

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS CENTRO DE
CIÊNCIAS DA VIDA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

JOÃO PEDRO MAIO SILVEIRA

CARDIOMIOPATIA DILATADA EM CÃES

CAMPINAS 2023

JOÃO PEDRO MAIO SILVEIRA

CARDIOMIOPATIA DILATADA EM CÃES

Trabalho de conclusão de curso,
apresentado como exigência para
obtenção do título de Bacharel em
Medicina Veterinária na Pontifícia
Universidade Católica de Campinas.

Orientadora: Prof. Dra. Lívia
Aparecida D'Avila Bitencourt
Pascoal Biazzo

Silveira, João Pedro Maio

S587c

Cardiomiopatia Dilatada em Cães / João Pedro Maio
Silveira. - Campinas: PUC-Campinas, 2023.

42 f.

Orientador: Lívia Aparecida D'Avila Bitencourt Pascoal
Biazzo.

TCC (Bacharelado em Medicina Veterinária) - Faculdade
de Medicina Veterinária, Escola de Ciências da Vida, Pontifícia
Universidade Católica de Campinas, Campinas, 2023.

Inclui bibliografia.

1. Cardiomiopatia dilatada. 2. Doença cardíaca. 3.
Genético. I. D'Avila Bitencourt Pascoal Biazzo, Lívia Aparecida.
II. Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Escola de
Ciências da Vida. Faculdade de Medicina Veterinária. III. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

JOÃO PEDRO MAIO SILVEIRA

CARDIOMIOPATIA DILATADA EM CÃES

Trabalho de Conclusão de Curso como requisito para obtenção do grau de Bacharel no Curso de Graduação em Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária, Pontifícia Universidade Católica de Campinas – PUC-Campinas, pela banca examinadora:

Professor(a)-Orientador(a):
Profa. Dra. Livia Aparecida D’
Avila Bitencourt Pascoal

Membro:

Profa. Dra. Livia Bitencourt Pascoal Biazzo
Faculdade de Medicina Veterinária – PUC-Campinas

Membro:

Prof.
Faculdade de Medicina Veterinária - PUC-Campinas

Membro:

Prof.
Faculdade de Medicina Veterinária - PUC-Campinas

Campinas
2023

RESUMO

A Cardiomiopatia Dilatada (CMD) em cães é a segunda doença cardíaca mais comum em cães, sendo retratada por uma dilatação das câmaras cardíacas, diminuição da contratilidade do miocárdio e, conseqüentemente, uma disfunção sistólica e diastólica. A doença acomete principalmente idosos e cães de grande a gigante porte, tem caráter idiopático e etiologia considerada hereditária por muitos autores, embora fatores como deficiências nutricionais, deficiências endócrinas, infecções ou inflamações cardíacas, entre outros fatores descritos neste trabalho, são mencionadas como possíveis responsáveis pelo progresso da doença. É dividida em três estágios de desenvolvimento, onde os sinais clínicos aparecem apenas no terceiro e são ausentes nos dois primeiros estágios. Tosse seca, cansaço fácil, intolerância ao exercício, polidipsia, dispnéia e indícios de insuficiência cardíaca congestiva são os principais sinais clínicos da doença. O ecocardiograma é o exame padrão-ouro para diagnóstico da Cardiomiopatia Dilatada, embora o eletrocardiograma, Holter, raio-x e exames laboratoriais possam auxiliar. O tratamento é feito pelo uso de inodilatadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos e anti-arrítmicos para diminuir ou retirar os sinais clínicos do paciente, visto que não há cura para a CMD. Com a inexistência da cura e o comum diagnóstico tardio da doença, o prognóstico é ruim, sendo frequente o óbito do animal.

Palavras-chave: cardiomiopatia dilatada, doença cardíaca, genético, cães de grande porte, ecocardiograma, pimobendan

ABSTRACT

Dilated Cardiomyopathy (DCM) in dogs is the second most common heart disease in canines, characterized by dilation of the cardiac chambers, decreased myocardial contractility, and consequently, systolic and diastolic dysfunction. The disease mainly affects older dogs and large to giant breeds. It has an idiopathic nature and is considered hereditary by many authors, although factors such as nutritional deficiencies, endocrine deficiencies, infections or cardiac inflammations, among other factors described in this study, are mentioned as possible contributors to the progression of the disease. It is divided into three stages of development, where clinical signs only appear in the third stage and are absent in the first two stages. Dry cough, easy fatigue, exercise intolerance, polydipsia, dyspnea, and signs of congestive heart failure are the main clinical signs of the disease. Echocardiography is the gold standard examination for diagnosing Dilated Cardiomyopathy, although electrocardiography, Holter monitoring, X-rays, and laboratory tests can provide assistance. Treatment involves the use of inodilators, angiotensin-converting enzyme inhibitors, diuretics, and antiarrhythmic drugs to reduce or eliminate the clinical signs in the patient, as there is no cure for DCM. Due to the lack of a cure and the common late diagnosis of the disease, the prognosis is poor, and the death of the animal is frequent.

Keywords: Dilated cardiomyopathy, heart disease, genetic, large breed dogs, echocardiogram, pimobendan.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Comparação entre um coração normal e um com CMD.....	18
FIGURA 2: Radiografia demonstrando aumento da silhueta cardíaca	23
FIGURA 3: Ventrículo esquerdo dilatado e arredondado, com presença de adelgaçamento de parede	26

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Terapêutica para cães com CMD	19
TABELA 2: Terapêutica para cães com CMD	35

LISTA DE ABREVIÇÕES

% – Porcento

ADH – Hormônio Antidiurético

AMPc – Adenosina Monofosfato Cíclico

Ca – Cálcio

CMD – Cardiomiopatia Dilatada

cTnI – Troponina I

CVP – Complexos ventriculares prematuros

DC – Débito Cardíaco

ECA – Enzima Conversora de Angiotensina

ECG – Eletrocardiograma

FC - Frequência cardíaca

g – grama

ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva

ICCE – Insuficiência Cardíaca Congestiva Esquerda

ICCD – Insuficiência Cardíaca Congestiva Direita

IECA - Inibidores da enzima conversora de angiotensina

IV - Intravenoso

Kg – Quilograma

mg – miligrama

NT-proBNP – Porção N-terminal do Pró-Hormônio Peptídeo Natriurético Cerebral

PPE – Período de pré-ejeção

PROTECT – Pimobendan Randomized Ocult DCM Trial to Evaluate Clinical Symptons

SNS – Sistema Nervoso Simpático

SRAA – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

Strain - St

Strain rate – StR

TE – Tempo de ejeção

TPC – Tempo de preenchimento capilar

Sumário

1 INTRODUÇÃO	11
2 METODOLOGIA	13
3 REVISÃO DE LITERATURA	14
3.1 Etiologia	14
3.2 FISIOPATOLOGIA	16
3.2.1 Ativação da atividade simpática	16
3.2.2 Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)	17
3.2.3 Remodelamento Cardíaco	17
3.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	19
3.4 DIAGNÓSTICO	21
3.4.1 Anamnese e Exame Físico	21
3.4.2 Exames Laboratoriais	22
3.4.3 Radiografia	22
3.4.4 Eletrocardiograma (ECG)	23
3.4.5 Holter	24
3.4.6 Ecocardiograma (ECC)	25
3.5 TRATAMENTO	27
3.5.1 CONTROLE DE EDEMA E EFUSÕES	28
7.1.1) Diuréticos	28
7.1.2) Toracocentese e Paracentese	29
7.2) CONTROLE DA ATIVAÇÃO NEUROENDÓCRINA	29
7.2.1) Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)	29
7.3) CONTROLE DO DÉBITO CARDÍACO	30
7.3.1) Digoxina	30
7.3.2) Pimobendan	30
7.4) CONTROLE DE ARRITMIAS	31
7.4.1) Fibrilação Atrial (FA)	31
7.4.2) Arritmias Ventriculares	33
7.5) TRATAMENTO COMPLEMENTAR	33
7.5.1) Taurina e L-carnitina	33
3.6 PROGNÓSTICO	35
3.7 DISCUSSÃO	36
3.8 CONCLUSÃO	37
3.9 REFERÊNCIAS	38

1) INTRODUÇÃO

A Cardiomiopatia Dilatada (CMD) é uma síndrome clínica e a segunda doença cardíaca mais comum em cães. É responsável por causar uma hipertrofia excêntrica, associada a uma dilatação das câmaras cardíacas e redução da função sistólica, onde a parede ventricular se mostra reduzida quando comparada ao lúmen (WENDT, 2003; PEREIRA et. al., 2005).

A etiologia dessas modificações cardíacas vem sendo compreendidas ao longo dos anos e hoje se sabe que a principal causa de CMD é primária ou idiopática, onde cães de raça grande ou gigante têm maior chance de desenvolverem a doença quando comparado a raças menores. Apesar da predisposição genética, uma dieta não-convencional pode ser um outro fator relacionado à CMD, principalmente dietas sem grãos e ricas em leguminosas, como ervilhas e lentilhas, além da batata (FREID et. al., 2020; KAPLAN et. al., 2018).

Na fisiopatologia, a redução da função sistólica do coração gera um aumento do débito cardíaco e posteriormente uma ativação de mecanismos compensatórios neuroendócrinos e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com subsequente remodelamento cardíaco. Esses mecanismos compensatórios nem sempre são evidentes inicialmente e então a CMD pode ser dividida em 3 estágios: no estágio 1, o paciente não exibe sinais clínicos e nem alterações elétricas ou estruturais do coração; no estágio 2, o paciente apresenta alterações cardíacas, mas também é assintomático; e no estágio 3, o paciente é sintomático, além de ter alterações cardíacas (SOUSA, 2020).

