podem ser tratados em casa.