



21 a 23 de Novembro de 2023
Unaí - MG

USO DO ANLODIPINO NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM CÃES COM DOENÇA MIXOMATOSA DA VALVA MITRAL EM ESTÁGIO C

Samanda Faggion^{(1,*),} Beatriz Gasser^{(1),} Diênik Nunes de Castro⁽¹⁾ e Laura Soares Magalhães⁽²⁾

¹ Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM, Unaí-MG

² Universidade Estadual Paulista – UNESP, Botucatu-SP

*E-mail do autor principal: samanda.faggion@ufvjm.edu.br

INTRODUÇÃO

A Doença Mixomatosa da Valva Mitral (DMVM) é a afecção cardíaca adquirida mais comum nos cães, principalmente geriátricos e de raças pequenas, podendo superar o índice de 90% à necropsia em animais com idade superior a 13 anos (SMITH et al., 2015). A doença se caracteriza pela degeneração dos folhetos valvares que leva a insuficiência da válvula mitral. A evolução do quadro destaca-se principalmente pelo aumento cardíaco e, nos casos mais avançados, desencadeia Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC).

Devido ao caráter crônico e progressivo, o manejo terapêutico da DMVM tem sido amplamente estudado por diversos pesquisadores nas últimas décadas, sobretudo por meio da execução de ensaios clínicos. Sendo assim, em 2009 o *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) publicou um consenso contendo as diretrizes para o diagnóstico, classificação e tratamento da DMVM em cães, o qual foi revisado e atualizado em 2019. As classificações preconizadas variam de A, B1, B2, C e D, sendo que os animais em estágios A e B1 geralmente não recebem tratamento medicamentoso, e os pacientes em estágios B2, C e D requerem terapia farmacológica, restrição dietética e outras medidas de suporte para obterem melhora na qualidade de vida.

Entretanto, algumas opções terapêuticas ainda não apresentam embasamento científico que comprove seus efeitos benéficos aos pacientes tratados, principalmente em estágios iniciais da afecção, sendo assim, as diretrizes não têm respaldo para recomendar ou contraindicar o uso.

O anlodipino age nos canais de cálcio voltagem-dependente localizados no coração e músculo liso, diminuindo a pressão arterial sistólica e reduzindo a pós-carga, culminando em melhora

na atividade cardíaca. Isso se dá pelos efeitos vasodilatador, inotrópico positivo e antiarrítmico do fármaco. No entanto, o uso é consensualmente recomendado somente no estágio D da DMVM, ainda que não haja evidência científica que comprove a indicação.

A partir disso, o presente trabalho objetiva realizar uma revisão bibliográfica sobre a utilização do anlodipino em pacientes no estágio C da DMVM, ressaltando os possíveis benefícios clínicos e a possibilidade de retardar na progressão da doença.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura sobre a utilização do anlodipino no tratamento da ICC em pacientes caninos com DMVM, especialmente em estágio C, com base em evidências clínicas e diretrizes disponíveis em trabalhos científicos previamente publicados.

REVISÃO DE LITERATURA

Estima-se que aproximadamente 10% dos cães atendidos em consultórios veterinários de cuidados primários apresentam doença cardíaca, sendo a degeneração crônica de mitral a mais comum em cães em diversas partes do mundo. A DMVM acomete com maior frequência pacientes geriátricos e de raças de pequeno a médio porte, como Poodle, Schnauzer Miniatura, Chihuahua, Fox Terrier, Cocker Spaniel e Dachshund. Além disso, estudos apontam que a doença é aproximadamente 1,5 vezes mais comum em machos do que em fêmeas (ATKINS et al., 2009). Ainda que a causa da degeneração valvar permaneça desconhecida, a doença tem um componente hereditário e a sua gravidade pode estar associada a um fator genético.

A degeneração mixomatosa se refere a deposição de proteoglicanas e glicosaminoglicanas na matriz extracelular dos

folhetos valvares, ocorrendo também a fragmentação da elastina e alteração da disposição das fibras de colágeno, causando aspecto desordenado e enfraquecendo o tecido valvar. Essas alterações culminam em insuficiência da valva mitral, levando a ocorrência de regurgitação sanguínea, elevando as pressões de enchimento e sobrecarregando as câmaras cardíacas esquerdas, entre outros distúrbios progressivos.

De acordo com o ACVIM, os pacientes com ICC decorrente de DMVM são classificados em quatro estágios estabelecidos gradualmente de acordo com a gravidade das manifestações clínicas e de exames complementares (Tabela 1).

Tabela 1. Critérios do *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) de classificação de cães com Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) por Doença Mixomatosa da Valva Mitral (DMVM) com base em exames físicos e complementares.