O histórico e o exame físico detalhado são úteis para o diagnóstico da CMD e seus achados muitas vezes indicam a realização de exames complementares, como por exemplo mucosas hipocoradas, aumento do tempo de perfusão capilar, taquicardia etc. Relatos de síncope e intolerância ao exercício também são frequentemente relacionados à CMD, além de outros sinais ligados à insuficiência cardíaca congestiva (ICC) direita e/ou esquerda, como por exemplo os sopros sistólicos e crepitações ou sons pulmonares abafados (WENDT, 2003; McCAULEY, 2020; WESS, 2022).

É importante salientar que os animais que se encontram no estágio 2 não demonstram qualquer sinal clínico mesmo havendo alterações cardíacas, e por isso os exames complementares se mostram ainda mais importantes para garantir o diagnóstico nestes casos. O exame padrão ouro para o diagnóstico da CMD é a ecocardiografia, mas a radiografia torácica ou holter e exames laboratoriais podem auxiliar. Todas as formas diagnósticas serão abordadas neste texto (ABREU, 2019; SOUZA, 2020).

O tratamento para CMD em cães é, fundamentalmente, de suporte, com o objetivo de controlar os sintomas e a progressão da ICC, melhorar a qualidade de vida do animal e aumentar sua sobrevida. Dukes McEwan relatou que o tratamento envolve

quatro fatores: o controle de edemas e efusões, controle da ativação neuroendócrina, controle do débito cardíaco e controle de arritmias (TIDHOLM et. al., 2001)

Devido ao fato de a CMD ser a segunda doença miocárdica mais comum em cães, sua incidência é alta. Logo, é crucial que o diagnóstico seja realizado por meio de métodos adequados para cada caso, de forma eficiente e rápida. A rapidez do diagnóstico significa um melhor prognóstico do paciente, já que os sinais clínicos da doença serão diminuídos com maior eficiência. Vale salientar que o tratamento não prevê a cura da doença e sim sua estabilidade, já que em muitos casos seu quadro está avançado e dificilmente terá sobrevida maior (SOUZA, 2020).

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica atualizada sobre a CMD, enfatizando sua etiologia, fisiopatologia, sinais clínicos, métodos diagnósticos, tratamento e prognóstico.

2) METODOLOGIA

Para realização deste trabalho, foi realizada uma consulta nas bases de dados *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), PubMed e Google acadêmico, assim como em revistas, jornais e livros online da área da Medicina Veterinária.

A fundamentação técnica foi feita a partir da busca de textos na língua portuguesa e inglesa e os conteúdos consultados foram selecionados entre os anos 2000 e 2022. Este banco de dados foi baseado nas seguintes palavras chaves: cardiomiopatia dilatada, cães, caninos.

Como critérios de exclusão adotou-se estudos que não estavam nos idiomas citados e textos com pouco número de citações ou de baixa relevância.

3) REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ETIOLOGIA

A etiologia da Cardiomiopatia Dilatada foi estudada por diversos pesquisadores e hoje se sabe que ela pode ocorrer por causa primária ou idiopática, ou então de forma secundária ou adquirida. A principal causa primária é a hereditariedade/genética, onde principalmente cães de raça grande a gigante contêm predisposição para desenvolver a doença, enquanto de as causas secundárias, são diversas: alterações imunológicas, deficiências nutricionais, cardiomiopatia provocada por drogas e toxinas, induzida por taquicardia, doenças inflamatórias, doenças infecciosas ou então doenças metabólicas (TIDHOLM et al., 2001).

Dentre causas primárias, a hereditariedade é a causa mais expressiva, além da idade. As raças mais acometidas são raças grandes a gigantes como Dogue Alemão, Doberman Pinscher, São Bernardo, Deerhound Escocês, Wolfhound Irlandês, Boxer, Afghan Hound, Retriever do Labrador, Golden Retriever e Newfoundland, mas a CMD também já foi descrita em raças menores como Cocker Spaniel Inglês e Americano, Dálmata e Buldogue. Considerando que diversas raças possuem diferentes modos de transmissão hereditária, os padrões genéticos causadores da CMD são: autossômico recessivo, recessivo ligado ao cromossoma X e autossômico dominante, sendo o último o padrão mais comum. É importante salientar a complexidade da etiologia hereditária da CMD em cães, visto que muitas associações genéticas ainda não foram realmente identificadas (WENDT, 2003; CANHA, 2019).

Estudos comprovaram que além das causas primárias, fatores secundários também estão relacionados com o desenvolvimento da Cardiomiopatia Dilatada (CMD). Um desses fatores é a deficiência nutricional, principalmente de L-Carnitina e/ou Taurina. A L-Carnitina é um derivado de aminoácidos que não é empregado na síntese de proteínas e encontra-se presente no organismo na forma livre. Sua ação tem relação com a função do metabolismo energético mitocondrial: transporta ácidos graxos de cadeia longa através da mitocôndria, possibilita sua beta-oxidação e gera a principal fonte de energia do músculo cardíaco. Já a Taurina é um dos aminoácidos mais abundantes no corpo e regula os níveis de cálcio (Ca) do coração. Este íon é responsável pela contração e relaxamento do coração. A deficiência dessas substâncias podem causar a CMD e a suplementação gerou bons resultados na melhora da função miocárdica (TIDHOLM et al., 2001).

Ainda sobre a Taurina, foi feito um estudo recentemente sobre como sua ausência pode interferir no desenvolvimento da CMD, em cães da raça Golden Retriever. Nesse estudo de Kaplan et al., 2018, a grande maioria dos cães diagnosticados com deficiência de Taurina e CMD vinham sendo alimentados com dietas sem grãos, ricas em

leguminosas ou uma combinação desses fatores, além do uso de fontes de proteína pouco comum como a carne de javali, coelho ou veado. Após o diagnóstico, todos os animais foram submetidos à suplementação de Taurina e mudança de dieta. Todos eles tiveram melhoras em seus parâmetros ecocardiográficos e normalização da concentração de Taurina. Além disso, a grande maioria dos animais do estudo que tinham ICC tiveram resolução da congestão. Em um outro estudo de Adin et al., 2019, cães que tinham dietas sem cereais apresentaram alterações ecocardiográficas mais evidentes do que os cães que continham cereais em sua dieta. É importante ressaltar que mesmo com esses estudos, ainda não é possível estabelecer uma relação causa-efeito direta, mas deve ser considerada uma potencial causa subjacente ou contribuinte em cães (KAPLAN et. al., 2018; ADIN, 2019).

Os distúrbios metabólicos são outros fatores relacionados com a CMD, como por exemplo o hipotireoidismo, Feocromocitoma e diabetes mellitus. Acerca do hipotireoidismo, a triiodotironina (T3), que é o hormônio tireoidiano biologicamente ativo, é responsável por regular genes que codificam proteínas essenciais para o desempenho miocárdico, tais como a Na⁺K⁺ATPase e a Ca-ATPase. Além disso, ela também é capaz de aumentar o número de receptores β-adrenérgicos no coração, ampliando, assim, a resposta e a afinidade das catecolaminas (TIDHOLM et. al., 2001).

A diabetes *mellitus* tipo II também está relacionada ao desenvolvimento da doença. Foi verificado que a diminuição da captação miocárdica de glicose e alteração na sinalização de insulina miocárdica pode causar CMD. Em níveis avançados da doença, a diabetes mellitus pode vir acompanhada de níveis reduzidos de ATP miocárdico (NIKOLAIDIS, 2004).

A resposta inflamatória sistêmica desencadeada por agentes infecciosos, como vírus, bactérias e protozoários, tem sido relacionada à patogênese da miocardite e da CMD (Tidholm, Häggström, Borgarelli, et al., 2001; Tidholm & Jönsson, 2005). Isso é respaldado pela detecção de anticorpos anti estruturas bacterianas ou antígenos virais que podem desencadear reações citotóxicas no miocárdio, como por exemplo anticorpos contra as mitocôndrias e contra os receptores beta-adrenérgicos cardíacos, além de um aumento excessivo na quantidade de células T auxiliaadoras que poderiam lesar o músculo cardíaco (Tidholm, Häggström, Borgarelli, et al., 2001). Além disso, há evidências de que certos vírus, como o parvovírus, o herpesvírus e o vírus da esgana (causador da cinomose), podem causar lesões no miocárdio (TIDHOLM et. al., 2001).

Com relação às cardiomiopatias tóxicas, as principais alterações observadas em casos crônicos são atrofia degenerativa miofibrilar, fibrose e edema intersticial e vacuolização citoplasmática (Hallman et al., 2019; Tidholm, Häggström, Borgarelli, et al., 2001). Os principais fármacos cardiotoxicos são a doxorrubicina, agentes

anti-neoplásicos, etanol, cobalto, chumbo, catecolaminas, histamina, metilxantinas e vitamina D (Tidholm, Häggström, Borgarelli, et al., 2001). A doxorubicina, por exemplo, é um agente quimioterápico que pode levar à insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e CMD por conta da dilatação das câmaras cardíacas, perda da força de contração e consequentemente insuficiência e congestão do miocárdio (TIDHOLM et al., 2001; SILVA & CAMACHO, 2005; TAKEMURA & FUJIWARA, 2007).

Por fim, a exaustão ventricular é a perspectiva através da qual a insuficiência cardíaca induzida pela taquicardia persistente é compreendida. Vários estudos demonstraram que a taquicardia supraventricular persistente, com uma frequência superior a 200 batimentos por minuto, gera dilatação das cavidades cardíacas e ICC. Também está associada ao alongamento das fibras musculares cardíacas, perda de cardiomiócitos, produção diminuída da Adenosina Monofosfato Cíclico (AMPc) e por consequência alteração das concentrações de cálcio, além da diminuição dos canais de cálcio e dos receptores β -adrenérgicos, alteração nas quantidades de noradrenalina ventricular e diminuição de mioglobina, que levam ao desenvolvimento da CMD pelo comprometimento da contratilidade cardíaca ((TIDHOLM et al., 2001; SOUZA, 2020).

