



**ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA**

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

**Profilaxia do Tromboembolismo Arterial na Cardiomiopatia  
Hipertrofica Felina**

Joana Maria Centeno Nunes de Sande Ribeiro Lino

Coimbra, 2015



## **ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA**

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

### **Profilaxia do Tromboembolismo Arterial na Cardiomiopatia Hipertrófica Felina**

#### **Autora**

Joana Maria Centeno Nunes de Sande Ribeiro Lino  
Aluna de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Escola Universitária Vasco da Gama

#### **Orientador Interno:**

Professora Doutora Maria João Vieira  
Médica Veterinária docente na Escola Universitária Vasco da Gama

#### **Co-Orientador interno:**

Dr. João Oliveira  
Médico Veterinário docente na Escola Universitária Vasco da Gama

#### **Orientador Externo:**

Dr. Lénio Ribeiro  
Médico Veterinário no Centro Hospitalar Veterinário do Porto

“Dissertação Final do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária apresentada à Escola Universitária  
Vasco da Gama”

“As Doutrinas apresentadas no presente trabalho são da inteira responsabilidade do autor”

## Resumo

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) primária é uma das doenças cardíacas mais frequentes em felinos, e caracteriza-se em termos fisiopatológicos por uma hipertrofia concêntrica do músculo cardíaco, que se traduz numa diminuição da função diastólica do mesmo. As manifestações clínicas desta doença estão relacionadas quer com a insuficiência cardíaca secundária a esta disfunção diastólica quer com o aparecimento de complicações tromboembólicas, que são muito frequentes e uma importante causa de morbilidade e mortalidade nestes animais.

Os mecanismos que predis põem um animal com CMH a eventos tromboembólicos estão relacionados com a estase sanguínea, o dano endotelial e a activação da cascata de coagulação que ocorrem nesta patologia.

Dado o mau prognóstico associado a complicações como o tromboembolismo arterial, torna-se essencial adoptar estratégias preventivas nos felídeos com CMH.

A profilaxia deste tipo de complicações tem sido tradicionalmente realizada utilizando ácido acetilsalicílico (AAS) (vulgarmente conhecido por aspirina), heparina ou varfarina. No últimos anos têm surgido novos agentes quer antiagregantes plaquetares, quer anticoagulantes. O seu uso em medicina veterinária tem crescido e a sua aplicabilidade em situações tromboembólicas tem sido alvo de vários estudos.

Esta dissertação tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre o estado actual dos conhecimentos sobre profilaxia do tromboembolismo arterial em gatos com CMH.

**Palavras chave:** “Tromboembolismo arterial”, “Cardiomiopatia hipertrófica”, “Gatos”, “Tratamento”, “Profilaxia”.

## **Abstract**

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is one of the most common primary heart diseases in cats and is characterized in terms of a pathophysiology as concentric hypertrophy of cardiac muscle, which results in progressive diastolic dysfunction. Clinical manifestations of this disease are related either to heart failure secondary to this diastolic dysfunction or to the appearance of thromboembolic complications which are very common and are a major cause of morbidity and mortality in these animals.

The mechanisms that predispose an animal with HCM to thromboembolic events are related to blood stasis, endothelial damage and activation of the coagulation cascade that occur in this disease.

Due to the poor prognosis associated with complications such as arterial thromboembolism, it is essential to adopt preventive strategies in felines with HCM.

The prevention of these complications has traditionally been performed using aspirin, heparin or warfarin. In recent new agents like antiplatelet or anticoagulant drugs were introduced. Their use in veterinary medicine has grown and their applicability in thromboembolic events has been the subject of several studies.

This thesis aims to make a review on the current state of knowledge in arterial thromboembolism prophylaxis in cats with HCM.

**Key words:** "Arterial thromboembolism", "Hypertrophic cardiomyopathy", "Cats", "Treatment", "prophylaxis".

## **Agradecimentos**

Através da realização do presente trabalho de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, concluo uma etapa muito importante da minha vida. Este trabalho conta com grande número de contribuições, aos quais gostaria de expressar o meu profundo agradecimento, em particular:

À EUVG, instituição que fez de mim Médica Veterinária, contribuindo não só para a minha formação profissional, como também pessoal;

Aos meus orientadores internos, Professora Doutora Maria João Vieira e Dr. João Oliveira o meu sincero agradecimento pela orientação e apoio incondicionais nesta dissertação. Muito obrigada pela disponibilidade, conselhos, ajuda e todo o tipo de sugestões que permitiram melhorar o meu trabalho;

Ao Dr. Lénio Ribeiro, meu orientador externo, expresse o meu profundo agradecimento pela orientação e apoio durante o meu estágio que muito elevaram os meus conhecimentos, e sem dúvida muito estimularam o meu desejo de querer sempre saber mais, com a vontade de querer fazer sempre melhor;

Ao grupo docente da EUVG, que de uma forma ou de outra contribuíram para a minha formação académica e pessoal, agradeço por toda a amizade, ensinamentos e apoio ao longo destes 6 anos de estudo;

A toda a minha família e em especial os meus queridos pais que me formaram e me educaram de forma a ser a pessoa que sou hoje, por sempre me incentivarem a fazer mais e melhor perante os desafios, pela amizade e apoio incondicional, por acreditarem sempre em mim, por terem proporcionado a realização deste sonho, tornar-me Médica Veterinária, e por serem as pessoas mais importantes do mundo!

Aos meus irmãos Miguel e Pedro, por terem sido sempre tão bons irmãos e me apoiarem sempre nas minhas escolhas, pelo apoio, entreeajuda e amizade demonstrada ao longo de toda a minha vida;

À Mariana Fonseca e Francisca Beja por serem as melhores amigas que alguém pode ter no mundo! Mesmo longe levo-vos sempre no coração!

Aos meus colegas de faculdade que me foram acompanhando ao longo dos seis anos de curso, que me marcaram e de alguma forma contribuíram com a sua amizade e sabedoria, fazendo de mim uma pessoa melhor! Agradeço-lhes toda a amizade, apoio, companheirismo, simpatia, e boa disposição tanto nos momentos de estudo como de festa;

A toda a equipa tanto do ARS Veterinária como do CHV, pelo apoio, disponibilidade, confiança depositada e conhecimentos transmitidos ao longo de todo o estágio curricular;

Aos meus colegas estagiários do ARS Veterinária e do CHV, pelo apoio fundamental, amizade, incentivo diário, boa disposição e espírito de camaradagem;

Ao Jorginho, hoje meu marido, cujo empenho, dedicação e dinamismo no seu trabalho tanto admiro, fazendo dele um exemplo que devo, e quero seguir! obrigada por todo o amor, carinho e acima de tudo amizade que demonstras por mim todos os dias!, obrigada por me transmitires sempre força e confiança em todos os momentos, pela valorização sempre tão entusiasta dos meus sucessos conseguidos ao longo do tempo; por teres estado sempre perto de mim mesmo quando os quilómetros de distância eram tantos...um obrigado enorme!

## Índice Geral

Resumo.....	iii
Abstract.....	iv
Agradecimentos.....	v
Índice de figuras.....	viii
Índice de tabelas.....	ix
Lista de abreviaturas.....	x
Lista de unidades.....	xii
1. Introdução.....	1
2. Revisão bibliográfica.....	2
2.1. A cardiomiopatia hipertrófica .....	2
2.2 O tromboembolismo arterial .....	5
3. Profilaxia do tromboembolismo.....	8
3.1 Fármacos antiagregantes plaquetários.....	9
3.1.1 Inibidores da cicloxigenase.....	9
3.1.2 Antagonistas do receptor de ADP.....	11
3.1.3 Antagonistas do receptor da glicoproteína IIb / IIIa.....	12
3.2 Fármacos anticoagulantes.....	13
3.2.1 Antagonistas da vitamina K.....	15
3.2.2 Inibidores indirectos da trombina.....	16
3.2.3 Inibidores directos da trombina.....	19
3.2.4 Inibidores do factor Xa.....	20
4. Considerações finais.....	25
5. Referências bibliográficas.....	28

## Índice de Figuras

- Figura 1.** Imagens referentes a um gato com achados de cardiomiopatia hipertrófica em que se observa uma imagem radiográfica com aumento do átrio esquerdo, observando-se “Coração de S. Valentim” (1a), uma imagem ecocardiografica de uma parede ventricular espessada (1b) e uma Imagem ecocardiográfica demonstrando um trombo na artéria Aorta (1c). Imagens gentilmente cedidas por: Clínica Hospital Veterinário, Figueira da Foz.....3
- Figura 2.** Esquema representativo da cascata do ácido araquidónico e local de actuação do AAS.....10
- Figura 3.** Esquema representativo do local de actuação das tienopiridinas nas plaquetas.....11
- Figura 4.** Esquema representativo do local de actuação dos inibidores do factor Xa na cascata da coagulação ..... 21

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Tabela resumo dos fármacos utilizados na profilaxia do tromboembolismo.....	24
--	----

## **Lista de Abreviaturas**

2D – Modo bidimensional  
AAS – Ácido acetilsalicílico  
AE – Átrio esquerdo  
aue – Aurícula esquerda  
Ao – Artéria aorta  
AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides  
ADP – Adenosina difosfato  
AHIM – Anemia hemolítica imunomediada  
ALT – Alanina aminotransferase  
APC – Proteína C recombinante activada  
aPTT – Tempo de tromboplastina parcial activada  
AST – Aspartato aminotransferase  
AT - Antitrombina  
AVC – Acidente vascular cerebral  
BID – Duas vezes ao dia  
CID – Coagulação intravascular disseminada  
CK – Creatitina quinase  
CM – Cardiomiopatia  
CMH – Cardiomiopatia Hipertrófica  
CRI – “Constant rate infusion” - Infusão com taxa constante  
d - Dias  
DV – Dorso Ventral  
ECG - Electrocardiograma  
FE – Fracção de Encurtamento  
FC – Frequência Cardíaca  
FT – Factor tecidular  
FvW – Factor de Von Willebrand  
GP – Glicoproteína  
H/Hrs - Horas  
HIT – Trombocitopénia induzida por heparina  
HBPM – Heparina de baixo peso molecular  
HNF – Heparina não fraccionada  
IC – Insuficiência Cardíaca  
ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva  
IDT – Inibidores directos da trombina  
IECA – Inibidor da enzima conversora da angiotensina

INR- “International Normalization Ratio” – Relação de normalização internacional

ISI – “International Sensivity Index” – Índice de sensibilidade internacional

IV – Intra venoso

n - Amostra

OTSVE – Obstrução do tracto de saída do Ventrículo esquerdo

PO – Administração por via oral

PT – Tempo de protrombina

q - cada

SID – Uma vez ao dia

SC – Sub-cutâneo

TE – Tromboembolismo

TEA – Tromboembolismo Arterial

TEV – Tromboembolismo venoso

TID – Três vezes por dia

TM - Trombomodulina

UI – Unidades internacionais

VE – Ventrículo esquerdo

VD – Ventro Dorsal

VKAs – Antagonistas da Vitamina K

Vs - Versus

< - Menor

> - Maior

≤ - Menor ou igual

≥ - Maior ou igual

= - Igual a

≈ - Aproximadamente igual a

% - Percentagem

## Lista de Unidades

cm – Centímetro

Da - Daltons

Kg – Kilogramas

mg - Miligrama

mg/gato - Miligrama por gato

mg/Kg - Miligrama por quilograma

mg/Kg/dia - Miligrama por quilograma por dia

ml - Mililitro

mm - Milímetro

mm/s - Milímetros por segundo

mV - Milivolt

µg - Microgramas

UI/Kg - Unidades internacionais por quilograma

°C - Graus centígrados

## Introdução

No âmbito do plano de estudos do 11º semestre do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária pela Escola Universitária Vasco da Gama, foi realizado o estágio curricular na área de clínica de animais de companhia, no período de 1 de Outubro de 2014 a 28 de Fevereiro de 2015.

O estágio curricular foi dividido em duas fases, sendo que a primeira foi realizada no Hospital “ARS Veterinária” em Barcelona (Espanha), e a segunda no “Centro Hospitalar Veterinário” no Porto (Portugal), sob a orientação da Dra. Inma Beas e Dr. Lénio Ribeiro respectivamente. A orientação interna esteve a cargo da Professora Doutora Maria João Vieira como orientadora, e do Dr. João Oliveira como co-orientador, ambos docentes da Escola Universitária Vasco da Gama.

O objectivo do estágio curricular foi aplicar os conhecimentos teóricos adquiridos até à data, e desenvolver capacidade de raciocínio clínico bem como a compreensão da sua importância no contexto real da profissão.