Estágio A - Cães sem evidência clínica de doença cardíaca, podendo incluir animais que possuem risco de desenvolver DMVM devido a fatores genéticos ou raça.

Estágio B1 - Cães que possuem sopros cardíacos característicos (geralmente regurgitação da válvula mitral) detectados durante o exame físico, mas que não apresentam sinais clínicos de ICC, como tosse ou dificuldade respiratória.

B2 - Cães apresentando tanto sopro cardíaco quanto sinais clínicos de ICC, como tosse, dificuldade respiratória ou aumento da taxa de respiração.

Estágio C - Cães neste estágio têm sinais clínicos mais graves de ICC, com sintomas que afetam significativamente a qualidade de vida, como dificuldade respiratória grave, fraqueza, letargia e perda de apetite.

Estágio D - Cães com sintomas graves e geralmente com prognóstico reservado, que podem ter ICC refratária ao tratamento e uma qualidade de vida muito comprometida.

Fonte: Adaptado de Keene et al., 2019.

No que se refere aos pacientes em estágio C que possuem condições de receber tratamento domiciliar, há consenso quanto ao uso de furosemida via oral, inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), pimobendan e espironolactona. Já os cães em estágio C que requerem tratamento hospitalar intensivo são submetidos à oxigenoterapia, sedação, administração de pimobendan, nitroprussiato e/ou

dobutamina em infusão contínua e furosemida em *bolus* ou infusão contínua. Segundo as diretrizes, não há concordância quanto a utilização de betabloqueadores, logo, o anlodipino é citado por alguns autores, mas não há recomendação ou contraindicação da sua utilização nessa fase da doença.

O princípio teórico da utilização do anlodipino no paciente com DMVM é a redução da pós-carga, de modo a diminuir a fração regurgitante e, consequentemente, a sobrecarga de volume no átrio e ventrículo esquerdo. Com isso, pode haver uma desaceleração do processo de dilatação atrial, o que reduz o risco de fibrilação atrial, além da redução no estímulo da tosse em função da diminuição da compressão do brônquio principal esquerdo. Outra justificativa para a utilização do anlodipino em pacientes com ICC é o seu efeito vasodilatador e inotrópico positivo, atuando sobre a pressão arterial, frequência e débito cardíaco. Um estudo realizado por Oyama et al. (2003) utilizando cães com DMVM em estágios indeterminados tratados com anlodipino demonstrou redução de cerca de 10% da pressão sistólica, diminuição de 21% do volume regurgitante mitral e redução de 15% da fração regurgitante mitral. Esses cães também apresentaram diminuição significativa do diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, quando comparado com os valores desses parâmetros antes do início do tratamento.

Ademais, Suzuki et al. (2012) observaram diminuição da pressão atrial esquerda e da razão entre a área de máxima regurgitação do jato e área atrial esquerda após o tratamento de cães com insuficiência mitral cirurgicamente induzida, utilizando 0,2 mg/kg de anlodipino a cada 12 horas.

Em relação aos cães especificamente em estágio C da DMVM, um ensaio clínico realizado por Duarte (2021) avaliou o tratamento convencional associado ao anlodipino ou placebo. Os principais resultados mostraram que o grupo tratado com anlodipino recebeu doses menores de furosemida e espironolactona em comparação ao grupo placebo. Além disso, no grupo anlodipino a pressão arterial sistêmica foi significativamente menor em um ponto de tempo específico. Reafirmando esse efeito, um trabalho realizado por Suzuki et al. (2012) utilizando cães com regurgitação mitral induzida experimentalmente, foi comparada a terapia com anlodipino e benazepril, mostrando que o primeiro reduziu significativamente a pressão atrial esquerda após quatro dias de tratamento. A partir disso, observa-se que não há evidências de que o anlodipino aumenta a sobrevida ou retarda a progressão da DMVM, mas que seu uso pode ser seguro e benéfico em cães com DMVM em estágio C. Nesse sentido, uma pesquisa de Park et al.

(2022) com cães com DMVM em estágio B2-C tratados com anlodipino 0,1 mg/kg, via oral, duas vezes ao dia durante 7 dias, além da medicação convencional, mostrou que, após uma semana de tratamento, houve redução estatisticamente significativa no tamanho do ventrículo esquerdo, no tamanho do átrio esquerdo e na onda E, sugerindo que doses baixas de anlodipino devem ser consideradas como tratamento para cães em estágio B2-C.