3.2 FISIOPATOLOGIA

Segundo Tidholm et. al 2001, a CMD é caracterizada por aumento dos átrios e ventrículos e uma disfunção sistólica e diastólica, que se apresenta como uma insuficiência cardíaca congestiva (ICC). A fraqueza do músculo cardíaco gera diminuição do débito cardíaco (DC) e consequentemente a ativação de mecanismos compensatórios que tem como finalidade retomar o DC fisiológico. Esses mecanismos funcionam sob a influência de fatores neuroendócrinos, que incluem a ativação do sistema nervoso simpático, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e posterior remodelamento cardíaco. No entanto, as ações desses mecanismos que visam proporcionar uma adaptação benéfica da ICC, frequentemente geram efeitos negativos a longo prazo (TIDHOLM, 2001; MURTA, 2009).

3.2.1 Ativação da atividade simpática

Já se foi comprovado que os sinais clínicos de ICC, que acompanham a CMD, estão relacionados com níveis elevados de catecolaminas circulantes, principalmente a noradrenalina (MORAIS & SCHWARTZ, 2005). A explicação desse aumento de catecolaminas se dá pelo comprometimento do funcionamento ventricular esquerdo desencadear a ocorrência de hipotensão por baixo DC que, por sua vez, estimula os

barorreceptores e a ativação do sistema nervoso simpático (SNS) (MORAIS & SCHWARTZ, 2005).

O aumento da FC acontece por conta da ligação das catecolaminas em receptores β -1 adrenérgicos, que estimulam uma maior contratilidade do músculo cardíaco. Essas catecolaminas também são responsáveis pela diminuição da perfusão sanguínea na periferia e aumento do fluxo sanguíneo do coração, já que se ligam em receptores α -adrenérgicos e realizam vasoconstrição (TIDHOLM, 2001; MURTA, 2009; DUKES McEWAN 2000b).

3.2.2 Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)

Em conjunto com o SNS, o SRAA é ativado para manter a pressão sanguínea e a perfusão tecidual normais. Quando o débito cardíaco diminui, a perfusão renal também decresce, e os receptores beta-adrenérgicos no aparelho justaglomerular do néfron são estimulados, liberando a renina (DUKES McEWAN, 2000b. BAZAN, et al., 2019).

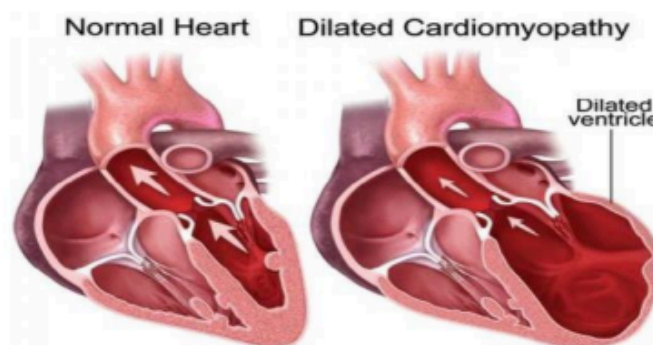
A renina converte o angiotensinogênio em angiotensina I, que é convertida em angiotensina II pela ECA. A angiotensina II age como um vasoconstritor potente, aumentando ainda mais a constrição vascular, junto da ativação do SNS que também realiza essa constrição. Além disso, a angiotensina II estimula a liberação de aldosterona pelas células da zona glomerulosa do córtex adrenal, que age no túbulo contorcido distal do néfron para reter sódio e água, aumentando ainda mais a pré-carga e causando edema. Ademais, a angiotensina II aumenta a sede e estimula a liberação de vasopressina ou ADH, resultando em mais retenção de líquido. A liberação crônica de angiotensina II e aldosterona pode lesionar o miocárdio, levando a fibrose e remodelamento dos cardiomiócitos (DUKES McEWAN, 2000b).

3.2.3 Remodelamento Cardíaco

Como já salientado, há diminuição da quantidade de sangue que é ejetado em 1 minuto pelo coração (DC) e então acontece a ativação do Sistema Nervoso Simpático e do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona que realizam, respectivamente, a diminuição do tônus vagal e liberação do ADH, resultando em aumento do volume sanguíneo intracardíaco e sobrecarregamento do ventrículo esquerdo. Logo, o coração não se mostrará capaz de contrair e esvaziar as câmaras cardíacas de forma adequada, acontecendo cada vez mais a diminuição da quantidade de sangue que é expulso.

O não esvaziamento fisiológico das câmaras sobrecarrega o ventrículo e gera remodelamento cardíaco, onde o ventrículo sofre uma hipertrofia excêntrica, ou seja, ocorre aumento da massa muscular e aumento da câmara cardíaca (MURTA, 2009; ROCHA & SHIOSI, 2020).

Figura 1. Comparação entre um coração normal e um com CMD



Fonte: Souza, 2020

A concomitância do aumento do líquido intracardíaco, da vasoconstrição e da dilatação da câmara ventricular esquerda, faz com que o miocárdio seja submetido a um estresse crônico ao final da diástole. Junto do aumento da FC, o estresse pode ainda ser associado a possíveis arritmias que comprometerão ainda mais a perfusão coronariana do miocárdio. Essa diminuição da perfusão vai levar o coração a hipóxia e conseqüentemente acidose, prejudicando ainda mais a função do músculo cardíaco, proporcionando um ciclo vicioso (DUKES McEWAN, 2000b).

Os mecanismos compensatórios gerados pela ativação do SNS e SRAA são efetivos durante um determinado período, mas após um tempo cronificam e deterioram a função cardíaca, causando ICC. A dilatação do coração acontece até seu limite, diminuindo a contratilidade cardíaca gradativamente, unida ainda com a retenção de sódio e água comandada pelo ADH, que aumenta ainda mais o volume intracardíaco. Com isso, há aumento da pressão em ventrículos e, conseqüentemente, em átrios e veias pulmonares, podendo causar edema pulmonar caso o ventrículo esquerdo seja afetado e/ou ascite, no caso do ventrículo direito ser afetado (ICCE e ICCD, respectivamente) (MURTA, 2009; ROCHA & SHIOSI, 2020).

3.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da CMD se dão pela cronicidade dos mecanismos compensatórios (McCAULEY, 2020). Foram descritos 3 estágios relacionados da doença, relacionados com alterações morfológicas e elétricas do coração, além da presença ou não de sinais clínicos (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; ROCHA & SHIOSI, 2020).

O estágio 1 é caracterizado pela ausência de sinais clínicos e de alterações tanto morfológicas quanto elétricas do coração. Já o estágio 2, é ainda assintomático como o estágio 1, mas alterações morfológicas e elétricas já podem ser diagnosticadas e por isso é também chamado de estágio “oculto” ou “pré-clínico”, podendo durar de meses a anos (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; OYAMA, 2008). O termo “oculto” tem relação com a visão do tutor, visto que ele não nota sintoma algum da doença embora haja alterações cardíacas (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). O terceiro estágio da CMD é a fase sintomática ou “evidente”. Nessa fase, há o desenvolvimento dos sinais clínicos (DUKES McEWAN et al., 2003; OYAMA, 2008; ABREU et. al., 2019). Os principais sinais clínicos estão relacionados com a insuficiência cardíaca congestiva esquerda (ICCE), mas sintomas de insuficiência cardíaca congestiva direita (ICCD) podem estar presentes (DUKES McEWAN, 2000a); ABREU et. al., 2019). Dukes McEwan et. al 2003, cita que a apresentação clínica da doença varia de caso a caso e raça do animal.

Tabela 1: Diferentes estágios da CMD e seus sinais clínicos

Estágios da CMD	Sinais Clínicos
Estágio I	Ausência de sinais clínicos e coração normal
Estágio II – Pré-clínico ou “oculto”	Ausência de sinais clínicos e coração anormal
Estágio III – Evidente	Presença de sinais clínicos de ICCE coração anormal

Fonte: Souza, 2020

Assim, os principais sinais clínicos observados são relacionados à ICCE, como a tosse seca, que é causada pela compressão brônquica pelo aumento do átrio esquerdo, falta de ar, dispneia, taquipneia e tosse. Sinais de ICCD também podem estar presentes,

como a distensão abdominal por ascite, hepatomegalia e veias jugulares distendidas, além de sinais gerais: depressão, intolerância ao exercício (que pode induzir síncope), inapetência, perda de peso e polidipsia (DUKES McEWAN, 2000; ABREU et. al., 2019). Em um estudo com Doberman Pinscher, a raça usada como base para estudo da CMD, o primeiro sintoma da CMD é a morte cardíaca súbita em até 40% dos casos, podendo acontecer em outras raças também, com frequência variável (McCAULEY, 2020). Além disso, também pode apresentar fraqueza, mentalidade deprimida e hipotermia (OYAMA, 2008).

No exame físico, os achados variam de acordo com o grau de alteração/descompensação cardíaca. Pode haver presença de mucosas pálidas e aumento no tempo de preenchimento capilar, evidenciados pelo baixo débito cardíaco com tônus simpático elevado e vasoconstrição periférica. O baixo débito cardíaco com tônus simpático elevado e vasoconstrição periférica pode ser responsável pelo aumento no tempo de preenchimento capilar (TPC) e presença de mucosas pálidas. Os primeiros sinais da doença são anorexia, síncope, dispnéia, tosse, distensão abdominal e ascite, que se percebido pelo tutor precocemente podem representar um melhor controle da evolução do caso. Entretanto, um diagnóstico precoce não é comum na clínica e a CMD só é detectada quando há doença avançada do miocárdio, ainda mais em casos em que se tem a presença do estágio oculto (ROCHA & SHIOSI, 2020).