Durante o estágio houve a oportunidade de acompanhar e participar nas actividades de rotina da clínica de animais de companhia, adquirir noções de abordagem inicial aos pacientes, tomada de decisões e seguimento clínico dos casos. Assim as actividades desenvolvidas neste período incluíram a realização de exames físicos diários e monitorização de pacientes internados, administração de fármacos, colheitas de sangue, cateterização e realização de exames complementares de diagnóstico. Houve ainda a possibilidade de acompanhar e auxiliar os Médicos-Veterinários nas consultas, preparações pré-cirúrgicas, cirurgias e recobro pós cirúrgico.

Tendo em conta o meu interesse por cardiologia, o tema escolhido no presente trabalho foi a “Profilaxia do Tromboembolismo da Cardiomiopatia Hipertrófica”.

Uma vez que a cardiomiopatia hipertrófica felina é a patologia cardíaca mais comum em felinos e tem como grande complicação o tromboembolismo arterial, fortemente associado a grande morbilidade e mortalidade, decidiu-se juntar estas duas realidades e fazer uma revisão bibliográfica sobre o estado actual dos conhecimentos e aplicabilidade da profilaxia desta complicação em Medicina Veterinária.

## Revisão bibliográfica

### 1. A cardiomiopatia hipertrófica

A Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH) é uma das cardiopatias mais comuns em gatos (Ware, 2007). Esta patologia é responsável por cerca de 58% a 68% dos casos de cardiomiopatia em felinos (Ettinger & Feldman, 2013).

A CMH caracteriza-se por uma hipertrofia do músculo cardíaco (Nelson & Couto, 2014), podendo ocorrer de diversas formas, e com diferentes graus de gravidade (August, 2006).

Geralmente observa-se uma hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) tendo como consequência a diminuição do diâmetro da câmara ventricular, hipertrofia dos músculos papilares, e em certos casos, dilatação das aurículas principalmente da esquerda (Belerenian *et al.*, 2001).

A etiologia é ainda hoje desconhecida (Tilley & Smith Jr., 2008), pensando-se que poderá estar relacionada com alterações genéticas (CMH primária). Diversos estudos sugeriram que os felinos das raças “Persa”, “Maine Coon”, “Ragdoll” e “Pêlo Curto Americano” são os mais predispostos para esta patologia (Ware, 2007). A hipertrofia pode ocorrer também de forma secundária a processos infecciosos, tóxicos, metabólicos ou outras patologias sistémicas (CMH secundária) (Tilley & Smith Jr., 2008),

A CMH primária afecta maioritariamente machos, geralmente entre os 3 meses e os 17 anos, sendo que a média de idades se encontra entre os 4 e os 7 anos (Belerenian *et al.*, 2001).

A apresentação clínica é bastante variável e vai desde uma forma subclínica até ao aparecimento dos sinais característicos de insuficiência cardíaca descompensada. A forma subclínica pode ser identificada após a identificação de alterações na auscultação em gatos aparentemente saudáveis (Paige *et al.*, 2009). A prevalência estimada da cardiomiopatia subclínica em gatos com sopro cardíaco, som de galope ou arritmia com base em ecocardiografia, varia de cerca de 31% a mais do que 50% (Atkins, 2005; Nelson & Couto, 2014). A dispneia é o sinal clínico mais comum na apresentação inicial de gatos com insuficiência cardíaca (prevalência que varia de 16 a 48%, em vários estudos clínicos), por vezes com crepitações pulmonares à auscultação, sopro (50% dos casos) tipicamente mais alto no ápex esquerdo, sons de galope (40%, geralmente S4), e/ou arritmia (25 a 40% dos casos) (Atkins, 2007).

Quando a apresentação inicial é o choque cardiogénico, os sons cardíacos podem estar abafados, a mucosa oral pálida, o pulso pode variar de normal a fraco ou ausente, e o fígado poderá estar aumentado à palpação (raro) (Atkins, 2007).

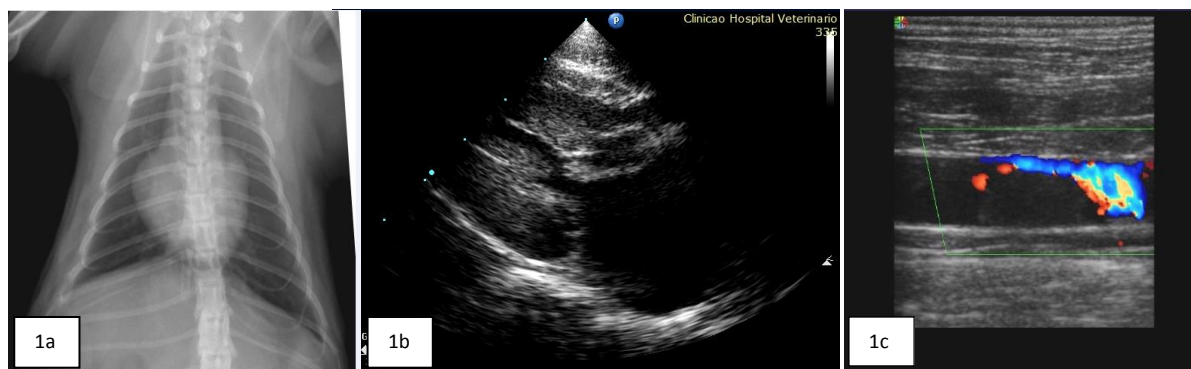
Segundo Tilley e Smith Jr. (2008) há ainda outros sinais frequentes em gatos com patologia miocárdica, tais como, fraca condição corporal, fraqueza, letargia, e, mais raramente, intolerância ao exercício, anorexia, paralisia dos membros posteriores, tosse e distensão abdominal.

A apresentação clínica, a radiografia torácica e o electrocardiograma (ECG) podem apresentar alterações sugestivas desta patologia (Tilley & Smith Jr., 2008).

Na radiografia torácica a cardiomegália é a alteração mais comum em gatos com CMH que apresentam dilatação atrial esquerda, podendo observar-se o clássico “coração de S. Valentim nas projecções DV ou VD (Ettinger & Feldman, 2013) (Figura 1a). Podem-se identificar igualmente sinais de edema pulmonar com padrão intersticial e alveolar e/ou efusão pleural (Caro, 2008). No ECG o desvio do eixo à esquerda (Caro, 2008) com voltagens de onda R > 0,7 mV nas derivações I ou aVL (Tilley & Smith Jr., 2008) e o bloqueio fascicular anterior esquerdo são fortemente sugestivos de CMH (Atkins, 2007). Ondas P amplas (>0.04s) ou altas (>0.25Mv) podem prever o aumento atrial (Tilley & Smith Jr., 2008).

Apesar destas alterações, o diagnóstico definitivo é feito por ecocardiografia (Tilley & Smith Jr., 2008),

No exame ecocardiográfico o diagnóstico é feito com base na presença de um espessamento global da parede ventricular (Figura 1b). Gatos com CMH leve podem apresentar espessamento discreto ou somente focal, o que poderá originar resultados duvidosos (Nelson & Couto, 2014).



**Figura 1** : Imagens referentes a um gato com achados de CMH em que se observa uma imagem radiográfica com aumento do átrio esquerdo, observando-se “Coração de S. Valentim” (1a), uma imagem ecocardiográfica de uma parede ventricular espessada (1b) e uma imagem ecocardiográfica demonstrando um trombo na artéria Aorta (1c). Imagens gentilmente cedidas por: Clínica Hospital Veterinário, Figueira da Foz.

Considera-se o valor de 5.5 mm como o limite superior da espessura diastólica do septo e parede livre ventricular esquerda. Valores superiores a 6 mm são evidência de hipertrofia concêntrica (Hägström, 2006; Caro, 2008).

Gatos com CMH grave apresentam espessuras iguais ou superiores a 8 mm no que diz respeito à espessura da parede livre ventricular esquerda e ao septo interventricular em diástole. Os músculos papilares geralmente também se encontram espessados. Pode ocorrer igualmente obstrução do tracto de saída do VE (OTSVE) (Nelson & Couto, 2014), observável em aproximadamente metade dos casos de CMH em felinos (Ferasin, 2012).

A obstrução do tracto de saída do ventrículo esquerdo (OTSVE) é um importante componente fisiopatológico da CMH, e quando está presente em condições de repouso é um preditor de graves

consequências, tais como a insuficiência cardíaca progressiva e morte cardiovascular (Maron *et al.*, 2006). Esta obstrução deve-se não só à hipertrofia do septo interventricular, mas também devido ao movimento anterior sistólico da válvula mitral, que se caracteriza por um movimento do folheto anterior da mesma para o septo inter-ventricular e que interfere com o tracto de saída do VE, numa dada altura da sístole. Este facto é responsável ainda por uma regurgitação mitral visível ao ecocardiograma com doppler a cores (Ferasin, 2012).

A Fração de encurtamento (FE) do ventrículo está geralmente normal ou aumentada em fases iniciais porém com a progressão da doença ocorre dilatação das câmaras e a contratilidade poderá diminuir (FE  $\approx$  23% a 29%) (Nelson & Couto, 2014).

O aumento do átrio esquerdo (AE) pode ser discreto a relevante, podendo nestes pacientes observar-se um contraste espontâneo (“smoke”) no interior do mesmo. Isto deve-se a estase sanguínea e a agregação plaquetar, sendo um sinal bastante preditivo para tromboembolismo arterial (TEA) (Nelson & Couto, 2014).

A terapêutica dos animais com CMH que se apresentam com sinais congestivos é a terapêutica geral de insuficiência cardíaca (IC) e visa facilitar o enchimento ventricular, aliviar a congestão, controlar arritmias, minimizar isquémia e prevenir tromboembolismo. O uso de beta-bloqueantes como o propranolol ou atenolol, principalmente nos casos de OTSVE pode ser útil dependendo da apresentação clínica (Caro, 2008; Rishniw & Pion, 2011).

O prognóstico desta doença tem alta variabilidade dependendo de diversos factores, entre eles a resposta ao tratamento e a ocorrência de fenómenos tromboembólicos, o grau de progressão da doença e ainda o desenvolvimento de arritmias. Os felinos que apresentam grau discreto de hipertrofia podem viver sem sintomas por vários anos. Ao contrário destes, animais com hipertrofia do VE e aumento atrial acentuado/grave apresentam maior risco para IC, morte súbita e TEA. O prognóstico é geralmente reservado para gatos que apresentam TE e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (média 2 a 6 meses de vida) (Nelson & Couto, 2014).

A principal e mais grave complicação da CMH e de outras formas de cardiomiopatias em felinos é o TEA. Para além desta, existem outras causas de descompensação ou IC como a fibrilhação atrial e outras taquiarritmias, que comprometem o enchimento diastólico e exacerbam a congestão venosa; a taquicardia ventricular e outras arritmias podem também levar a síncope ou morte súbita. A insuficiência biventricular refractária é outra grave complicação que se pode desenvolver e originar choque cardiogénico (Nelson & Couto, 2014).

## 2. O tromboembolismo arterial

Entende-se por trombo a formação de um coágulo no interior do coração ou de vasos sanguíneos. Quando o trombo emboliza numa artéria periférica, ocorre o tromboembolismo arterial (TEA) (Pereira *et al.*, 2013).

Segundo Hamel-Jollette *et al.*, (2009), o TEA foi descrito como uma complicação que ocorre em 48% dos gatos que sofrem de cardiomiopatia, e Hogan (2011b) refere que TEA foi encontrado em 12% a 28% dos gatos com cardiomiopatia hipertrófica (CMH), e 27% dos gatos com cardiomiopatia não diferenciada. Ainda segundo este autor, 12% a 17% dos gatos com CMH correm risco de tromboembolismo.

O TEA é uma complicação bastante comum e geralmente muito grave de doença cardíaca em gatos (Hogan, *et al.*, 2013), estando geralmente associada a altas taxas de morbilidade e mortalidade Borgeat *et al.*, (2014).

Esta patologia é causada por um processo em que há a formação de um trombo, tipicamente no átrio esquerdo (AE) ou aurícula esquerda (aue), podendo este ou parte dele desprender-se e viajar através da Artéria Aorta (Ao) deslocando-se para um ou mais vasos distais (Marshall & Koors, 2010).

O desenvolvimento do TEA tem sido classicamente descrito através da **tríade de Virchow**. A **estase sanguínea**, o **dano endotelial** e **estado de hipercoaguabilidade** são alterações que propiciam a formação de TEA (Moise, 2005; Ettinger & Feldman, 2013).