Em contrapartida, Farias (2019) correlacionou o uso do anlodipino com os índices ecocardiográficos de cães com DMVM em estágio C, incluindo padrões do fluxo transmitral, no modo Doppler, e mensuração dos diâmetros internos do ventrículo esquerdo, pelo modo M. No entanto, os resultados mostraram que não houveram diferenças estatisticamente significativas em relação aos parâmetros avaliados entre o grupo anlodipino e placebo. Logo, nesse estudo não foi observado benefício em relação a melhora na função diastólica e diminuição nos índices preditivos de ICC. Kamakura et al. (2017) estudaram parâmetros eletrocardiográficos em pacientes com DMVM tratados com pimobendan e anlodipino, e também não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ao longo do tempo.

A principal restrição à utilização do anlodipino em pacientes com DMVM é a possível ativação do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) devido à alteração do fluxo sanguíneo renal secundária à vasodilatação e queda da pressão arterial sistêmica ocasionadas pelo fármaco. Sabe-se que a ativação crônica do SRAA é prejudicial aos cães valvopatas, por determinar retenção de sódio e água, vasoconstrição, estímulo simpático e aumento do volume plasmático. No entanto, o uso de iECA em associação com anlodipino, atua no bloqueio do SRAA e normalização do nível de aldosterona, controlando os efeitos supracitados.

CONCLUSÕES

A partir das evidências científicas analisadas, não foi possível comprovar os benefícios clínicos e a possibilidade de retardar na progressão da DMVM a partir da utilização do anlodipino em cães no estágio C. Entretanto, conclui-se que a redução da pós-carga provocada pelo fármaco pode ser

favorável, desde que a terapia seja conjunta, de modo a evitar efeitos colaterais, principalmente relacionados à ativação do SRAA. Portanto, cabe ao médico veterinário avaliar as necessidades individuais de cada paciente.

REFERÊNCIAS

- 1 ATKINS, C.; BONAGURA, J.; ETTINGER, S.; FOX, P.; GORDON, S.; HAGGSTROM, J.; HAMLIN, R.; KEENE, B.; LUIS-FUENTES, V.; STEPIEN, R. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 23, n. 6, p. 1127-1357, 2009.
- 2 BURGES, R.A.; DODD, M.G.; GARDINER, D.G. Pharmacologic profile of amlodipine. *The American Journal of Cardiology*, v. 64, n. 17, p. 10-20, 1989.
- 3 DUARTE, C.N. *Efeito do anlodipino no tratamento da insuficiência cardíaca em cães com doença mixomatosa da valva mitral*. Tese (Doutorado em Ciências), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.
- 4 FARIAS, P. S. *Avaliação ecocardiográfica do efeito da amlodipina no tratamento da insuficiência cardíaca em cães com doença mixomatosa valvar mitral*. 2019. Trabalho de Conclusão (Residência Médica), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.
- 5 FOX, P. R. Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *Journal of Veterinary Cardiology*, v. 14, n. 1, p. 103-126, 2012.
- 6 KAMAKURA, O. T. G.; ITIKAWA, P. H.; PESSOA, R. B.; LARSSON, M. H. M. A. Comparative Evaluation of the Echocardiographic Parameters of Dogs with Chronic Mitral Valve Regurgitation Treated with Amlodipine or Pimobendan. *Acta Scientiae Veterinariae*, v. 45, n. 1, p. 1-6. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil, 2017.
- 7 KEENE, B. W. et al., ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 33, n. 3, p. 1127-1140, 2019.
- 8 ORTON, E. C.; LACERDA, C. M.; MACLEA, H. B. Signaling pathways in mitral valve degeneration. *Journal of Veterinary Cardiology*, v. 14, n. 1, p. 7-17, 2012.
- 9 OYAMA, M. A.; PROSEK, R.; SISSON, D. D. Effect of Amlodipine on the severity of mitral regurgitation in dogs with chronic mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 17, p. 399-400, 2003.
- 10 PARK, S. Y.; OH, W. S.; LEE, S. Amlodipine decreases mitral regurgitation volume in dogs over 7 days: A study of 24 dogs with myxomatous mitral valve degeneration. *Veterinary Research and Open Access*, v. 8, n. 1, p. 33, 2022.
- 11 SMITH, F. W. K., TILEY, L. OYAMA, M. A., SLEEPER, M. M. Manual of Canine and Feline Cardiology, Elsevier, *Canine Internal Medicine Secrets*, v. 5, 2015.
- 12 SUZUKI, S., FUKUSHIMA, R., ISHIKAWA, T., YAMAMOTO, Y., HAMABE, L., KIM, S., YOSHIYUKI, R., MACHIDA, N.; TANAKA, R. Comparative Effects of Amlodipine and Benazepril on Left Atrial Pressure in Dogs with Experimentally-Induced Mitral Valve Regurgitation. *BMC Veterinary Research*, v. 8, p. 166, 2012.