Além disso, podem ser notados na auscultação sopro sistólico variável de grau leve a moderado, ritmo de galope, arritmias e presença de crepitação pulmonar por possível edema relacionado à ICCE e abafamento de bulhas cardíacas e ruídos, relacionados à ICCD (DUKES McEWAN, 2000a; TIDHOLM et al., 2001; DUKES-MCEWAN et al., 2003).

Segundo Tidholm, 2001, os sintomas demoram cerca de dois a três anos para serem manifestados, onde durante esse período o coração vai se tornando fraco e dilatado, não sendo capaz de cumprir sua função. Entretanto, quando os sintomas aparecem, 90% dos animais morrem em até 1 ano (SUMMERFIELD et al., 2012). O avanço da ICC é a responsável pela morte desses animais, visto que com seu avanço o tratamento medicamentoso se torna ineficiente. Logo, por intolerância ao exercício, grave perda de peso e anorexia progressiva, muitos animais são eutanasiados (OYAMA, 2008).

A Cardiomiopatia Dilatada tem desenvolvimento longo e silencioso, evoluindo por vários anos até a manifestação dos sintomas. Por isso, pode ser considerada uma doença traiçoeira (DUKES McEWAN, 2000a; ABREU et. al., 2019; ROCHA & SHIOSI, 2020; SOUSA, 2020).

3.4 DIAGNÓSTICO

É fato que o diagnóstico da CMD em cães com predisposição racial e sinais clínicos indicativos de insuficiência cardíaca congestiva é menos complexo quando comparado à cães que se encontram na fase oculta ou pré-clínica da doença. Neste segundo caso, os diagnósticos são mais complicados devido à ausência de sinais clínicos. De forma geral, o diagnóstico da CMD é feito pela soma dos sinais clínicos e exames complementares, como por exemplo, a radiografia, eletrocardiografia/Holter, ecocardiografia (DUKES McEWAN, 2000a) e exames laboratoriais (ABREU, 2019). É importante salientar que devem ser excluídas alterações cardíacas congênicas ou adquiridas antes do diagnóstico definitivo de CMD (DUKES McEWAN, 2000a).

3.4.1 Anamnese e Exame Físico

Um aprofundado exame clínico é essencial para o diagnóstico da CMD, incluindo a anamnese e o exame físico. Dentro da anamnese, espécie, idade, sexo e raça devem ser considerados, já que cães idosos, machos e de raças grandes a gigantes demonstram predisposição. Em relação ao histórico e exame físico do animal, sinais de intolerância ao exercício, fraqueza, síncope, fadiga, dispnéia, tosse, cianose, edema de membros, perda de peso e dilatação abdominal por ascite podem ter relação com as doenças cardíacas, embora não sejam específicas para CMD (OYAMA, 2008; ROCHA & SHIOSI, 2020).

Embora o diagnóstico da doença não seja possível em estágio 1, durante a fase oculta, ele é realizável, (tinha dito pra escrever como é o diagnóstico do estágio 1) embora seja mais difícil por conta da ausência dos sinais clínicos. A principal forma de auxílio na detecção da doença no exame físico, segundo Oyama, 2008, é por meio da auscultação, onde eventualmente é observada a diminuição da intensidade dos sons cardíacos, qualidade fraca de pulso femoral e distensão ou pulso da veia jugular. Entretanto, o ritmo irregular com déficits de pulso, murmúrio sistólico suave e ritmo de galope (presença da terceira e/ou quarta bulha) são as principais alterações comumente detectadas (OYAMA, 2008).

Com a doença no terceiro estágio, sinais mais evidentes de ICC podem ser notados mais facilmente, como a regurgitação mitral e/ou tricúspide causando sopros sistólicos de intensidade baixa a moderada, além das alterações detectadas em fase oculta serem mais claras. Muitas vezes a doença é detectada acidentalmente por exames de triagem ou exames para avaliação anestésica (DUTTON & LÓPEZ-ALVAREZ, 2018).

3.4.2 Exames Laboratoriais

A avaliação hematológica e química do sangue é importante em cães com CMD para excluir doenças primárias, desequilíbrios eletrolíticos ou outras doenças concomitantes. Embora na maioria dos cães as análises hematológicas e bioquímicas de rotina estejam dentro dos intervalos de referência, em alguns casos as anormalidades laboratoriais podem refletir efeitos do baixo débito cardíaco, congestão e ativação neuro-hormonal (DUKES-MCEWAN et al., 2003).

O baixo débito cardíaco pode gerar sinais de azotemia pré-renal, podendo ser detectado o aumento da ureia no sangue, além do aumento de enzimas hepáticas, principalmente da ALT, por dano hepático (DUKES-MCEWAN et al., 2003). Também, devido à ascite, ocorre a perda de proteínas, principalmente de albumina, e por isso é detectado nesses animais a hipoproteinemia, que pode exacerbar os sinais clínicos de insuficiência cardíaca direita (DUKES McEWAN, 2000a).

A avaliação das concentrações séricas de marcadores bioquímicos liberados quando há dano do miocárdio, como por exemplo a Troponina I (cTnI) e a porção N-terminal do pró-hormônio peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP) são de grande importância visto que suas altas concentrações podem indicar CMD na fase ainda pré-clínica, já que são capazes de indicar lesão cardíaca antes mesmo das alterações morfológicas e elétricas se manifestarem, sendo necessária suas mensurações (DUKES-MCEWAN et al., 2003). Se a cTnI se mostra acima de 0,22 ng/mL e a NT-proBNP acima de 500 pmol/L, pode representar a fase pré-clínica da doença (ABREU et al., 2019).

3.4.3 Radiografia

Segundo Dukes McEwan, 2000, o uso da radiografia é útil principalmente na detecção de insuficiência cardíaca congestiva esquerda, visto que é um sintoma muito comumente apresentado pelo paciente com CMD. A radiografia deve ser feita nas projeções dorsoventrais e laterolaterais e deve-se atentar ao uso de drogas sedativas, visto que esses pacientes são dotados de hipocinesia do miocárdio, portanto, o uso de Acepromazina associada à Buprenorfina é indicado. É importante lembrar que o estresse provoca a liberação de catecolaminas circulantes, que podem causar arritmias ou taquicardia, devendo ser evitado ao máximo (DUKES-MCEWAN, 2000a).

Os principais achados radiográficos de tórax em pacientes com suspeita de CMD são a dilatação atrial esquerda isolada, dilatação atrial esquerda e ventricular esquerda, dilatação à direita ou cardiomegalia generalizada, embora o aumento de câmaras

esquerdas seja mais comum em relação às câmaras direitas (DUKES-MCEWAN, 2000a; ROCHA & SHIOSI, 2020). Ainda segundo Rocha & Siosi, 2020, a silhueta cardíaca se apresenta globosa, podendo haver derrame pleural ou peritoneal em casos de ICCD (sendo o derrame peritoneal é mais comum), dilatação das veias pulmonares e padrão pulmonar intersticial, que é pode estar relacionado com uma insuficiência cardíaca esquerda descompensada ou então com um edema pulmonar.

Figura 2: Radiografia demonstrando aumento da silhueta cardíaca



Fonte: Rocha & Shiosi, 2020

A radiografia nos permite visualizar achados que não são específicos a CMD e, portanto, outros exames devem ser realizados junto com a radiografia para confirmação do diagnóstico. Os sinais de insuficiência cardíaca citados anteriormente são facilmente observados por meio da radiografia durante a fase clínica da doença, mas durante a fase oculta, os achados mais frequentes são aumento do ventrículo esquerdo e/ou o aumento do átrio esquerdo (DUKES-MCEWAN et al., 2003).

3.4.4 Eletrocardiograma (ECG)

Em geral, o eletrocardiograma tem valor limitado no diagnóstico de CMD, mas é essencial para detecção de arritmias e por isso a utilização deste método diagnóstico tem como objetivo principal confirmar suas existências (DUKES-MCEWAN et al., 2003). Para a realização do exame, não há medicações anestésicas e sedativas seguras, que não

gerem alterações no resultado do exame como por exemplo a taquicardia, sendo, portanto, contraindicado a contenção química do animal (DUKES McEWAN, 2000a).

A maioria dos cães com CMD apresentam anormalidades ao serem submetidos à eletrocardiografia, sendo observado arritmias relacionadas à irregularidades na duração e/ou amplitude da onda P, ou então dilatação do ventrículo esquerdo relacionadas a irregularidades na duração e/ou na amplitude do complexo QRS (DUKES-MCEWAN et al., 2003).

Com relação às arritmias em cães com CMD, a mais comum é a fibrilação atrial, que equivale a uma taquiarritmia supraventricular irregular e sem ondas P, que prejudica a diástole e o débito cardíaco. Arritmias ventriculares também são comuns e podem aparecer em forma de complexos ventriculares prematuros (CVP) isolados em pares ou taquicardia ventricular, que pode ser sustentada, durando mais que 30 segundos ou não sustentada, durando menos de 30 segundos (ROCHA & SHIOSI, 2020).