O aumento das dimensões do AE são um forte preditor do risco de TEA. Pensa-se que ocorre estase sanguínea associada a este aumento, que propicia a agregação plaquetária predispondo a formação de trombos intracavitários (Strickland, 2007).

No estado normal, existe um equilíbrio delicado entre a formação de trombos e a sua dissolução. Este equilíbrio permite a reparação contínua da lesão endotelial, evitando o desenvolvimento de trombos (Ettinger & Feldman, 2013).

As alterações do fluxo sanguíneo com o aparecimento de fluxo turbulento predispõem à lesão endotelial, com exposição de colagénio subendotelial e activação do factor de von Willebrand (FvW) que promove a activação e adesão de plaquetas ao subendotélio alterado (hemostase primária). Estas plaquetas activadas libertam adenosina difosfato (ADP), que provoca a libertação de tromboxano A<sub>2</sub> causando vasoconstrição e maior recrutamento de plaquetas de modo a formar um coágulo (hemostase secundária) (Moise, 2005). As células endoteliais não danificadas em torno da área afectada sintetizam e libertam prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), que actuam de modo a restringir o crescimento do coágulo ao local. As plaquetas no coágulo proporcionam locais para os complexos de enzimas pró-coagulantes de modo a activar a hemostasia secundária para a formação do tampão de fibrina. Esta cascata complexa envolve a activação de proteases para formar fibrina com estabilização do coágulo (Moise, 2005).

Com a formação do tampão hemostático e o processo de cicatrização endotelial, mecanismos fibrinolíticos são activados para quebrar o tampão hemostático em desenvolvimento, impedindo assim excessiva formação de trombos. O tromboembolismo acontece então quando há uma alteração do equilíbrio entre a formação de trombos e a fibrinólise (Ettinger & Feldman, 2013).

O local mais comum de embolização é então a trifurcação aórtica distal (mais de 90% dos gatos com doença tromboembólica), podendo ainda alojar-se no interior de artérias braquiais, de vários órgãos como o rim por exemplo, no próprio coração (Nelson & Couto, 2014) e ainda artérias viscerais e cerebrais (Marshall & Koors, 2010).

O nível de enfarte é dependente do tamanho e estabilidade do êmbolo, uma vez que a obstrução ocorre quando o tamanho do êmbolo excede o diâmetro do vaso (Ettinger & Edward C. Feldman, 2013).

A perda de pulso arterial femural em gatos é altamente indicativo de TEA. Sinais de TE sistémico em gatos, estão geralmente associados a cardiomiopatias (ou miocardites), embora os trombos possam também estar associados a doenças em outros sistemas orgânicos incluindo doença pulmonar (Fuentes, 2006). Os trombos de menor tamanho podem causar enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, monoparésia do membro anterior, enfartes renais ou, mais raramente, isquémia mesentérica (Fuentes, 2006).

Os achados clínicos dependem da área afectada bem como da extensão e duração do bloqueio arterial, sendo muito comum observar-se desconforto respiratório ao exame físico (Nelson & Couto, 2014).

A embolização da Ao distal é um exemplo comum que se caracteriza por défices neurológicos (parésia) a nível dos membros pélvicos. Os pulsos femurais encontram-se ausentes, membros frios e os músculos tornam-se rígidos e dolorosos (mais comum o gastrocnémio e tibial cranial). O animal arrasta o membro e a sensibilidade do mesmo está diminuída, podendo ocorrer uma afecção mais grave num dos membros pélvicos em relação ao contralateral. Já a embolização de uma artéria braquial causa monoparésia do membro anterior provocando claudicação intermitente (Nelson & Couto, 2014).

De uma forma geral os animais podem apresentar estados azotémicos, que podem resultar de desidratação, débito cardíaco deficiente como consequência de embolização de artérias renais; e danos musculares/necrose que são acompanhados por aumentos da ALT e AST com início nas primeiras 12 horas (pico às 36h). Os danos musculares causam ainda aumento significativo dos níveis de lactato e CK. Acidose metabólica, CID, hipercalémia e hiperglicémia devido a stress podem estar igualmente presentes (Nelson & Couto, 2014).

O TEA na aorta distal, é, geralmente, o mais grave, e os sinais podem persistir de horas a semanas (Fuentes, 2006).

Aproximadamente 70% dos animais com o acometimento de apenas um membro sobrevivem após a alta, mas este número é inferior a 30% quando ocorre envolvimento de dois membros (Pereira *et al.*, 2013).

O diagnóstico clínico é feito com base nos sinais clínicos sugestivos anteriormente mencionados, mas a presença de um trombo intracardíaco associado a alterações no coração (principalmente aumento do AE) observáveis à ecocardiografia pode ser altamente sugestivo. Para além destes, a ausência de pulso femoral em conjunto com achados radiográficos, de auscultação e exame físico são também frequentemente considerados diagnóstico (Nelson & Couto, 2014).

O exame ultrassonográfico com Doppler também pode auxiliar o clínico a perceber se existe fluxo sanguíneo para o membro, bem como a localização e tamanho do trombo(s) presente(s). A angiografia venosa ou arterial, ou a angiocardiografia é o método mais preciso para localização do(s) trombo(s), no entanto este procedimento requer sedação, e não será o ideal para aplicação num paciente instável (Ettinger & Feldman, 2013).

A abordagem terapêutica conservadora consiste em dar tempo ao próprio sistema trombolítico do animal de forma a que ocorra lise do trombo, geralmente durante a administração antitrombótica de agentes, tais como a heparina, varfarina, ou ácido acetilsalicílico (AAS). Esta forma de terapia tem sido relatada como sendo bem sucedida em 37-39% dos gatos (Reimer *et al.*, 2006).

De acordo com Fox (2007), o tratamento é direcionado para controlo da CMH concomitante ou arritmias (especialmente associada a hipercalémia); tratamento de suporte (como suplementação nutricional, correção da hipotermia e evitar automutilação); diminuição da dor; medidas para limitar o crescimento/formação do trombo através de terapia trombolítica (estreptoquinase ou activador recombinante tecidual do plasminogéneo) ou anticoagulante; e monitorização intensiva e prevenção.

Para além do tratamento médico pode também recorrer-se teoricamente ao tratamento cirúrgico, porém a remoção cirúrgica não está recomendada em gatos, devido aos riscos que a cirurgia pode trazer, para além de um dano neuromuscular significativo causado por isquémia que pode já ter ocorrido no momento da cirurgia (Nelson & Couto, 2014).

Pode ainda ser realizada a resolução por técnicas de intervenção como a trombectomia, que consiste numa técnica de injeção de um jacto salino pressurizado de forma a lisar o trombo e criar um vácuo na região imediatamente adjacente ao local. Um estudo experimental resultou no sucesso de dissolução de trombos em 5 dos 6 gatos submetidos ao mesmo, sendo que três deles sobreviveram até à alta (Reimer *et al.*, 2006).

### **3. Profilaxia do tromboembolismo**

Dadas as graves consequências do TEA nos animais com CMH, uma das linhas do tratamento consiste na profilaxia tromboembólica. Com os avanços no conhecimento da biologia das plaquetas e do seu envolvimento na etiologia tromboembólica em inúmeras doenças em cães e gatos, a manipulação farmacológica da função das plaquetas torna-se cada vez mais relevante em medicina veterinária. Em medicina humana o tratamento com fármacos antiplaquetários ao longo da última década tem avançado substancialmente, e vários inibidores de plaquetas têm sido alvo de estudo e desenvolvimento (Wiinberg, 2012).

A prevenção pode ser classificada em duas formas, primária ou secundária. A prevenção primária visa prevenir um primeiro evento de TEA em gatos com alto risco que sofram de doença cardíaca (Hogan, 2011), sendo que a prevenção secundária tem como objectivo a prevenção de um segundo episódio após já ter ocorrido um primeiro (Hogan, 2011).

#### **Recomendações de profilaxia**

Apesar de não existir consenso nas indicações da prevenção primária, de uma forma geral, esta está recomendada para gatos que possuam um ou mais dos seguintes parâmetros: Rácio AE:Ao (medição transversal)  $\geq 1.7$  em exame ecocardiográfico 2D, o diâmetro do AE durante a sístole  $\geq 2.0$ cm no modo-M do exame ecocardiográfico, a presença de contraste “smoke” no AE no exame ecocardiográfico 2D (Hogan, 2011), e uma diminuição no enchimento ventricular esquerdo (Bonagura & Twedt, 2014). Schober (2006) sugeriu que baixas velocidades de fluxo ( $>0,25$ m/s) no apêndice auricular esquerdo estão correlacionadas com a presença de contraste espontâneo e risco de TEA em gatos. A prevenção secundária está sempre recomendada para gatos que já sofreram um episódio de tromboembolismo, ou que sofram de tromboembolismo recorrente independentemente do exame ecocardiográfico (Hogan, 2011).

O uso não comprovado e não dirigido de agentes antitrombóticos para a prevenção do TEA no gato é generalizado. Os estudos existentes em medicina veterinária são retrospectivos e com um pequeno número de animais, o que dificulta quaisquer conclusões estatisticamente significativas.

Desta forma, a seguinte exposição de medicamentos destaca classes individuais com conhecido efeito e possível eficácia em gatos com risco de aumentado de TEA (Hogan, 2011).

### 3.1. Antiagregantes plaquetários

As plaquetas têm sido implicadas na patogénese de distúrbios trombóticos arteriais, e, por esta razão, as alterações na função plaquetária podem desempenhar um papel crucial no TEA. Os fármacos antiagregantes plaquetários classificam-se consoante o mecanismo pelo qual evitam a activação das plaquetas (Molina *et al.*, 2005) e assim serão discutidas as várias classes de fármacos no presente trabalho.

#### 3.1.1. Inibidores da cicloxigenase

Os inibidores plaquetários inibem a agregação e adesão plaquetária. Após lesão endotelial, o colagénio subendotelial fica exposto, o que faz com que as plaquetas adiram ao mesmo. Esta ligação faz com que as plaquetas se activem, resultando na libertação de ADP e serotonina que ainda vem exacerbar esta activação e seu recrutamento (Laforcade, 2010).

A cascata do ácido araquidónico resulta na síntese de mediadores inflamatórios. Fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINES) são amplamente utilizados na prática clínica inibindo a cicloxigenase que sintetiza os precursores das prostaglandinas e tromboxanos (Nutescu *et al.*, 2005).

O ácido acetilsalicílico (AAS) actua de forma irreversível na inibição da enzima cicloxigenase, reduzindo assim a síntese de tromboxano A<sub>2</sub>, a libertação de serotonina e vasoconstrição (Nutescu *et al.*, 2005) conduzindo a uma reduzida agregação plaquetária no local da lesão vascular (Laforcade, 2010) (Figura 2). Assim, o ácido acetilsalicílico tem sido utilizado profilaticamente de modo a prevenir tromboembolismo em cães e gatos com doenças como a dirofilariose ou algumas patologias cardíacas (Laforcade, 2010).

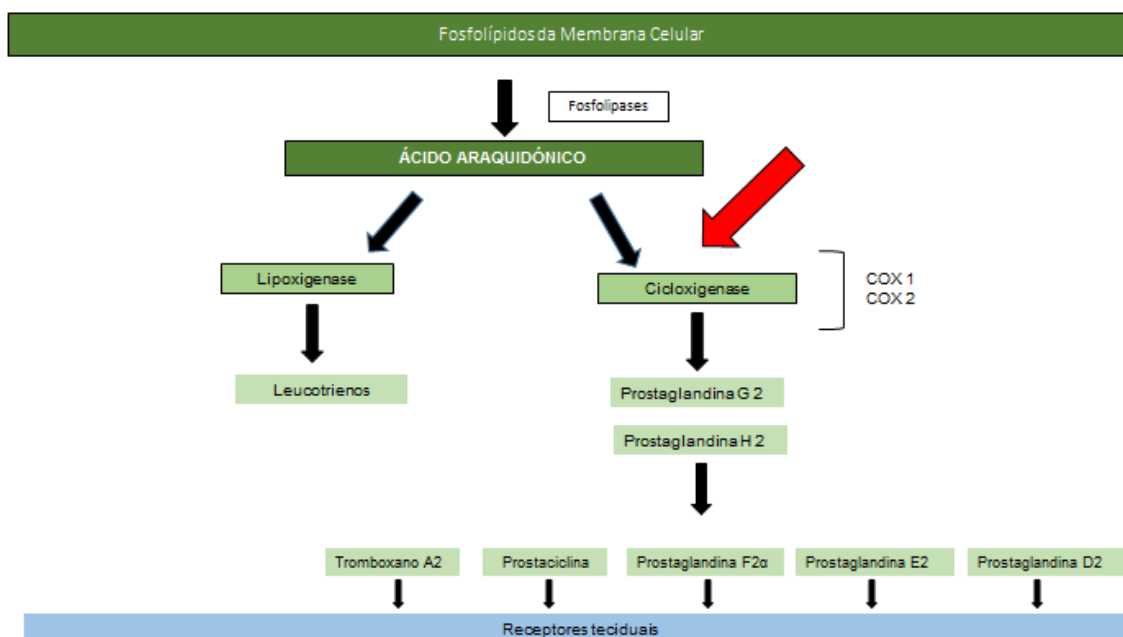
A inibição de plaquetas induzida pelo ácido acetilsalicílico é irreversível, com a duração do tempo de vida da plaqueta (10 dias no homem, de 5-6 dias em cães, 30 horas em gatos) (Wardrop, 2002).