É importante salientar que a presença de um ECG normal em um cão suspeito de ter CMD não deve ser usada para excluir a possibilidade de a doença estar presente, já que as alterações eletrocardiográficas não são específicas para o diagnóstico da doença e sua relevância é limitada (DUKES McEWAN, 2000a; TIDHOLM et al., 2001; DUKES MCEWAN et al., 2003). Deve-se lembrar que o ECG representa apenas uma fração do ritmo cardíaco diário do animal, o que limita ainda mais a sua capacidade de detecção da doença, o que significa que a presença de alterações ou não do exame naquele momento podem ser insignificantes (DUKES McEWAN et al., 2003; ABREU et. al., 2019).

3.4.5 Holter

O monitoramento eletrocardiográfico ambulatorial, chamado de Holter, é um método diagnóstico recente na medicina veterinária e muito útil na detecção de arritmias e cardiomiopatias, reconhecendo inclusive alterações que podem ser vistas na CMD pré-clínica, e por isso é também reconhecido como padrão ouro no diagnóstico da CMD (ABREU, 2019). Este exame realiza uma gravação da atividade elétrica do coração durante um período de 24 horas, obtendo informações que não são possíveis de serem registradas pelo ECG convencional (DUKES-MCEWAN et al., 2003; ROCHA & SHIOSI, 2020).

A utilização do Holter é muito valiosa principalmente em raças que têm predisposição à ocorrência da doença, como Dobermanns e Boxers, pois é capaz de diagnosticar a doença ainda em fase oculta, por comumente apresentarem arritmias ventriculares. A detecção dessas alterações é de extrema importância, visto que são

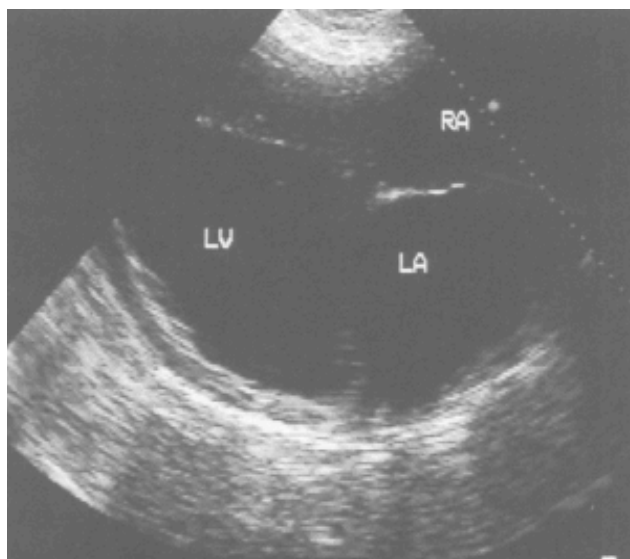
relacionadas à morte súbita vinculada ao desenvolvimento da CMD (ROCHA & SHIOSI, 2020).

3.4.6 Ecocardiograma (ECC)

O ecocardiograma é o método de escolha para confirmar o diagnóstico de CMD e excluir outras cardiopatias adquiridas ou congênitas, sendo considerado o exame de padrão ouro para esta afecção. Este exame, segundo Abreu, 2019, possui sensibilidade e especificidade de aproximadamente 97% na detecção da disfunção ventricular esquerda, além de detectar dilatação das cavidades esquerdas e a redução da contratilidade cardíaca (ROCHA & SHIOSI, 2020). A contenção química para a realização do exame ecocardiográfico gera alterações cardíacas, como aumento da contratilidade, devendo ser evitada, assim como no eletrocardiograma (DUKES McEWAN et al., 2003).

As principais alterações relatadas durante ao ECC, foram uma esferificação do ventrículo esquerdo, dilatação do lúmen ventricular esquerdo com paredes finas, aumento do átrio esquerdo e diminuição da contratilidade. Além disso, como aumento das pressões do lado esquerdo, o que normalmente acontece na CMD, o septo interatrial pode ser observado como uma saliência à direita. As veias pulmonares que desembocam no átrio esquerdo também podem estar distendidas e as câmaras do lado direito aumentadas (DUKES McEWAN et al., 2000a). Já em estágio 3 da CMD, ou seja, a fase sintomática, é relatado uma diminuição na velocidade do fluxo aórtico, aumento de átrio esquerdo e regurgitação mitral secundária à dilatação do anel valvar (ABREU, 2019).

Figura 3: Ventrículo esquerdo dilatado e arredondado, com presença de adelgaçamento de parede



Fonte: Dukes McEwan et al., 2000

Embora raro em cães, o ecocardiograma também é útil na detecção da cardiomiopatia hipertrófica, um diferencial diagnóstico. Nesta doença, acontece uma hipertrofia ventricular pelo aumento da massa cardíaca e não pela dilatação ventricular, sendo possível a visualização e diferenciação por meio do ecocardiograma (FOX, 2003; ROCHA & SHIOSI, 2020).

É recomendado que a ecocardiografia seja feita em modo M e bidimensional para visualização de insuficiência cardíaca e quais câmaras especificamente estão sendo afetadas (DUKES McEWAN et al., 2003). Em modo M, é possível medir a distância entre o ponto E e o septo interventricular, sendo que nos casos de CMD, essa distância será maior que 10 milímetros. Essa maior separação do folheto anterior mitral e do septo acontece por conta da dilatação do ventrículo esquerdo e conseqüentemente um menor fluxo sanguíneo que atravessa a valva mitral (DUKES-MCEWAN, 2000a).

A ecocardiografia pode ainda ser utilizada junto do Doppler, sendo muito útil na diferenciação da CMD de outras doenças congênitas ou adquiridas, já que dilatação das câmaras e insuficiência miocárdica não é específica desta doença. O Doppler nos mostra a insuficiência mitral e tricúspide e conseqüentemente a dilatação do anel atrioventricular, por permitir principalmente a visualização do fluxo sanguíneo com velocidade diminuída transvalvar (DUKES-MCEWAN, 2000a).

Existe um outro fator específico utilizado para medir a função sistólica em cães com CMD, que é a relação entre o período de pré-ejeção com o tempo de ejeção (PPE:TE). O PPE é o início do complexo QRS até a abertura da válvula aórtica ou início

do fluxo aórtico, enquanto o TE é a abertura da válvula aórtica ou fluxo aórtico. A relação PPE:TE se mostra aumentada em cães com CMD pois o tempo desde a ativação elétrica até o início da ejeção tornou-se prolongado (aumento do PEP), além da função sistólica deficiente estar associada à redução da duração da ejeção (diminuição do ET) (DUKES-MCEWAN, 2000a).

A técnica ecocardiográfica *speckle tracking bidimensional* (STE-2D) é uma ferramenta moderna e vêm sendo utilizada por ser sensível na detecção precoce da disfunção do músculo cardíaco, já que avalia a função miocárdica global e regional por meio da deformação. Essa deformação tem uma magnitude, que é descrita pelo *Strain* (*St*) e pela taxa de deformação pelo *Strain rate* (*StR*) nos sentidos radial, longitudinal e circunferencial. A diminuição desses 2 fatores relacionados à magnitude da deformação significa que o animal possui CMD, embora os resultados não devam ser utilizados como método de triagem isoladamente. Por ser uma técnica recente, seus resultados devem ser associados à ecocardiografia tradicional, visto que estudos novos ainda devem ser feitos para determinar seu verdadeiro valor no diagnóstico da CMD (ABREU et. al., 2019).

Segundo Wess, 2017, a CMD se desenvolve com o passar da idade, então apenas uma avaliação ecocardiográfica não seria útil para descartar uma manifestação da doença em anos seguintes. Logo, a recomendação é que se faça uma avaliação por ano, começando aos 3 anos, em raças predispostas à doença, se possível junto do Holter que também é considerado padrão ouro no diagnóstico da CMD. (WESS et al., 2017).

3.5 TRATAMENTO

O tratamento da CMD é sempre direcionado para diminuir os sinais clínicos causados pela insuficiência cardíaca congestiva e não visa melhorar a função e contratilidade dos cardiomiócitos. Logo, o intuito do tratamento é garantir uma melhor qualidade de vida ao paciente e aliviar os sinais clínicos.

Infelizmente o tratamento que irá curar o animal da CMD ainda não existe, então as terapias utilizadas irão apenas causar uma deterioração mais lenta do miocárdio (DUKES McEWAN, 2000a). Dukes McEwan descreve 4 fatores envolvidos no tratamento da CMD: o controle de edemas e efusões, controle da ativação neuroendócrina, controle do DC e controle das arritmias (DUKES McEWAN, 2000a). O tratamento da CMD é muito versátil, onde dependendo da raça, estágio da doença, se há arritmias ou não ou se é observado ICC, o tratamento se mostra específico para cada uma das situações (OYAMA, 2008).

3.5.1 CONTROLE DE EDEMA E EFUSÕES

7.1.1) Diuréticos

Os diuréticos têm como principal função diminuir a pré-carga e a congestão cardíaca, sendo essenciais no controle da insuficiência cardíaca congestiva (DUKES McEWAN, 2000a; ROCHA & SHIOSI, 2020). O principal fármaco utilizado atualmente é a Furosemida, que atua em alça de Henle e faz com que haja perda renal de íons Na, K e Cl e conseqüentemente de água. Assim, uma menor formação de edemas é associada aos diuréticos também (ABBOTT & KOVACIC, 2008; HARADA et al., 2015). Segundo Dukes McEwan, 2000, essa classe de fármacos não deve ser utilizada sozinha, pois ativam o sistema renina-angiotensina-aldosterona e podem causar hipertensão, devendo ser associadas aos inibidores de ECA.

Quando há sinais claros de ICCE, como por exemplo edema pulmonar, ou de ICCD, como ascite e edema subcutâneo, o uso da Furosemida é essencial (ROCHA & SHIOSI, 2020). As formas de administração da Furosemida mais comuns são via oral (O) e via intravenosa (IV), sendo frequentemente utilizadas em casa, pelo tutor, e em ambiente hospitalar, respectivamente (HARADA et al., 2015). A via IV é mais utilizada em casos em que se quer o efeito rápido da medicação, já que este causa venodilatação, aumento da capacidade da circulação sistêmica, desviando o sangue do circuito cardiopulmonar e reduzindo o volume intracardíaco (DUKES McEWAN, 2000a). A dose de 2,0 a 4,0 mg/kg, 1 a 4 vezes/dia, é a mais utilizada em casos emergenciais, enquanto em casos de edema pulmonar, a dose de 6,0 a 8,0 mg/kg, a cada 1 ou 2 h IV é permitida (ROCHA & SHIOSI, 2020).

Após a redução dos sinais clínicos da insuficiência cardíaca congestiva, é recomendado diminuir a dose do diurético. A associação da Furosemida com outro diurético é indicada quando a dose da Furosemida estiver muito alta, pois este atuará em uma parte diferente do néfron do animal, não havendo sobrecarga de uma região específica. A Espironolactona é um desses fármacos que se faz a associação, pois é um antagonista da aldosterona e é utilizada principalmente pois previne alguns impactos do hormônio no miocárdio, já que sua ação diurética é considerada branda. O uso de Espironolactona com inibidores de ECA não é contraindicado, embora teoricamente exista um risco de hipercalemia (DUKES McEWAN, 2000a).

7.1.2) Toracocentese e Paracentese

A toracocentese é necessária em casos de efusão pleural, assim como em animais com dispneia, dando alívio e conforto ao paciente, além de ajudar no diagnóstico pois auxilia na qualidade das imagens radiográficas posteriores. Todavia, a paracentese não é aconselhável, a menos que o líquido ascítico esteja comprometendo a respiração. O líquido ascítico é relativamente rico em proteínas e por isso sua drenagem pode causar hipoproteinemia (DUKES McEWAN, 2000a; ROCHA & SHIOSI, 2020).

7.2) CONTROLE DA ATIVAÇÃO NEUROENDÓCRINA

7.2.1) Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)

A enzima conversora de angiotensina (ECA) é a enzima responsável por converter a angiotensina I em angiotensina II, fazendo parte do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), um mecanismo compensatório ativado durante a CMD e que tem como finalidade retomar o DC fisiológico (BORGARELLI et. al 2001).

O SRAA é responsável por muitas das características da insuficiência cardíaca congestiva. Com a introdução dos inibidores da ECA na medicina humana e veterinária, foram feitos avanços significativos na qualidade de vida e na sobrevivência de pacientes que recebem esses medicamentos e hoje os inibidores de ECA (IECA) são praticamente obrigatórios para cães com CMD. Os principais fármacos com esta função são: enalapril, benazepril, zofenopril e ramipril (DUKES McEWAN, 2000a).

Dentre os efeitos benéficos no uso dos IECAs, estão a vasodilatação equilibrada que reduz a pós-carga e aumenta a capacidade venosa, prevenção da retenção de sódio e água induzida pela aldosterona, prevenção dos efeitos do SNS sobre o coração (principalmente o aumento do impulso simpático) e prevenção do remodelamento e fibrose do miocárdio ou do músculo liso vascular, além de permitirem a acumulação de bradicinina e prostaglandinas protetoras renais. A administração de um IECA uma vez ao dia é suficiente quando se tem insuficiência cardíaca grave (DUKES McEWAN, 2000a).

Os IECAs reduzem a pressão capilar glomerular, evitam a perda protéica na urina, diminuem as lesões renais e retardam a evolução da IRC. Desta forma, o uso dos IECAs estabelece qualidade de vida ao animal por melhorarem a hemodinâmica e dos sinais clínicos, aumentando o tempo de sobrevivência dos pacientes com CMD (LEFEBVRE et al., 2007).

Segundo Dukes McEwan, 2000, mesmo com o uso correto dos IECAs, sua utilização a longo prazo pode gerar o “escape de aldosterona”, onde as concentrações de

aldosterona começam a aumentar mesmo com a inibição da ECA sendo efetiva e por isso o uso da espironolactona é importante nesses casos (DUKES McEWAN, 2000a).

7.3) CONTROLE DO DÉBITO CARDÍACO

Para melhorar o débito cardíaco é comum o uso de fármacos inotrópicos positivos, como a digoxina e o pimobendan (DUKES McEWAN, 2000a; ROCHA & SHIOSI, 2020).

7.3.1) Digoxina

A digoxina é o inotrópico positivo vagomimético utilizado em cães com CMD. É um fármaco pouco utilizado na emergência por ser considerado fraco em relação ao efeito inotrópico. Entretanto exerce efeitos neuro-humorais importantes mesmo em baixas doses, como por exemplo o controle de arritmias, principalmente a fibrilação atrial, pelo seu efeito antiarrítmico através do bloqueio do nó atrioventricular (DUKES McEWAN, 2000a; OYAMA, 2008; ROCHA & SHIOSI, 2020).

A digoxina possui uma margem terapêutica estreita, então a dose do medicamento deve ser calculada baseada na área de superfície corporal do animal sendo a dose de 0.22mg/m² BID (DUKES McEWAN, 2000a).

7.3.2) Pimobendan

Para controlar o débito cardíaco, o pimobendan é a principal medicação que tem um eficiente efeito inotrópico positivo, diferente da Digoxina que possui efeitos menos eficiente relacionados à essa função. Este fármaco é utilizado em associação a outras drogas, como a furosemida, inibidor de ECA e a própria digoxina, conforme seja necessário (DUKES McEWAN, 2000a).

Sobre seu mecanismo de ação, o pimobendan aumenta a sensibilidade da proteína regulatória Troponina C ao Ca existente na célula, gerando aumento da contratilidade miocárdica e inibe a fosfodiesterase III, gerando vasodilatação. Portanto, o pimobendan é classificado como um “inodilatador”, já que é um agente inotrópico positivo e ao mesmo tempo um vasodilatador (BOYLE et al., 2012; O’GRADY et al., 2004).

Em um estudo feito por O’Grady, 2008 et. al., foi demonstrado que a adição de pimobendan ao tratamento de ICC atribuível à CMD, em cães da raça Doberman Pinscher, oferece uma vantagem significativa em relação à terapia tradicional com um diurético e inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) na redução da

mortalidade e que, portanto, deveriam ser utilizados como terapia de primeira após o diagnóstico da ICC (O'GRADY et al., 2008).

Com estudos comprovando a eficácia do pimobendan nos casos em que os sinais clínicos já estão presentes, se viu a necessidade de entender se este medicamento poderia ser útil em fase oculta ou pré-clínica. Summerfield et. al., 2012, também com cães da raça Dobermann, fez um estudo chamado de "PROTECT" (*Pimobendan Randomized Occult DCM Trial to Evaluate Clinical Symptoms and Time to heart failure*), onde se retratou o pimobendan prolongando por 9 meses o aparecimento dos sinais de ICC ou morte súbita, além de demonstrarem uma redução significativa no tamanho do coração após 30 dias de uso do medicamento (SUMMERFIELD et. al. 2012). Este estudo não contemplou outras raças e concluiu que novos estudos com outras raças devem ser feitos para confirmar a sua importância, embora os resultados com Dobermanns possam nos deixar otimistas em relação aos seus resultados em outras raças também (SUMMERFIELD et. al. 2012).

7.4) CONTROLE DE ARRITMIAS

7.4.1) Fibrilação Atrial (FA)

Como citado anteriormente, a fibrilação atrial (FA) é a arritmia mais comum em cães com CMD e muitas vezes se torna crônica por causar remodelação atrial, doença miocárdica ou aumento ou distensão atrial. Logo, converter essa situação é muito raro, dando ao veterinário o objetivo de gerenciar a resposta ventricular para menos de 160 batimentos por minuto, mesmo no quadro de fibrilação atrial (DUKES McEWAN, 2000a).

No manejo, o uso de drogas que retardam a condução pelo nó atrioventricular (como por exemplo, a digoxina) tem o objetivo de desacelerar a resposta ventricular relacionada à fibrilação atrial, controlando a ICC e aliviando a ativação simpática (DUKES McEWAN, 2000a).

Quando a digoxina não atinge seu objetivo de manter a frequência cardíaca menor que 160 batimentos por minuto, outros medicamentos podem ser administrados associados a ela para diminuir os sinais de ICC. Dentre as opções de associação, as principais são o diltiazem e os beta-bloqueadores (DUKES McEWAN, 2000a).

O diltiazem é um antagonista do canal de Ca e é o fármaco mais comumente utilizado como associação. Por competirem pelo mesmo sítio de ação, a dose de digoxina deve ser diminuída 30% para que seja feita a adição. O diltiazem é um inotrópico negativo (DUKES McEWAN, 2000a).

Já os beta-bloqueadores devem ser associados de maneira mais cuidadosa devido alguns pacientes não tolerarem de forma alguma seu uso. Eles também são inotrópicos negativos, como o diltiazem, e só devem ser utilizados em casos em que os sinais de insuficiência cardíaca já foram tratados. Seu uso deve-se iniciar em doses baixas e aumentar gradativamente, havendo acompanhamento cuidadoso do paciente, já que qualquer sinal de insuficiência cardíaca congestiva ou de piora de função sistólica significa interrupção imediata do seu uso (DUKES McEWAN, 2000a). Beta-bloqueadores não apenas apresentam riscos, mas também são importantes na redução dos efeitos da ativação crônica do SNS, diminuindo a taquicardia, arritmias, atividade do SRAA, remodelamento cardíaco e morte dos cardiomiócitos (OYAMA, 2008).