Este fármaco segundo Nelson e Couto (2014), tem sido utilizado na trombose da aorta para inibir a agregação de plaquetas e melhorar a circulação colateral, numa dose de 10 a 25 mg/kg, administradas uma vez cada 2 ou 3 dias PO. Bonagura (2011) defende uma dose entre 5 mg a 81 mg q72h. A dose óptima de AAS que pode inibir a produção de tromboxano A<sub>2</sub>, mas afectar minimamente a síntese da prostaciclina pelo endotélio vascular não foi ainda estabelecida (Nelson & Couto, 2014).

Pode ainda ser administrado AAS em doses baixas: 5 mg/Gato PO q 48-72 h pois pensa-se que a inibição de plaquetas é mantida enquanto a inibição da produção de prostaciclina endotelial

(PGI), um antagonista da agregação plaquetária e a vasoconstrição, não estão afectadas. Não foi provado que a administração de dose mais baixa de AAS seja mais eficaz do que a dose padrão (Hogan, 2011).

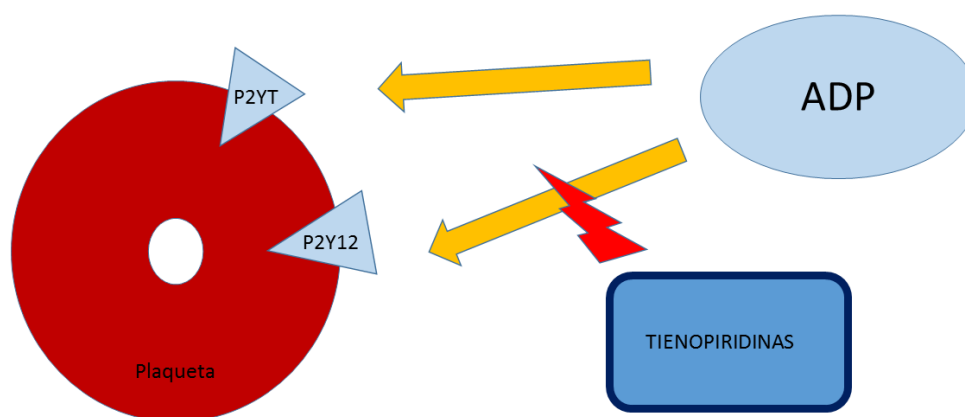
O AAS tem sido amplamente utilizada com pouco risco, podendo não evitar tromboembolismo inicial ou recorrente. No entanto, esta é ainda frequentemente recomendada para gatos especialmente com um moderado aumento do átrio esquerdo. O aparecimento de vômitos e inapetência exigem a descontinuação do fármaco, podendo haver efeitos colaterais em alguns gatos (Nelson & Couto, 2014), nomeadamente irritação gastrointestinal e ulceração (Wardrop, 2002).



**Figura 2:** Esquema representativo da cascata do ácido araquidônico e o local de actuação do AAS.

### 3.1.2 Antagonistas do receptor de ADP (Adenosina difosfato)

As tienopiridinas são uma classe de inibidores de plaquetas que atuam através de antagonismo do receptor de adenosina difosfato (ADP) (Marshall & Koors, 2010). Estas inibem irreversivelmente a ligação da ADP aos receptores específicos presentes nas plaquetas (P2Y12) (Hamel-Jolette *et al.*, 2009) (Figura 3).



**Figura 3:** Esquema representativo do local de actuação das tienopiridinas nas plaquetas.

O bloqueio do receptor de ADP prejudica a reacção de libertação de plaquetas e activação (mediada por ADP) da GP IIb/IIIa, reduzindo assim a resposta de agregação (Hamel-Jolette *et al.*, 2009), tendo como resultado uma resposta inibitória mais potente do que o AAS (Bonagura & Twedt, 2014).

A **ticlopidina** diminui efectivamente a agregação plaquetária em gatos, estando porém associada a efeitos adversos como vómito e anorexia, o que a torna pouco útil para uso clínico (Laforcade, 2010; Brainard, 2013).

Um outro fármaco desta classe é o **clopidogrel** que inibe a ligação ao receptor P2Y12 nas plaquetas. Tem sido usado em medicina veterinária e tem como protocolo de dosagem 18,75 mg por gato q24h PO segundo Bonagura e Twedt (2014). Outros autores sugeriram que um intervalo de dose de 18,75 a 75 mg PO q24h, pode ser bem tolerado e resulta em efeitos antiplaquetários significativos (Patrono *et al.*, 2008).

Segundo Bonagura & Twedt (2014), quando administrado em doses de 1 a 3 mg/kg q24h PO em gatos e cães, o efeito máximo antiplaquetário é observado por 3 dias e cessa no prazo de 7 dias após a descontinuação do fármaco.

Existem relatos de emese esporádica em gatos aos quais foi administrado clopidogrel, no entanto a ingestão do mesmo com alimentos parece reduzir drasticamente essa ocorrência (Bonagura & Twedt, 2014). Segundo Hogan (2004), num estudo realizado a 5 gatos não foram observados efeitos adversos gastrointestinais.

Uma análise concluiu que o clopidogrel confere uma vantagem de sobrevivência sobre o AAS em gatos que tenham anteriormente sobrevivido a uma embolia cardiogénica (Hogan *et al.*, 2013).

Num estudo realizado no período de um ano para determinar se havia diferença na recorrência do TE secundário entre o AAS e clopidogrel, a média de sobrevivência dos gatos tratados com AAS foi de 192 dias, enquanto que com clopidogrel foi de 443 dias. Estes animais receberam medicação nas doses de 81 mg PO q3d Vs 18.75 mg PO q24 horas de AAS e clopidogrel respectivamente. O clopidogrel foi então associado a uma significativa melhoria da sobrevivência comparando com o AAS no período de estudo acima referido. Este foi o primeiro estudo prospectivo em profilaxia trombofílica no tromboembolismo de ordem cardíaca que demonstrou uma significativa melhoria na sobrevivência, proporcionando assim orientação clínica objetiva para terapia antitrombótica (Hogan *et al.*, 2013).

O **prasugrel** é um novo fármaco na classe de inibidores P2Y12 que é mais potente do que o clopidogrel e, apesar da crescente popularidade para aplicações em seres humanos, ainda não foi extensivamente estudado em espécies veterinárias (Brainard, 2013b).

O **ticagrelor** é também um novo fármaco, administrado por via oral, que inibe igualmente a ligação ao receptor P2Y12. Este composto não é metabolizado via hepática, e resulta numa inibição reversível do receptor P2Y12 através da inibição não competitiva no local de ligação ao receptor específico. O uso de ticagrelor foi relatado somente em estudos experimentais, e não há evidência disponível sobre o seu uso em pacientes veterinários (Brainard, 2013b).

### **3.1.3 Antagonistas do receptor da glicoproteína (GP) IIb/ IIIa**

Estes agentes antiplaquetários bloqueiam a ligação das plaquetas ao fibrinogénio, a fase final para a agregação plaquetária (Laforcade, 2010).

A glicoproteína IIb/IIIa consiste numa integrina que pertence a um grupo de proteínas transmembranares que funciona como um receptor de plaquetas que liga ao fibrinogénio para posterior activação das mesmas (Smith, 2006).

O dano de um vaso e a adesão plaquetar transformam este receptor aumentando a sua afinidade para o factor de fibrinogénio e para o FvW, conduzindo à agregação das plaquetas (Smith, 2006).

Estes fármacos actuam então impedindo a agregação de plaquetas ativadas através do bloqueio da integrina  $\alpha\text{IIb}\beta_3$ . Como exemplos temos o abciximab, tirofiban, e eptifibatide. São fármacos administrados por via intra-venosa (Wiinberg, 2012).

O **abciximab** foi utilizado em modelos canino e felino com lesão arterial, e não tem efeitos adversos nos animais utilizados nestes ensaios clínicos (Laforcade, 2010).

O uso de abciximab tem sido amplamente descrito em modelos experimentais caninos de trombose do stent arterial coronário e enfarte agudo do miocárdio. Doses referidas de 0,2-0,8 mg / kg resultaram em > 90% de inibição da agregação de plaquetas, e foram associadas igualmente a dissolução de trombos. Este fármaco foi também avaliado num modelo de lesão arterial em gatos, tendo estes recebido abciximab, AAS ou ambos. Os gatos no grupo tratado com AAS e abciximab mostraram significativa inibição da função das plaquetas e menor formação de trombos em comparação com aqueles que receberam AAS isoladamente (Smith, 2006).

O **tirofiban** é um derivado da tirosina, que também inibe competitivamente o receptor GP IIb/IIIa, tendo sido avaliado em estudos experimentais de modelos caninos de trombose de stent coronário. O protocolo de dose de 180  $\mu\text{g}/\text{kg}$  q10m (X2), seguido de 0,3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  / min CRI resultou em > 90% de inibição da agregação de plaquetas. A utilização de tirofiban foi também descrita no modelo experimental de isquémia cardíaca em gatos numa dose de 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  IV, seguida de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  CRI durante 20 minutos. Esta dose impediu isquémia induzida pela activação de plaquetas (Rukshin *et al.*, 2002).

O **eptifibatide** é um heptapéptido cíclico que actua por inibição competitiva devido à afinidade para o receptor da GP IIb/IIIa. Tem sido avaliado igualmente em estudos experimentais de modelos caninos de trombose de stent coronário. Foi usado o protocolo de 180  $\mu\text{g}/\text{kg}$  q10m (X2), seguido de 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  CRI durante 20 minutos, resultando em > 90% de inibição de agregação plaquetária (Rukshin *et al.*, 2002). Este medicamento inibe ainda a agregação plaquetária in vitro em felinos. No entanto, em doses necessárias para manter a inibição de plaquetas em gatos normais, este fármaco foi associado a falhas e irregularidades circulatórias, assim como morte súbita (Smith, 2006; Smith, 2012). Assim, o uso de eptifibatide não é recomendado em gatos (Smith, 2006; Laforcade, 2010).

### 3.2. Anticoagulantes

Há mais de 50 anos, as opções anticoagulantes para o tratamento e prevenção da trombose têm sido limitadas principalmente aos agentes tradicionais, tais como a heparina não fraccionada (HNF) e antagonistas da vitamina K orais, tais como varfarina. Estes agentes tradicionais têm bastantes limitações que complicam a sua utilização clínica. Assim, uma variedade de novos anticoagulantes com melhores perfis farmacológicos e clínicos foram recentemente introduzidos ou estão em desenvolvimento, oferecendo vantagens sobre as terapias tradicionais (Nutescu *et al.*, 2005).

Especificamente, o progresso tem sido feito através do desenvolvimento de heparinas de baixo peso molecular (HBPM), inibidores do factor Xa e inibidores directos da trombina. Devido à sua conveniência e facilidade de utilização, estes novos compostos estão a competir com os anticoagulantes tradicionais (Nutescu *et al.*, 2005) em gatos (Laforcade, 2010).

Existem hoje quatro classes principais de anticoagulantes disponíveis para a prevenção e tratamento do tromboembolismo: antagonistas da vitamina K como por exemplo a varfarina, inibidores indirectos da trombina tais como heparina não fracionada (HNF) e heparina de baixo peso molecular (HBPM); inibidores directos da trombina e inibidores do factor Xa (Nutescu *et al.*, 2005). Estes fármacos actuam em diferentes etapas da cascata da coagulação inibindo-a (Figura 4).

#### Cascata da Coagulação

A formação do coágulo de fibrina envolve complexas interações entre proteases plasmáticas e seus cofatores, tendo como objectivo a formação de uma enzima (trombina), que, por proteólise, converte o fibrinogénio solúvel em fibrina (insolúvel) (Mann *et al.*, 2003).