Existem duas classificações para os fármacos que atuam nos receptores β -adrenérgicos: seletivos e não seletivos. Os fármacos não seletivos, como o propranolol e o sotalol, bloqueiam tanto os receptores β_1 quanto os β_2 e são considerados agentes de primeira geração. Por outro lado, os fármacos seletivos, como o atenolol, bloqueiam apenas os receptores β_1 e são considerados agentes de segunda geração. Já os agentes de terceira geração, como o carvedilol, bloqueiam os receptores β_1 e β_2 , bem como os receptores α -1-adrenérgicos. Esses β -bloqueadores são responsáveis pela redução da frequência cardíaca, da contratilidade cardíaca e pelo aumento da pressão arterial (TIDHOLM, 2006).

Dentre os β -bloqueadores, os mais usados são os agentes seletivos, como o atenolol, pois os agentes não seletivos têm o potencial de causar broncoespasmos, sendo assim menos usados. Agentes de terceira geração como o carvedilol, também são usados com frequência. Este atua também como vasodilatador trazendo efeitos benéficos para cães com ICC. Os β -bloqueadores no geral inibem o SNS e o SRAA, sendo esta mais uma razão de serem boas opções para cães com ICC, e assim fornecem efeitos antiarrítmicos (SAUNDERS et al., 2009).

Além do tempo de três a seis meses, os beta-bloqueadores inotrópicos negativos começam a fazer sua função. Porém, justamente por inotrópicos negativos, os beta-bloqueadores nem sempre são suportados pelo paciente e muitas vezes seu uso deve ser interrompido em casos de piora clínica (DUKES McEWAN, 2000a). Entretanto, Tidholm, 2006 cita que em humanos houve diminuição da mortalidade e melhora da função ventricular dos pacientes, nos permitindo pensar que isso possa acontecer com cães também.

7.4.2) Arritmias Ventriculares

Outra arritmia comum em cães com CMD são as arritmias ventriculares. É importante avaliar se elas são hemodinamicamente significativas e se podem potencialmente causar morte súbita para que se inicie o tratamento. O tratamento antiarrítmico é justificado pela taquicardia ventricular paroxística ou sustentada, que causa colapso do paciente ou comprometimento grave do débito cardíaco, múltiplos complexos prematuros ventriculares (CPVs) frequentes e acoplamento próximo de CPVs.. CPVs ocasionais podem diminuir em frequência ou desaparecer com um tratamento adequado da insuficiência cardíaca congestiva (DUKES McEWAN, 2000a).

A lidocaína e o sotalol são os principais medicamentos utilizados no tratamento das arritmias ventriculares. A lidocaína, é aplicada via intravenosa e auxilia em emergências de arritmias hemodinamicamente significativas, enquanto o sotalol é um inotrópico negativo pouco potente e tem tido efeitos positivos em Dobermanns e Boxers (DUKES McEWAN, 2000a).

De modo geral, os cães que estão recebendo terapia antiarrítmica devem ser avaliados por Holter para que haja confirmação do seu efeito desejável, e não indesejável (exacerbar a arritmia). Com exceção dos beta-bloqueadores, os antiarrítmicos devem ser retirados bruscamente, em vez de reduzir a dose de forma gradual, já que os efeitos arrítmicos podem ser mais pronunciados em doses mais baixas (DUKES McEWAN, 2000a).

7.5) TRATAMENTO COMPLEMENTAR

Os tratamentos complementares são muito utilizados como suporte, sempre associados às medicações já citadas em parágrafos anteriores. Os principais tratamentos complementares são a suplementação com taurina e a suplementação com carnitina (DUKES McEWAN, 2000a; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

7.5.1) Taurina e L-carnitina

Terapias mais promissoras para cães com CMD surgiram a partir de uma “compreensão mais clara da importância da bioquímica e nutrição no tratamento dessa doença”, há 30 anos. A nutrição atualmente é amplamente aceita como um importante complemento à terapia médica em cães com CMD (SANDERSON, 2006).

Desse modo, a suplementação de taurina e carnitina tem grande importância em muitos casos de CMD, visto que seus níveis plasmáticos estão menores do que o normal

e são suplementos fundamentais para o funcionamento miocárdico (DUKES McEWAN, 2000a). A terapia medicamentosa muitas vezes pode ser cessada com a melhora dos sinais clínicos, mas a suplementação de taurina e carnitina nesses casos devem ser continuadas (OYAMA, 2008).

A taurina é um aminoácido essencial para gatos, porém não-essencial para cães e está envolvida em diversos processos metabólicos, incluindo antioxidação, atividade dos fotorreceptores da retina, desenvolvimento dos sistemas nervosos, estabilização das membranas neurais, redução na agregação plaquetária e reprodução. Em relação à sua função no miocárdio, realiza modulação das concentrações e disponibilidade de cálcio tecidual. Além disso, a taurina pode inativar radicais livres, protegendo o coração ao alterar a osmolalidade celular e pode ter um efeito na osmorregulação no miocárdio. A taurina é muito barata e pode ser recomendada até em casos em que não haja alterações nas quantidades séricas de taurina. Em período de 2 a 4 meses já podem ser vistas alterações positivas em ecocardiograma, mas clinicamente pode haver melhora antes. A suplementação é feita 2 a 3 vezes ao dia e a dose utilizada normalmente é de 500 a 1000 mg/kg, para cães com menos de 25kg e de 1 a 2g/kg para cães com mais de 25kg, por via oral (SANDERSON, 2006).

Já a L-carnitina é fundamental para o metabolismo de ácidos graxos, que são o principal substrato energético dentro do miocárdio. É comum a deficiência de L-carnitina em boxers com CMD, mas outras raças também podem ter suas concentrações insuficientes. A suplementação de L-carnitina tem muito sucesso em Boxers e Cocker Spaniel Americano e sua resposta clínica tem o tempo similar com a resposta à suplementação de Taurina (DUKES MCEWAN, 2000a).

De forma geral, unindo todos os medicamentos citados, o tratamento pode ser realizado da seguinte maneira (ABREU, 2019):

Tabela 2: Terapêutica para cães com CMD

CLASSIFICAÇÃO CMD	APRESENTAÇÃO CLÍNICA	CLASSE ICC ¹	MANEJO TERAPÊUTICO
Estágio I	Ausência de sinais clínicos, alterações elétricas e / ou morfológicas	-	-
Estágio II "oculto"	Ausência de sinais clínicos, alterações elétricas e / ou morfológicas	Classe I	Pimobendam IECA Espironolactona Taurina e L-carnitina Atividade física moderada
Estágio III	Presença de sinais clínicos, alterações elétricas e / ou morfológicas	Classe II	Pimobendam IECA Espironolactona Furosemida Digoxina / Diltiazem Taurina e L-carnitina Restrição moderada de sal Atividade física moderada
		Classe III	Intensivo Hospitalar Medicações Classe II Restrição maior de sal Repouso Absoluto

Fonte: Souza, 2020

8) PROGNÓSTICO

Como já citado anteriormente, a CMD não tem cura e o tratamento é feito de forma que os sinais de ICC, muito comuns na presença da doença, sejam diminuídos ou postergados ao máximo (DUKES McEWAN, 2000a). Portanto, o prognóstico nunca será bom nos casos onde a causa da doença é genética, mas pode ser mais favorável caso a causa de base seja retirada (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

Com um prognóstico que se mostra reservado a ruim na grande maioria dos casos (ROCHA & SHIOSI, 2020), Sanderson, 2006, cita que as taxas de sobrevivência de pacientes diagnosticados com CMD são baixas, sendo de 17,5% em 1 ano e de 7,5% em 2 anos, enquanto Rocha & Shiosi, relatam uma sobrevida de 6 meses a 1 ano. Entretanto, é citado que o uso dos métodos terapêuticos e fármacos de última geração, como o pimobendan, associado a bons cuidados domésticos podem dar ao paciente uma sobrevida maior, com diminuição dos sinais clínicos (ROCHA & SHIOSI, 2020).

Nos casos onde o paciente chega com ICC em estágio avançado/incurável, a eutanásia é indicada, visando o bem-estar animal (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

9) DISCUSSÃO

Com base nas fontes citadas neste documento, é evidente que a CMD continua sendo um tema de pesquisa e discussão contemporâneo, dado que ela apresenta múltiplas causas subjacentes. Dukes McEwan realizou um dos primeiros trabalhos nesse campo, em 2000, e suas investigações se estabeleceram como um ponto de referência para estudos que mantêm relevância até hoje. Neste estudo, a autora estabelece uma ligação entre fatores genéticos e a doença, uma associação agora amplamente reconhecida como o principal contribuinte para a CMD por vários outros pesquisadores. Em 2001, Tidholm et. al., fez um importante avanço também, relacionando a doença a outros fatores secundários.

Dukes McEwan e Tidholm et al. também iniciaram investigações sobre a fisiopatologia dessa doença. Suas descobertas têm sido citadas em várias publicações mais recentes, incluindo o trabalho de Rocha & Shiosi (2020), e foram corroboradas por diversos outros estudos, como exemplificado no livro de Moraes & Schwartz (2005).

As manifestações clínicas da doença também foram divididas em 3 estágios por diversos autores como Dukes McEwan (2000a) e O'Grady & O'Sullivan (2004), sendo eles relacionados a capacidade de diagnóstico também. Não houve discordâncias em relação aos sinais clínicos apresentados em cada estágio da doença.

No diagnóstico da CMD, a radiografia, eletrocardiograma/Holter, ecocardiograma e os exames laboratoriais devem ser associadas aos sinais clínicos como já citado anteriormente. A ecocardiografia é citada como padrão ouro no diagnóstico da CMD por todos os autores que se referem ao reconhecimento da doença.