O início do processo de coagulação depende da exposição do sangue a componentes decorrentes de lesões estruturais (dano vascular) ou alterações bioquímicas (por ex., libertação de citocinas). A iniciação da coagulação faz-se mediante expressão do seu componente crítico, o factor tecidual (FT) ou tromboplastina e sua exposição ao espaço intravascular (Mann *et al.*, 2003).

O FT é uma glicoproteína de membrana de 45000 Da, que funciona como receptor para o factor VII da coagulação. O FT não é normalmente expresso em células em contacto directo com o sangue (tais como células endoteliais e leucócitos) (Drake *et al.*, 1989) mas está presente em fibroblastos subjacentes ao endotélio vascular (Franco, 2001).

O factor VII (presente em quantidades mínimas no plasma) é capaz de se ligar ao FT presente nas membranas celulares, o que resulta na sua ligação ao factor VII activando-o (VIIa), sendo que somente o complexo FT-VIIa apresenta função enzimática (Franco, 2001).

O complexo FT-VIIa tem como substratos principais o factor IX e o factor X, cuja clivagem resulta na formação do factor IXa e Xa, respectivamente, com subsequente formação de trombina e fibrina (Franco, 2001). Assim, uma vez que se dê a formação de trombina, esta enzima é capaz de

ativar o factor V em factor Va, e o factor VIII em factor VIIIa. As duas reações são fundamentais para a geração de um complexo formado pelos factores IXa e VIIIa, o qual converte o factor X em factor Xa, e do complexo factor Va/Xa, que converte a protrombina em trombina (Franco, 2001).

Um importante aspecto dessas reações é que o complexo fator IXa/fator VIIIa ativa o fator X com eficiência 50 vezes maior que o complexo fator VIIa/FT. O produto principal das reações citadas, a trombina (IIa), exibe actividades procoagulantes, convertendo o fibrinogénio em fibrina, promovendo ativação plaquetária e ativando o fator XIII da coagulação, que, por sua vez, estabiliza o coágulo de fibrina (Franco, 2001) (Figura 4).

### 3.2.1 Antagonistas da Vitamina K

A eficácia dos antagonistas da vitamina K (VKAs) foi demonstrada durante a prevenção primária e secundária de tromboembolismo venoso (TEV), prevenção de TEV sistémico em pacientes com fibrilhação atrial ou próteses valvulares, prevenção de AVC tromboembólico, e prevenção primária e secundária de enfarte agudo do miocárdio em medicina humana (Nutescu *et al.*, 2005).

A **varfarina** exerce o seu efeito anticoagulante através da inibição da acção da vitamina K, essencial para a síntese hepática de vários factores de coagulação (II, VII, IX e X), assim como das proteínas anticoagulantes C e S (Nutescu *et al.*, 2005).

O grau de depressão de factores de coagulação é dependente da dose, com uma diminuição de cada factor de cerca de 30% a 50% em doses terapêuticas. Quando a terapia com varfarina é iniciada, o efeito antitrombótico pode tardar alguns dias, devido aos diferentes tempos de semi-vida dos factores de coagulação (6 a 72 horas) (Nutescu *et al.*, 2005).

As proteínas C e S são inibidas mais rapidamente devido aos seus tempos de semi-vida mais curtos, o que pode potencialmente levar a um estado pró-coagulante “paradoxal”, durante os primeiros dias de tratamento (Nutescu *et al.*, 2005).

A varfarina pode proporcionar uma melhor protecção do que o AAS, porém, o tromboembolismo pode ainda assim ocorrer, bem como um maior potencial para efeitos adversos graves, mesmo em gatos que são monitorizados de forma intensiva (Nelson & Couto, 2014).

A dose inicial é de 0.1 mg / kg / dia PO (ou um quarto a metade de um comprimido de varfarina 1 mg), apesar de um quarto de comprimido q48h poder ser suficiente em alguns gatos (Nelson & Couto, 2014). Segundo Bonagura (2012) a varfarina deve ser administrada na dose de 0,5 mg PO diariamente.

Marshall & Koors (2010) referem que 0.06 a 0.09 mg/kg/dia PO é a dose recomendada como terapêutica profilática, e Hackner (2010) recomenda que a varfarina seja iniciada na dose de 0.05-0.1 mg / kg PO q24h. A dose terapêutica é geralmente atingida num prazo de 5-7 dias.

A monitorização do paciente é de extrema importância devido à grande variabilidade de respostas de dose e potencial risco de hemorragia. É prudente o internamento do paciente durante o início da terapia com varfarina, e deve ainda ser obtido um perfil de coagulação e contagem de plaquetas (Nelson & Couto, 2014).

A dose inicial de varfarina é ajustada para manter um PT desejável. As recomendações vão ao encontro de um valor de PT 1.25-1.5 vezes o valor base (6 a 12 segundos) (Hackner, 2010), ou, segundo Nelson & Couto, 2014, 1.3 a 2 vezes o valor base às 8 a 10 horas após a toma. Um método mais preciso é o PT padronizado representado pelo INR "International Normalization Ratio" (Nelson & Couto, 2014). O INR é calculado dividindo o PT da amostra pelo PT normal e elevar o quociente pelo ISI (Índice de Sensibilidade Internacional) da tromboplastina usada no ensaio (que deve ser dado pelo laboratório de requisição de análises (Fox, 2006)) ou  $INR = (PT_{amostra} / PT_{Normal})^{ISI}$  (Nelson & Couto, 2014). O INR deve estar compreendido entre 2,0 e 3,0 (Smith, 2000; Hackner 2010).

Se o PT ou INR estão excessivamente aumentados, a varfarina deve ser interrompida e o antídoto administrado (vitamina K1) na dosagem de 1 a 2 mg / kg / dia PO ou SC. Se o PT é prolongado ainda após 3 dias, o tratamento com vitamina K1 é continuado até que o PT seja normal e que o hematócrito esteja estabilizado (Nelson & Couto, 2014).

Aos gatos com hemorragia grave, é administrado plasma fresco congelado, concentrado de eritrócitos, ou transfusões de sangue fresco inteiro. O tratamento com varfarina pode depois ser retomado com metade da dose original, juntamente com a heparina, que é administrada por vários dias (Nelson & Couto, 2014).

São conhecidas várias desvantagens da varfarina, como a necessidade de monitorização frequente, sendo necessária a colheita de sangue repetidas vezes, assim como interações com outros medicamentos antimicrobianos e antifúngicos como metronidazol, cotrimoxazol, fluconazol, miconazol e fluoroquinolonas (Nutescu *et al.*, 2011).

Certos fármacos têm um efeito potenciador da varfarina como por exemplo a ciprofloxacina, (Israel *et al.*, 1996), diltiazem (Stoysich *et al.*, 1996; Holbrook *et al.*, 2005); outros ainda podem provocar inibição da sua acção como a ribavirina (Schulman, 2002). Outros fármacos não têm qualquer efeito sobre a acção da varfarina, como o clopidogrel (Lidell *et al.*, 2003) e o meloxicam (Türck *et al.*, 1997).

As vantagens de varfarina incluem o facto de poder ser administrado oralmente com uma dose única diária, e o seu baixo custo (Hackner, 2010).

### 3.2.2 Inibidores Indirectos da Trombina

A **heparina** é um anticoagulante natural encontrado em altas concentrações no fígado, nos grânulos dos mastócitos, basófilos, e superfícies endoteliais, e é composta por uma mistura heterogénea de glicosaminoglicanos com um peso molecular compreendido entre 1.800 a 30.000 Da (Laforcade, 2010).

A heparina tem sido usada em situações de trombose aguda ou em situações em que a mesma esteja iminente, por exemplo em casos de glomerulonefrite, anemia hemolítica imunomediada (AHIM), hiperadrenocorticism, sepsis e coagulação intravascular disseminada (CID). A heparina é também comumente usada em gatos com cardiomiopatia com aumento do átrio e aumento do risco tromboembólico (Laforcade, 2010).

#### **Heparina não fraccionada (HNF)**

A heparina não fraccionada (HNF) é um grupo de moléculas com um peso molecular de aproximadamente 15000 Da, que contém uma sequência de pentassacarídeo que se liga à antitrombina (AT), facilitando a inibição dos factores IIa, Xa, IX, e XII (Bonagura & Twedt, 2014), resultando na diminuição da disponibilidade e variabilidade na resposta anticoagulante (Nutescu *et al.*, 2005).

Não estão disponíveis estudos objetivos que avaliam o risco de hemorragia na terapia com HNF em cães e gatos, tendo sido no entanto observadas hemorragias graves em ambas as espécies tratadas com este fármaco (Bonagura & Twedt, 2014). Idealmente, antes do início da terapia com heparina, devem ser realizadas provas de coagulação incluindo contagem de plaquetas, tempo de protrombina (PT), e tempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) (Bonagura & Twedt, 2014).

A dose de heparina em cães e gatos pode ser bastante variável, e os requisitos de dosificação podem alterar ao longo do tempo devido a uma diminuição dos níveis de AT. Assim, segundo as “guidelines”, uma dose inicial deve estar compreendida entre 250 a 375 UI/kg, seguida de 150 a 250 UI/kg q6-8h SC no caso dos gatos. Infusões contínuas também são utilizados por alguns clínicos (Bonagura & Twedt, 2014).

Quando administrada em doses terapêuticas, a HNF requer monitorização laboratorial frequente, com a medição do tempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) (Bonagura & Twedt, 2014).

Como desvantagens a HNF apresenta o facto de requerer monitorização frequente sendo para isto necessário venopunções também frequentes. A via de administração SC q 6-8h pode ser uma

limitação (Bonagura & Twedt, 2014), podendo provocar ainda trombocitopénia (HIT) (Brainard, 2013a).

Em medicina humana existem relatos na literatura de casos de complicações hemorrágicas graves associados com a utilização tanto de HNF como HBPM em doentes com insuficiência renal, pois este estado predispõe a acumulação dos efeitos anticoagulantes, devido à diminuição da depuração (Nagge *et al.*, 2002; Douketis *et al.*, 2008).

O antídoto para HNF é a protamina (Dyke *et al.*, 2006), e deve ser administrado lentamente por via IV (máximo 50mg ao longo de 10 min), sob o risco de hipotensão aguda, bradicardia, hipertensão pulmonar, e dispneia (Plumb, 2015).

No caso de sobredosagem de heparina (hemorragia com risco de vida); (“off-label”): Administrar 1 mg de protamina para cada 100 unidades de heparina. Diminuir a dose de protamina em 50% por cada 30-60 minutos decorridos após a administração de heparina (Plumb, 2015).

### **Heparina de baixo peso molecular (HBPM)**

A heparina de baixo peso molecular (HBPM) é obtida por despolimerização química ou enzimática da HNF, resultando em cadeias de heparina mais curtas que têm uma maior afinidade para inibir o factor Xa, relativamente à sua actividade contra a trombina (Nutescu *et al.*, 2005).

As HBPM oferecem vantagens em relação às HNF, tais como, uma menor ligação a proteínas plasmáticas e celulares, resultando numa resposta anticoagulante mais previsível, e consequentemente, a intensidade de monitorização de rotina e ajuste de dose não são assim necessárias na maioria dos pacientes. As HBPM também têm um tempo de semi-vida mais longo, permitindo uma administração SID ou BID (vs BID ou TID com HNF), biodisponibilidade subcutânea (SC), e depuração renal dose independente (Nutescu *et al.*, 2005).

Devido à sua facilidade de utilização, as HBPM podem ser dadas mais facilmente a pacientes não internados, proporcionando aos mesmos uma forma mais cómoda e menos complexa de terapia. Estas também têm um perfil de efeitos laterais mais favorável do que a HNF, incluindo uma menor incidência de trombocitopénia induzida por heparina (HIT) e osteopénia (Nutescu *et al.*, 2005), contudo, as HBPM fazem reação cruzada com as HNF e não devem ser administradas como alternativas anticoagulantes em pacientes com HIT documentado (Nutescu *et al.*, 2005).

Bonagura & Twedt (2014) consideram que as HBPM não apresentam clara indicação de benefício clínico sobre HNF no período de gestão agudo de um TEA.

A **enoxaparina** tem sido utilizada nas doses de 100 UI/Kg q12h SC (Bonagura & Twedt, 2014), e na dose de 1 mg/kg q 12-24 horas SC (Fox, 2007; Marshall & Koors, 2010; Bonagura, 2012).

A **deltaparina** segundo Bonagura & Twedt, (2014) deve ser administrada na dose de 1.0 a 1.5mg/Kg q12h SC mas segundo outros autores deve ser administrada na dose de 100 UI/kg q 12-24hrs SC, (Fox, 2007; Marshall & Koors, 2010; Bonagura, 2012).

Poderão ser opções válidas para terapia crónica, tendo a desvantagem da administração por via SC (SID ou BID), existindo alguma controvérsia sobre a eficácia deste tratamento e a melhor forma de monitorização destas heparinas em gatos (Bonagura, 2012). Fox (2007), defende que ambos os medicamentos parecem ter uma margem de segurança muito maior do que a heparina não fraccionada, tendo vindo a ser utilizados de forma relativamente segura. A deltaparina, apesar de ter sido bem tolerada por cães e gatos, não demonstrou prevenção da ocorrência, redução da gravidade, ou diminuição da frequência da doença tromboembólica arterial em gatos (Brainard, 2013b).

Outros fatores que se consideram aquando o início da terapia com HBPM em relação às HNF são os seus custos de aquisição que são mais elevados, e o facto de os seus efeitos serem apenas parcialmente reversíveis com protamina. Devido ao seu rápido início de acção, HNF e HBPM são os anticoagulantes de escolha quando um rápido efeito anticoagulante é necessário num caso agudo de TE (Nutescu *et al.*, 2005), porém esta situação tem-se evitado uma vez que se tem actuado mais no sentido da profilaxia (Rishniw & Pion, 2011). Ambos os tipos de heparinas são utilizados para o tratamento de trombose venosa e isquémia aguda do miocárdio, bem como para a prevenção do TEV em doses mais baixas em medicina humana (Nutescu *et al.*, 2005).

### **3.2.3 Inibidores directos da trombina**

Os Inibidores directos da trombina (IDT) são moléculas que se ligam à trombina num dos dois locais disponíveis, e estão indicados em seres humanos para a prevenção de trombose arterial ou venosa, principalmente em doentes que sofreram de trombocitopenia induzida pela heparina (HIT) ou outro tipo de complicações relacionadas com a heparina (Brainard, 2013a).

Este grupo de fármacos liga-se à trombina evitando uma interacção entre esta e os substratos (Nutescu *et al.*, 2005).

As vantagens dos IDT incluem uma especificidade direccionada para a trombina, a capacidade para inactivar a formação de coágulos, e uma ausência de interacções com proteínas do plasma e plaquetas que podem levar a complicações tais como trombocitopenia induzida por heparina (HIT) (Nutescu *et al.*, 2005).

Ao contrário das heparinas, os IDT não requerem AT como um cofactor e não se ligam a proteínas do plasma. Devido a este facto, produzem um efeito anticoagulante mais previsível e uma variabilidade de resposta menor, de paciente para paciente, em relação a outras classes de fármacos (Nutescu *et al.*, 2005).

Esta classe de fármacos inibe o factor IIa encontrando-se na vanguarda da prevenção da doença tromboembólica em seres humanos. Esta inclui argatrobano, dabigatrano, lepirudina, bivalirudina e ximelagatran, (a maioria injectáveis), sendo que este último foi descontinuado devido a provocar toxicidade hepática (Brainard, 2013a).

O **dabigatrano** é um IDT com formulação oral que não parece provocar hepatotoxicidade com administração prolongada. Este, em conjunto com inibidores do factor Xa têm várias potenciais vantagens para o tratamento da trombo mural do VE em humanos, como por exemplo um menor risco de hemorragia intracraniana que pode ser importante em pacientes geriátricos (Cross & Stewart, 2014).

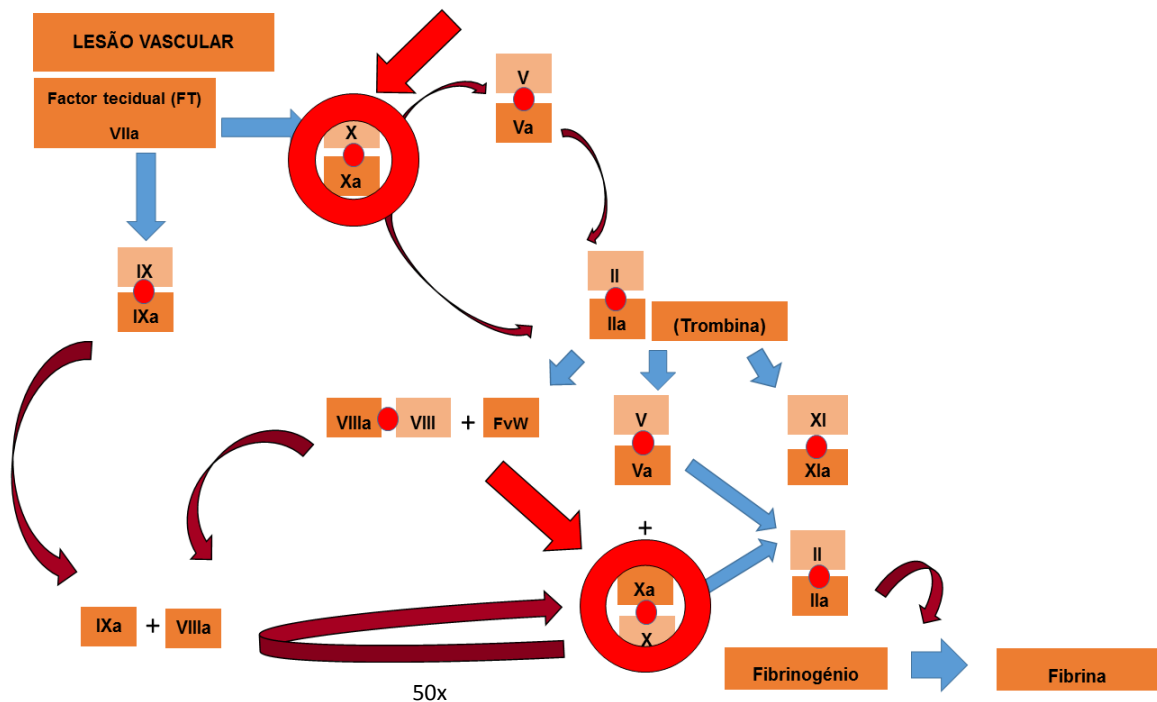
O estilato de Dabigatrano (pró-fármaco) é convertido em dabigatrano via esterases presentes no plasma e é rapidamente absorvido a partir do tracto gastrintestinal, tendo cerca de 8-10% de biodisponibilidade em seres humanos (Brainard, 2013a).

A semi-vida após uma dose única é de 8-10 h, e recomenda-se administração BID. Após doses múltiplas, o tempo de semi-vida aumenta para 14 a 17 h. Após a oxidação inicial, o dabigatrano não sofre qualquer conversão adicional, e 80% é excretado na urina, com o restante a ser conjugado com a biliar. A importância desta excreção via renal alerta para o uso em pacientes com uma filtração glomerular diminuída (Brainard, 2013a).

O dabigatrano demonstrou utilidade equivalente à enoxaparina na prevenção de tromboembolismo venoso pós-operatório de cirurgia de prótese de anca e joelho em pacientes humanos (embora este benefício não tenha sido visto em todos os estudos) (Brainard, 2013a), e é o primeiro associado como sendo superior à varfarina (Hogan, 2011a; Rupin *et al.*, 2011). Até hoje não foi utilizado clinicamente em cães (Brainard, 2013a) nem em gatos, tendo sido efectuadas apenas experiências “*in vitro*” (Rupin *et al.*, 2011). Espera-se no entanto que este fármaco ou DTI relacionados possam desempenhar um papel crucial no futuro da prevenção tromboembolismo em gatos (Hogan, 2011a).

#### **3.2.4 Inibidores do factor Xa**

Uma classe relativamente nova de fármacos anti-coagulantes são os inibidores sintéticos do factor Xa (Hogan, 2011a). Os inibidores do factor Xa, são versões sintéticas de uma sequência de cinco açúcares da heparina e são, portanto, referidos como pentassacarídeos (Hogan, 2011a). Devido ao seu pequeno tamanho molecular, elas exercem a sua actividade inibidora especificamente no factor X activado (Xa) e, ao contrário das heparinas, não têm efeito directo sobre o factor IIa (Nutescu *et al.*, 2005) (Figura 4).



**Figura 4:** Esquema representativo da actuação dos inibidores do factor Xa na cascata da coagulação (Inibidores representados por círculo vermelho).

Devido a serem selectivos para o factor Xa, estes fármacos vão reduzir a geração de trombina sem afectar a trombina circulante (Nutescu et al., 2005).

Como compostos sintéticos, os inibidores de factor Xa oferecem várias vantagens, entre elas o facto de não haver risco de transmissão de microrganismos de animal para animal, serem sempre consistentes de lote para lote, e terem fonte “ilimitada”. Outros atributos favoráveis incluem relação dose-resposta previsível, rapidez no tempo até à concentração máxima, e uma semi-vida longa (Nutescu et al., 2005).

Devido ao seu efeito anticoagulante previsível, os inibidores do factor Xa, assim como as HBPM, não exigem monitorização da coagulação de rotina ou ajuste de dose (Hogan, 2011a).

O **fondaparinux** um fármaco deste grupo, é de administração SC, tem uma biodisponibilidade de 100%, é excretado inalterado na urina, e aumenta a afinidade da AT (III) para o factor Xa (de 300 vezes) (Hogan, 2011a).

O fondaparinux tem uma semi-vida de 17 a 21 horas, permitindo assim uma administração SID (Nutescu et al., 2005), e tem sido utilizado na dose de 0.06 mg/kg SC q 12 h em gatos (Hogan, 2011a).

Num estudo recente, foram avaliados os efeitos anticoagulantes de fondaparinux em gatos saudáveis. Na investigação foram executadas concentrações com objectivos tanto profiláticas (valores anti-Xa entre 0,1-0,5 mg/L) como terapêuticas (valores anti-Xa entre 0,5-1,2 mg / L) no plasma, administrado nas doses de 0,06 mg/kg e 0,2 mg / kg, respectivamente, por via subcutânea BID (Brainard, 2013b).

Usando estas doses, a dosagem profilática permaneceu dentro do intervalo terapêutico durante 12 horas, enquanto que a dosagem terapêutica não foi suficiente, indicando que a frequência de dosagem pode necessitar de ajustes. Nestes estudos, os autores suspeitaram que a taxa de filtração glomerular relativamente mais elevada em gatos resultou numa menor duração de acção do fármaco visto que o mesmo é excretado inalterado na urina (Brainard, 2013b).

O fondaparinux tem sido utilizado na prevenção e tratamento de acidentes tromboembólicos nos seres humanos, e, a sua alta biodisponibilidade, administração espaçada no tempo e uma menor monitorização do fármaco pode tornar o fondaparinux uma alternativa viável para o uso de HNF e HBPM (Hogan, 2011a).

O **idraparinux** é uma molécula ainda em estudo em medicina humana, que para além da administração SC, poderá ter também formulação oral. Os ensaios clínicos em humanos identificaram um risco aumentado de hemorragia comparativamente à varfarina tornando o futuro deste fármaco ainda incerto (Hogan, 2011a).

Nem o fondaparinux nem o idraparinux são metabolizados no fígado, de modo que ambos apresentam poucas interacções. Ao contrário das heparinas, os inibidores do factor Xa não afectam a função plaquetária e não reagem com anticorpos heparina-plaquetas (PF4), reduzindo assim o risco de HIT (Nutescu *et al.*, 2005).

Não houve reactividade cruzada "*in vitro*" com fondaparinux e anticorpos para o complexo heparina-PF4, sugerindo que este agente pode ser útil para o tratamento de pacientes com HIT e para a profilaxia em pacientes com história do mesmo (Nutescu *et al.*, 2005).

### **Inibidores do factor Xa de administração oral**

Esta classe de fármacos inclui o rivaroxabano e o apixabano (Brainard, 2013a).

O rivaroxabano demonstrou efeitos antitrombóticos em gatos podendo vir a ter um importante papel na prevenção do tromboembolismo nos mesmos (Hogan, 2011a), para além de poder ser administrados por via oral e apenas uma vez ao dia, podendo constituir uma mais-valia para animais que necessitam de tratamento anticoagulante a longo prazo (Brainard, 2013b).