De modo geral, os pesquisadores chegaram a um consenso de que a cura para a CMD não está disponível; entretanto, o foco recai na atenuação dos sinais clínicos apresentados pelo paciente e na melhoria da qualidade de vida do animal. A área onde ocorrem as maiores inovações é o tratamento desses animais, onde se avalia a eficácia dos medicamentos já em uso, suas indicações e as perspectivas de novos medicamentos no mercado, sempre com o objetivo de aprimorar a resposta do paciente.

Atualmente, as opções mais empregadas para reduzir os sintomas da CMD incluem medicamentos, intervenções nutricionais e, em certos casos, toracocentese. No entanto, ainda se discute a possibilidade de um tratamento mais efetivo em raças específicas, como aquelas que podem responder melhor a medicamentos ou dietas específicas. Por exemplo, Dukes McEwan (2000a) relatou ser mais comum a deficiência de L-carnitina em Boxers, sendo importante sua suplementação, embora outras raças também possam apresentar a deficiência.

10) CONCLUSÃO

A Cardiomiopatia Dilatada (CMD) é, de forma geral, uma doença que pode ser primária ou secundária, acometendo principalmente raças grandes a gigantes. A ocorrência da doença é explicada pela diminuição do Débito Cardíaco (DC), que gera mecanismos compensatórios neuro-hormonais crônicos, sendo responsável pelos sinais clínicos de ICC e pela diminuição da sobrevida dos cães. Como citado neste trabalho, o prognóstico é reservado a ruim na maioria dos casos (genéticos), sendo de suma importância o diagnóstico precoce, através do Ecocardiograma e Holter, que nos viabilize realizar o melhor tratamento possível para cada caso, proporcionando um tempo de sobrevivência maior e com qualidade. Ainda, é recomendado a realização de exames complementares para cães de raças grandes a gigantes, principalmente Dobermanns Pinchers, anualmente a partir dos 3 anos de idade, visando realizar o diagnóstico quando a doença ainda não se desenvolveu completamente.

11) REFERÊNCIAS

ABREU, C. B. *et. al.* Cardiomiopatia dilatada em cães: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**. v. 26, n. 2, p. 28-33, 2019.

ADIN, D. *et. al.* Echocardiographic phenotype of canine dilated cardiomyopathy differs based on diet type. **J Vet Cardiol**. Raleigh, v.21. p. 1-9, 2019. DOI 10.1016/j.jvc.2019.11.002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1760273418300882?via%3Dihub>. Acesso em: 10 abr. 2022.

BAZAN, C. T.; MONTEIRO, M. E.; BISSOLI, E. G. Fisiopatologia da insuficiência cardíaca em cães. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**. Garça, n. 12, p. 1-5, 2019. Disponível em: http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/SZciQCPbBrkp09x_2013-6-21-11-11-17.pdf. Acesso em: 11 abr. 2022.

BOYLE, K. L.; LEECH, E. A review of the pharmacology and clinical uses of pimobendan. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio, Tex.:2001)**. v. 22, n. 4, p. 398–408, 2012.

CANHA M. G. P. M. **Cardiomiopatia dilatada canina – da etiologia à terapêutica, o que há de novo?**. 2019. 30 p. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) - Escola Universitária Vasco da Gama, Coimbra, 2019.

DUTTON, E.; LÓPEZ-ALVAREZ, J. An update on canine cardiomyopathies - is it all in the genes?. **The Journal of small animal practice**, 2018. DOI 10.1111/jsap.12841. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29665072/>. Acesso em: 25 abr. 2022.

DUKES McEWAN, J. Canine dilated cardiomyopathy 1. Breed manifestations and diagnosis. **In Practice**. v. 22, n. 9, p. 520-530, 2000a

DUKES McEWAN, J. Canine dilated cardiomyopathy 2. Pathophysiology and treatment. **In Practice**. v. 22, n. 10, p. 620-626, 2000b.

DUKES McEWAN, J. *et. al.* Proposed guidelines for the diagnosis of canine idiopathic dilated cardiomyopathy. **Journal of Veterinary Cardiology : The Official Journal of The European Society of Veterinary Cardiology**. v. 5, n. 2, p. 7 – 19, 2003.

FOX, P. R. Hypertrophic Cardiomyopathy. Clinical and Pathologic Correlates. **Journal of Veterinary Cardiology**. v. 5, n. 2, p. 39-45, 2003.

FREID, K. J. *et al.* Retrospective study of dilated cardiomyopathy in dogs. **Vet Intern Med**. Boston, [s. v; s. n], p. 58-67, 2020.

KAPLAN, J. L. Taurine deficiency and dilated cardiomyopathy in golden retrievers fed commercial diets. **PloS One**. v. 13, n. 12, p. 1-19, 2018.

LEFEBVRE, H. P.; BROWN, S. A.; CHETBOUL, V.; KING, J. N.; POUCHELON, J. L.; TOUTAIN, P. L. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in veterinary medicine. **Current Pharmaceutical Design**. v. 13, n. 13, p. 1347–1361, 2007..

McCAULEY. S. R. *et. al.* Review of canine dilated cardiomyopathy in the wake of diet-associated concerns. **Journal of Animal Science**. v. 98, n. 6, p. 1-20, 2020.

MORAIS, H. A.; SCHWARTZ, D. S. Pathophysiology of heart failure. *In*: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. St. Louis: Elsevier, 2005, p. 914-940.

MURTA, D. J. M. C. D. **Cardiomiopatia Dilatada Canina, a propósito de 13 casos clínicos**. 2009. 113 p. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária).

NIKOLAIDIS L. A. *et. al.* The development of myocardial insulin resistance in conscious dogs with advanced dilated cardiomyopathy. **Cardiovascular Research**, v. 61, n. 2, p. 297–306, Feb. 2004. DOI 10.1016/j.cardiores.2003.11.027. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2003.11.027>. Acesso em: 10 abr. 2022.

O'GRADY, M. R.; MINORS, S. L.; O'SULLIVAN, M. L.; HORNE, R. Effect of pimobendan on case fatality rate in Dobermann Pinschers with congestive heart failure caused by dilated cardiomyopathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 22, n. 4, p. 897–904, 2008.

O'GRADY, M. R.; O'SULLIVAN, M. L. Dilated cardiomyopathy: an update. **Veterinary Clinical Small Animal**. v. 34, n. 5, p. 1187-1207, 2004.

PEREIRA, P. M.; CAMACHO, A. A.; MORAIS, H. A. Tratamento de insuficiência cardíaca com benazepril em cães com cardiomiopatia dilatada e endocardiose. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. Londrina, v. 57, n. 2, p. 141-148, set. 2005.

ROCHA, S. T. F.; SHIOSI, R. K. Cardiomiopatia dilatada em cães - revisão de literatura. **Revista Científica de Medicina Veterinária**. Garça, n. 34, p. 1-13, 2020. Disponível em: http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/Wmk7q6BouciEu65_2020-1-29-17-25-38.pdf. Acesso em 22 abr. 2022.

SAUNDERS, A.; GORDON S.; MILLER, M. Canine atrial fibrillation. **Compendium (Yardley, PA)**, v. 31, n. 11, p. E1–E10, 2009.

SANDERSON, S. L. Taurine and carnitine in canine cardiomyopathy. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**. v. 36, n. 6, p. 1325-1343, 2006.

SOUSA, C. C. **Cardiomiopatia dilatada em cães**. 2020. 68 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Cruzeiro do Sul, São Paulo, 2020.

SUMMERFIELD, N. J. et. al. Efficacy of pimobendan in the prevention of congestive heart failure or sudden death in Doberman Pinschers with preclinical dilated cardiomyopathy (the PROTECT Study). **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 26, n. 6, p. 1337–1349, 2012.

OYAMA, M. A. Canine Cardiomyopathy. In: TILLEY, L. P; SMITH JR. F, W, K; OYAMA, M. A; SLEEPER, M. M. **Manual of Canine and Feline Cardiology**. 4.ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2008. p 139-150.

TAKEMURA, G.; FUJIWARA, H. Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanisms to management. **Progress in Cardiovascular Diseases**. v. 49, n. 5, p. 330–352, 2007.

TIDHOLM A. *et.al.* Canine idiopathic dilated cardiomyopathy. Part I: Aetiology, clinical characteristics, epidemiology and pathology. **The Veterinary Journal**. v. 162, n.2 , p. 92-107, 2001.

TIDHOLM A. *et.al.* Canine idiopathic dilated cardiomyopathy. Part II: Pathophysiology and therapy. **The Veterinary Journal**. v. 162, n.3 , p. 182-195, 2001.

TIDHOLM, A. Survival in dogs with dilated cardiomyopathy and congestive heart failure treated with digoxin, furosemide and propranolol: A retrospective study of 62 dogs. **Journal of Veterinary Cardiology: The Official Journal of The European Society of Veterinary Cardiology**. v. 8, n. 1, p. 41-47, 2006.

WENDT, H. **Estudo do uso do carvedilol em cães com cardiomiopatia dilatada**. 2003. 146p. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2003.

WEES, G. Screening for dilated cardiomyopathy in dogs. **J Vet Cardiol**. Munique, v. 40, p. 51-68, Abr. 2022, DOI 10.1016/j.jvc.2021.09.004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1760273421001077?via%3Dihub>. Acesso em: 10 abr. 2022.

WESS, G.; DOMENECH, O.; DUKES McEWAN, J.; HÄGGSTRÖM, J.; GORDON, S. European Society of Veterinary Cardiology screening guidelines for dilated cardiomyopathy in Dobermann Pinschers. **Journal of Veterinary Cardiology**. v. 19, n. 5, p. 405-415, 2017.