O **rivaroxabano** está actualmente a ser estudado de forma a determinar a sua farmacocinética e farmacodinâmica em gatos, e tem sido estudado “*in vitro*” em cães. Em medicina humana, estes fármacos têm sido conotadas como não inferiores aos fármacos utilizados na actualidade (varfarina ou heparina), e com menor risco de hemorragia intracraniana e hemorragias fatais. O rivaroxabano demonstrou não ser inferior relativamente à varfarina e HBPM para a prevenção do tromboembolismo venoso em doentes humanos submetidos a cirurgia de prótese de anca ou artroplastia do joelho, tendo sido geralmente associado a menos casos de eventos tromboembólicos ou hemorragia grave. Foram encontrados resultados semelhantes com apixabano sob condições experimentais similares (Brainard, 2013a).

A farmacocinética de rivaroxabano e apixabano em seres humanos é previsível, e os níveis máximos do fármaco são atingidos entre 2-4 horas após a ingestão oral. Os fármacos têm biodisponibilidade de 80% e 50% respectivamente, e a absorção não é influenciada pela presença de alimentos. Têm grande afinidade para proteínas (80-95%) principalmente para albumina, sendo provavelmente necessário o ajuste da dose em pacientes hipoalbuminémicos (Brainard, 2013b).

A farmacodinâmica do rivaroxabano em felídeos parece seguir o mesmo padrão que em humanos, e tendo em conta os resultados benéficos nos mesmos, pode, eventualmente, ser eficaz como administração SID. Esta questão permanece por esclarecer hoje em dia (Brainard, 2013b).

Estudos clínicos de pacientes que receberam tanto clopidogrel como rivaroxabano ou apixabano confirmaram um aumento de hemorragia mais significativa do que quando receberam terapia antiplaquetária dupla (clopidogrel e AAS), embora houvesse também uma redução em novos eventos cardiovasculares com a terapia combinada (Brainard, 2013b).

Num estudo realizado em canídeos para avaliação do Rivaroxabano, foram testados: PT, PTT, factor tecidual de geração de trombina induzida e actividade anti-factor Xa. Como resultado, este fármaco causou um prolongamento dependente da concentração de todos os parâmetros de coagulação (Conversy *et al.*, 2012) e num estudo semelhante em gatos foi observado igualmente um prolongamento dos factores de coagulação dose-dependente (Brainard *et al.*, 2011).

Um outro estudo teve como objecto explicar a variabilidade da absorção oral em 6 felídeos (3 machos e 3 fêmeas) e possíveis diferenças farmacocinéticas entre os sexos. Na primeira fase, foi dada uma dose oral única (2,5 mg) de ribaroxabano (Rapoport, 2012).

As amostras para as análises de coagulação foram obtidas antes da administração de Rivaroxabano e 1, 3, e 8 horas após. As amostras para análise farmacocinética foram obtidas a 0, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 360, e 480 minutos após a administração. Se os valores-alvo PT e anti factor Xa não fossem alcançados ou fossem ultrapassados, as experiências seriam repetidas após duas semanas com uma dose mais elevada (5 mg) ou mais baixa (1,25 mg), analisando novamente a farmacodinâmica (Rapoport, 2012). Espera-se a conclusão deste estudo, pois até ao momento não se encontra disponível.

Os medicamentos nesta classe representam alternativas viáveis à administração de heparina a longo prazo em animais de companhia, e mais estudos de segurança e eficácia são aguardados (Brainard, 2013a).

Os fármacos utilizados na profilaxia do TE estão resumidos numa tabela abaixo (tabela 1) para mais fácil visualização e entendimento dos mesmos e respectivas doses.

**Tabela 1: Tabela resumo dos fármacos utilizados no tromboembolismo no gato.**

	Grupo	Fármaco	Dose	Via	Frequência	Prev Ttmt	Citado de:
Antiangregantes	Inib Cox	<b>AAS</b>	10-25mg/Kg	PO	SID cada 2/3 d	Preventivo	(Nelson & Couto, 2014)
			5-81mg	PO	q 72h	Preventivo	(Bonagura, 2011)
			25mg/Kg	PO	48-72h cada 2/3 d	Preventivo	(Hogan, 2011)
			5mg/Gato (doses baixas)	PO	48-72h cada 2/3 d	Preventivo	(Hogan, 2011)
	Tienopi-ridinas	<b>Clopidogrel</b>	18.75mg/gato	PO	q 24h	Preventivo	(Hogan, 2011; Hogan <i>et al.</i> , 2013; Bonagura & Twedt, 2014)
			18.75 – 75mg	PO	q 24h	Preventivo	(Patrono <i>et al.</i> , 2008)
Anticoagulantes	Inib FXa	<b>Fondaparinux</b>	0.06mg/Kg	SC	BID	Preventivo	(Hogan, 2011a; Brainard, 2013a)
	HBPM	<b>Deltaparina</b>	1.0 – 1.5mg/Kg	SC	q 12h	Ttmt agudo	(Bonagura & Twedt, 2014)
			100 UI/Kg	SC	q 12-24h	Ttmt agudo	(Fox, 2007; Marshall & Koors, 2010; Bonagura, 2011; Smith, 2012)
			<b>Enoxaparina</b>	100UI/kg	SC	BID	Ttmt agudo
			1mg/Kg	SC	BID/SID	Ttmt agudo	(Fox, 2007; Marshall & Koors, 2010; Bonagura, 2011)
	HNF	<b>Heparina</b>	250 a 375UI/Kg seguida de 150-250 UI/Kg	SC	q 6-8h	Ttmt agudo	(Bonagura & Twedt, 2014)
	VKA's	<b>Varfarina</b>	0.1mg/Kg	PO	q24h	Preventivo	(Nelson & Couto, 2014)
			0.5mg	PO	q24h	Preventivo	(Bonagura, 2011)
			0.06 a 0.09mg/Kg	PO	q24h	Preventivo	(Marshall & Koors, 2010)
0,05-0,1 mg / kg			PO	q24h	Preventivo	(Hackner, 2010)	

## **Profilaxia trombótica na prática clínica actual na CMH**

Através de um inquérito realizado nos EUA, sabe-se que a profilaxia anticoagulante tem sido utilizada por alguns clínicos quando estes se encontram perante um animal com CMH (Rishniw & Pion, 2011).

Este inquérito, realizado a cardiologistas veterinários diplomados e veterinários com interesse especial em cardiologia (n=99), teve o propósito de saber quando começavam a tratar a CMH, com que fármacos, e porque usavam determinada terapia. Esta patologia foi dividida clinicamente em dois grupos: doença subclínica (apenas com sopro com hipertrofia ligeira a moderada do ventrículo esquerdo); e doença clínica mais grave (edema pulmonar, taquicardia e dispneia, com alterações hipertróficas severas e a presença de trombos).

Através do inquérito concluiu-se que entre 50% a 70% dos Médicos Veterinários tratam a doença nas fases iniciais, quando há a presença de sopro e hipertrofia moderada, utilizando inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs), bloqueadores de canais de cálcio e beta-bloqueantes como principal terapia. Nas formas mais graves da CMH subclínica com um marcado aumento do AE e OTSVE, a grande maioria (98%) já inicia a terapia, inclusivamente com medicação antitrombótica (84%), utilizando AAS (66%) ou o clopidogrel (33%) (Rishniw & Pion, 2011).

A prescrição baseou-se na prevenção do TE bem como da progressão da doença nas fases iniciais (Rishniw & Pion, 2011).

## **6. Considerações finais**

O TEA é uma complicação grave de cardiomiopatias em felinos domésticos capaz de causar distúrbios trombóticos que constituem uma causa comum de morte tanto no homem como em animais com doença cardíaca.

Desta forma, é de extrema importância investigar a presença e gravidade da doença cardíaca subjacente de forma precoce, atrasando ou evitando a sua evolução para formas mais avançadas e a ocorrência de tromboembolismo nestes animais.

Até há pouco tempo a profilaxia do TEA era realizada à base de AAS, heparina e varfarina.

Devido aos seus efeitos laterais e necessidade de monitorização muito intensiva, foram desenvolvidos novos fármacos, como a enoxaparina (HBPM), as tienopiridinas (inibidores dos receptores de ADP) e os inibidores do factor Xa, com melhores respostas, mais previsíveis, com

menos efeitos adversos, menor necessidade de monitorização, via de administração oral, maior facilidade de administração em caso de tratamento crónico.

Em resumo, o AAS (inibidor da Cox) é um fármaco considerado seguro e é frequentemente recomendado na profilaxia do TE em gatos com moderado aumento do átrio esquerdo. Podem surgir efeitos laterais em alguns animais, como vômitos, inapetência, irritação ou ulceração gastrointestinal que exigem a descontinuação do fármaco.

Os antagonistas da vitamina K como a **varfarina** têm sido mais utilizados na profilaxia do TEV em detrimento do TEA, porém este fármaco apresenta grande potencial para a ocorrência de efeitos adversos assim como interações com outros medicamentos, tendo vindo a ser descontinuado e substituído por outros fármacos com menos risco de efeitos adversos, e que não requerem monitorização tão intensiva.

A resposta às **HNF** pode ser bastante variável de animal para animal, o que requer monitorização frequente, e, por conseguinte colheitas de sangue com a mesma frequência. Outro ponto fraco é a sua via de administração uma vez que é SC, ao contrário de algumas das **HBPM** com administração preferencialmente endovenosa.

A **enoxaparina** (HBPM) também de administração SC, oferece vantagens em relação à HNF com uma resposta anticoagulante mais previsível, e, conseqüentemente, sem necessidade de monitorização nem ajuste de dose na maioria dos animais. Adicionalmente a Enoxaparina pode ser administrada menos vezes ao dia devido ao seu maior tempo de semi vida. Apresenta igualmente custos mais elevados relativamente a HNF.

O **clopidogrel** foi associado a um aumento da sobrevivência de 251 dias em relação ao AAS em gatos com TE de origem cardíaca. É um inibidor do receptor P2Y<sub>12</sub> ainda hoje considerado um fármaco dispendioso, mas com poucos efeitos laterais como emese esporádica, que pode ser reduzida drasticamente com ingestão de alimento

O **plagurel e ticagrelor** (igualmente inibidores do receptor P2Y<sub>12</sub>) são fármacos promissores em Medicina Veterinária mas ainda em fase de experimentação, assim como o **abciximab** e o **tirofiban** (inibidores da GP IIb/IIIa). Apesar de terem sido experimentados em modelos caninos e felinos respectivamente e terem apresentado resultados bastante promissores, são fármacos cuja dose ideal é ainda desconhecida.

O **fondaparinux** é de administração SC, BID, e requer pouca monitorização, o que torna o fondaparinux uma alternativa viável para o uso de HNF e HBPM.

O **dabigatrano** tem sido utilizado frequentemente em pacientes humanos com resultados bastante favoráveis, porém, em animais só foi testado *in vitro*, e por conseguinte não há doses exactas para ser utilizado clinicamente.

O **rivaroxabano** demonstrou menos casos de eventos tromboembólicos ou hemorragia grave e pode vir a ter um importante papel na prevenção do tromboembolismo em gatos para além de poder ser administrados por via oral e apenas uma vez ao dia, podendo constituir uma mais-valia para animais que necessitam de tratamento anticoagulante a longo prazo. Este fármaco não tem ainda dose estabelecida, principalmente em pacientes hipoalbuminémicos devido à sua ligação à albumina.

A recomendação dos especialistas hoje em dia vai de encontro à utilização preferencial de clopidogrel na prevenção trombótica de casos de CMH com OTSVE, diâmetro atrial >20mm ou “smoke” atrial. Nos casos de recuperação pós-primeira crise a maior parte dos clínicos admite adicionar AAS ao clopidogrel, permanecendo a dose ideal daquela por esclarecer. A recomendação de heparina está a ser abandonada devido aos seus efeitos adversos e ao aparecimento dos novos fármacos com melhores resultados, vias de administração, e menores riscos.

Com base no estudo realizado, para um animal com TEA recomendaria um antiagregante plaquetário, visto que estes estão mais recomendados para TEA em detrimento dos anticoagulantes, mais indicados para TEV. Deste grupo destacaria o **clopidogrel**, uma vez que é bem tolerado pelos gatos, não tem efeitos adversos relatados, e, como foi atrás referido, foi associado com uma significativa melhoria na sobrevivência em comparação com a o AAS no período do estudo efectuado.

Este fármaco é também eleito por diversos cardiologistas diplomados em fases mais precoces de CMH, assim como em fases moderadas já com OTSVE de modo a retardar a sua progressão, em detrimento de HBPM anteriormente escolhidas em CMH com sinais mais avançados como hipertrofia ventricular grave, severo aumento do AE e trombo no AE detectável ou contraste espontâneo “smoke” à ecocardiografia (Rishniw & Pion, 2011). As doses de clopidogrel vão ao encontro do que atrás foi referido, 18.75 mg a cada 24 horas administrados oralmente.

Na opinião de Hogan (2011b), o uso de clopidogrel, uma HBPM ou ambas em conjunto é a melhor opção terapêutica no caso de doença cardíaca mais avançada, porém, devido aos elevados custos desta terapia combinada, a mesma pode não ser bem aceite por alguns proprietários.

Espera-se então que a terapêutica evolua no sentido do aparecimento de mais estudos de medicamentos utilizados em Medicina Humana, mas que não têm sido para já desenvolvidos, no sentido de proporcionar uma melhor profilaxia aos animais em risco desta importante complicação que é o tromboembolismo.

## 7. Referências Bibliográficas

- Atkins, C. (2007). Controversies in Feline Hypertrophic Cardiomyopathy (pp. 20–21).
- Atkins, C. E. (2005). Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association Mexico City, Mexico – 2005. In *Feline Hypertrophic Cardiomyopathy 2004* (p. 5).
- August, J. R. (2006). *Consultations in Feline Internal Medicine , Volume 5 , 5th Edition CONSULTATIONS IN FELINE INTERNAL MEDICINE Page 1 of 10 Consultations in Feline Internal Medicine , Volume 5 , 5th Edition.* ( saunders elsevier, Ed.) (5th ed., Vol. 5).
- Belerenian, C., Mucha, J., & Camacho, A. (2001). Afeccion es Cardiovasculares en Pequeños Animales. In linter-Médica (Ed.), *Afeccion es Cardiovasculares en Pequeños Animales* (p. 170). Buenos Aires.
- Bonagura, J. D. (2011). Proceedings of the Southern European Veterinary Conference & Congreso Nacional AVEPA, Barcelona, Spain. In *feline cardiovascular diseases* (pp. 1–4).
- Bonagura, J. D., & Twedt, D. C. (2014). *Kirk ' s Current Veterinary Therapy XV John D . Bonagura , DVM , MS , DACVIM David C . Twedt , DVM , DACVIM ( Internal Medicine ) Table of Contents.*
- Borgeat, K. Wright, O. Garrod, J.R. Payne, and V.L. Fuentes (2014). *Arterial Thromboembolism in 250 Cats in General Practice: 2004–2012*, J Vet Intern Med 2014;28:102–108
- Brainard, B. M. (2013). Novel Anticoagulants: The Days of Aspirin and Warfarin are Behind Us, 43–49. <http://doi.org/10.1136/medethics-2012-101200>
- Brainard, B. M., Cathcart, C. J., Dixon, A. C., & Beach, W. J. (2011). In Vitro Effects of Rivaroxaban on Feline Coagulation Indices (p. 4902236).
- Caro, A. (2008). Proceeding of the SEVC Southern European Veterinary Conference - Feline Hypertrophic Cardiomyopathy.
- Conversy, B., Blais, M.-C., Gara-Boivin, C., Castillo, J. R. E. del, Carioto, L., & Dunn, M. (2012). In vitro Evaluation of the Effect of Rivaroxaban on Coagulation Parameters in Healthy Dogs (p. 5397499).
- D. Hogan, Fox, P., Jacob, K., Keene, B., Laste, N., & Rosenthal, S. (2013). aspirin vs. Plavix for prevention of arterial thromboembolism in feline hypertrophic cardiomyopathy, 1–5.
- Douketis, J., Cook, D., Meade, M., Guyatt, G., Geerts, W., Skrobik, Y., ... Crowther, M. (2008). Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study. *Archives of Internal Medicine*, 168(16), 1805–1812. <http://doi.org/10.1001/archinte.168.16.1805>
- Drake, T. a, Morrissey, J. H., & Edgington, T. S. (1989). Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Implications for disorders of hemostasis and thrombosis. *The American Journal of Pathology*, 134(5), 1087–1097.

- Dyke, C. M., Smedira, N. G., Koster, A., Aronson, S., McCarthy, H. L., Kirshner, R., ... Spiess, B. D. (2006). A comparison of bivalirudin to heparin with protamine reversal in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: The EVOLUTION-ON study. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 131(3), 533–539. <http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.09.057>
- Ettinger, S. J., & Edward C. Feldman. (2013). *Textbook of Veterinary Internal Medicine, 7th Edition, Volume 2. Book*. Retrieved from papers2://publication/uuid/3201B0B5-D8E5-4CBA-A42B-12352B03F233
- Ferasin, L. (2012). Feline cardiomyopathy. *In Practice*, 34(4), 204–213. <http://doi.org/10.1136/inp.e2271>
- Fox, P. R. (2006). THROMBOEMBOLISM – HOW TO DIAGNOSE AND MANAGE (Vol. 20).
- Fox, P. R. (2007). World Small Animal Veterinary Association Sydney , Australia – 2007 Hosted by :
- Franco, R. F. (2001). Fisiologia da coagulacao, anticoagulacao e fibrinolise. *Medicina*, 34(3-4), 229–237.
- Fuentes, V. L., Johnson, Lynelle R., & Dennis, S. (2006). BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine.
- Hackner, S. G. (2010). *The management of pulmonary thromboembolism*. In: Proceedings of the Southern European Veterinary Conference - SEVC, Barcelona Espanha, 30 Setembro-3 Outubro 2010
- Häggström, J. (2006). *SCREENING FOR HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY IN CATS - THE EUROPEAN EXPERIENCE*. In: Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando Florida, 7-11 Janeiro 2006
- Hamel-Jollette, A., Dunn, M., & Bédard, C. (2009). *Plateletworks: A screening assay for clopidogrel therapy monitoring in healthy cats*. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 73(1), 73–76.
- Hogan, D. (2004). *Antiplatelet effects and pharmacodynamics of clopidogrel in cats*. In: *J Am Vet Med Assoc*. 2004 Nov 1;225(9):1406-11.
- Hogan, D. (2011). *Arterial Thromboembolism in Cats: Determining Risk & Preventing Future Events*. In: AAFP World Feline Congress in partnership with ISFM, Boston MA, 8-11 Setembro 2011
- Holbrook, A. M., Pereira, J. A., Labiris, R., McDonald, H., Douketis, J. D., Crowther, M., & Wells, P. S. (2005). *Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Related Content*, 65, 1–22. <http://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.2534>
- Israel, D. S., Stotka, J., Rock, W., Sintek, C. D., Kamada, A. K., Klein, C., ... Polk, R. E. (1996). Effect of Ciprofloxacin on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin. *Journal of Clinical Pharmacology*, 36(7), 659–666.
- Laforcade, A. M. de. (2010). *UPDATES IN ANTITHROMBOTIC THERAPY*. In: Proceedings of the 35rd World Small Animal Veterinary Congress. Geneva Switzerland, 2-5 Junho 2010
- Larry P. Tilley, Francis W. K. Smith Jr., M. A. O. and M. M. S. (2008). *Manual of Canine and Feline Cardiology*. 4<sup>th</sup> Edition, Saunders

- Lidell, C., Svedberg, L.-E., Lindell, P., Bandh, S., Job, B., & Wallentin, L. (2003). Clopidogrel and warfarin: absence of interaction in patients receiving long-term anticoagulant therapy for non-valvular atrial fibrillation, (791), 3427.
- Mann, K. G., Butenas, S., & Brummel, K. (2003). The dynamics of thrombin formation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 23(1), 17–25. <http://doi.org/10.1161/01.ATV.0000046238.23903.FC>
- Maron, M. S., Olivotto, I., Zenovich, A. G., Link, M. S., Pandian, N. G., Kuvin, J. T., ... Maron, B. J. (2006). Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*, 114(21), 2232–2239. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644682>
- Marshall, B. H. C., & Koors, T. (2010). *How to handle feline aortic thromboembolism*, Veterinary Medicine.1–11. <http://veterinarymedicine.dvm360.com/howhandlefelineaorticthromboembolism>
- Moise, N. S. (2005). *Thromboembolism in the Cat*.In:Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association,Mexico city Mexico,11-14 Maio 2005
- Nagge, J., Crowther, M., & Hirsh, J. (2002). Is impaired renal function a contraindication to the use of low-molecular-weight heparin? *Archives of Internal Medicine*, 162(22), 2605–2609. <http://doi.org/10.1001/archinte.162.22.2605>
- Nelson, R. w., & Couto, C. G. (2014). *Small Animal Internal Medicine*.5ª Edição,Elsevier
- Nutescu, E. a., Shapiro, N. L., Chevalier, A., & Amin, A. N. (2005). *A pharmacologic overview of current and emerging anticoagulants*. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 72(SUPPL.1). [http://doi.org/10.3949/ccjm.72.Suppl\\_1.S2](http://doi.org/10.3949/ccjm.72.Suppl_1.S2)
- Nutescu, E., Chuatrisorn, I., & Hellenbart, E. (2011). *Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: An update*. Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 31(3), 326–343. <http://doi.org/10.1007/s11239-011-0561-1>
- Paige, C. F., Abbott, J. a, Elvinger, F., & Pyle, R. L. (2009). *Prevalence of cardiomyopathy in apparently healthy cats*. Journal of the American Veterinary Medical Association, 234(11), 1398–1403.
- Patrono, C., Baigent, C., Hirsh, J., & Roth, G. (2008). *Antiplatelet Drugs*, American College of Chest Physicians. 8<sup>th</sup> Edition <http://doi.org/10.1378/chest.08-0672>
- Pereira,C., Costa, F., Veras, S., & Souza,M.(2013) *Tromboembolismo arterial e edema pulmonar em um gato com cardiomiopatia hipertrófica* ,Revista de ciências Agroveterinárias.Lages,v13,n. supl., p.11-12,2013
- Plumb, D. C. (2015). *Plumb ' s Drug Handbook*,7<sup>th</sup> Edition Stockolm wiskonsin:Pharmavet inc.
- Rapoport, G. (2012). *Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of Ribaroxabam in cats*. University of Georgia. Disponível em:<http://www.reeis.usda.gov/web/crisprojectpages/0230276-pharmacokinetic-and-pharmacodynamic-evaluation-of-rivaroxaban-in-cats.html>.Acedido em:10.3.2015
- 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 / American College of Veterinary Internal Medicine, 20(2), 290–296.

- 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(7), 487–497.
- Rukshin, V., Shah, P. K., Cercek, B., Finkelstein, A., Tsang, V., & Kaul, S. (2002). *Comparative antithrombotic effects of magnesium sulfate and the platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors tirofiban and eptifibatide in a canine model of stent thrombosis.* Circulation, 105(16), 1970–1975.
- Rupin, a., Marx, I., Vallez, M. O., Mennecier, P., Gloanec, P., De Nanteuil, G., & Verbeuren, T. J. (2011). *A direct-acting thrombin inhibitor with high oral bioavailability and antithrombotic efficacy.* Journal of Thrombosis and Haemostasis, 9(7), 1375–1382.
- Schulman, S. (2002). *Inhibition of warfarin activity by ribavirin.* Annals of Pharmacotherapy, 36(1), 72–74. <http://doi.org/10.1345/aph.1A181>
- Smith, S. A. (2006). *Beyond Heparin and Aspirin: New Anticoagulant Drugs on the Horizon.*In: American College of Veterinary Internal Medicine-ACVIM, LouisvilleKY, 31 Maio-3 Junho 2006
- Smith (2000). *Pharmacodynamics of warfarin in cats.* Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, Vol 23 (6) p339-344
- Smith (2012). *Antithrombotic Therapy.*Topics in companion animal medicine, Volume 27,(2), P88–94- Elsevier
- Stoysich, a M., Lucas, B. D., Mohiuddin, S. M., & Hilleman, D. E. (1996). *Further elucidation of pharmacokinetic interaction between diltiazem and warfarin.* International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 34(2), 56–60.
- Türck, D., Su, C. A. P. F., Heinzl, G., Busch, U., Bluhmki, E., & Hoffmann, J. (1997). *Lack of interaction between meloxicam and warfarin in healthy volunteers.* European Journal of Clinical Pharmacology, 51(5), 421–425. <http://doi.org/10.1007/s002280050224>
- Wardrop, K. J. (2002). *New Developments In Antithrombotic/Anticoagulant AgentsLessons From The Human Side.*In: Proceedings of the annual Veterinary Medical Forum-American College of Veterinary Internal Medicine,633-635; Annual veterinary forum;20<sup>th</sup> annual ACVIM forum 2002
- Wiinberg, B. (2012). Proceedings of the Southern European Veterinary Conference & Congreso Nacional AVEPA, Barcelona, Spain,18-21 Outubro de 2012