ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Revisão Bibliográfica

HIPERTENSÃO PULMONAR EM CÃES

Márcia Filipa Marques Aleixo

Coimbra, julho de 2024

ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Revisão Bibliográfica

HIPERTENSÃO PULMONAR EM CÃES

Coimbra, julho de 2024

Márcia Filipa Marques Aleixo

Constituição do Júri

Presidente do Júri: Professor Doutor Sérgio Sousa

Arguente: Professora Doutora Carla Soares

Orientador Interno: Professor Doutor Mário Marcondes dos Santos

Trabalho realizado sob a orientação dos Professores

Professor Doutor Mário Marcondes dos Santos

Professora Doutora Liliana Montezinho

Revisão Bibliográfica

Aos meus filhos, Xavier e Clara

AGRADECIMENTOS

Começo por agradecer a quem contribuiu para o desenho, elaboração e revisão desta dissertação – o Professor Doutor Mário Marcondes, Orientador Interno; a Professora Doutora Liliana Montezinho, Coorientadora Interna; e a Professora Doutora Carolina Bento, Orientadora Externa. Sem a colaboração desta equipa de orientação não seria possível chegar a este resultado.

A toda a equipa da VETCONDEIXA por me terem recebido tão bem e por todo o conhecimento transmitido com a maior paciência e disponibilidade. Não poderia ter escolhido melhor local para realizar o estágio final.

Às minhas colegas, Andreia, Ana Margarida e Marta, pelo apoio mútuo ao longo destes anos, que foi essencial para chegar a este momento.

Agradeço à minha mãe e à minha tia por terem sido apoios de retaguarda imprescindíveis nesta caminhada.

Ao Telmo, meu marido, por toda a paciência nos tempos mais complicados e por sempre me ter incentivado a seguir em frente.

Aos meus filhos, Xavier e Clara, que algumas vezes saíram prejudicados pela minha ausência, e que foram em muitos momentos a força que precisei.

ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS iv

ÍNDICE DE QUADROS vi

ÍNDICE DE FIGURAS vii

LISTA DE ABREVIATURAS viii

RESUMO xii

ABSTRACT xiii

INTRODUÇÃO 1

2. FISIOLOGIA DA CIRCULAÇÃO CARDÍACA E DA CIRCULAÇÃO PULMONAR 2

3. HIPERTENSÃO PULMONAR 4

3.1. FISIOPATOLOGIA 4

3.2. CLASSIFICAÇÃO 4

3.2.1. **Grupo 1 – HP Arterial** 7

3.2.2. **Grupo 2 - HP secundária a Doença Cardíaca Esquerda** 7

3.2.3. **Grupo 3 - HP secundária a doença respiratória e/ou hipóxia** 8

3.2.4. **Grupo 4 – HP tromboembólica** 9

3.2.5. **Grupo 5 - HP secundária a parasitismo** 10

3.2.6. **HP de origem multifatorial ou idiopática** 10

3.3. DIAGNÓSTICO 11

3.3.1. **Manifestações clínicas e Exame Físico** 11

3.3.2. **Meios complementares de diagnóstico** 12

3.4. TRATAMENTO 14

3.5. DISCUSSÃO DOS ÚLTIMOS ESTUDOS PUBLICADOS SOBRE HP EM CÃES APÓS O ÚLTIMO CONSENSO DO ACVIM 17

3.5.1. **Estudos sobre diagnóstico e prognóstico** 17

3.5.2. **Estudos sobre tratamento** 25

CONCLUSÃO 28

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 29

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação proposta para HP em cães.....5

Quadro 2 - Ligação entre os grupos de classificação clínica, observações ecocardiográficas e classificação pré-capilar e pós-capilar.....6

Quadro 3 - Tipos de doença respiratória identificada em cães com HP com ou sem hipóxia e respetivo fenótipo.....9

Quadro 4 - Achados clínicos sugestivos de HP em cães.....11

Quadro 5 - Locais anatómicos de avaliação ecocardiográfica da probalidade de HP 13

Quadro 6 - Probabilidade ecocardiográfica de HP em cães 13

Quadro 7 - Sistema de pontuação para HP 19

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática do sistema cardiovascular 2

Figura 2 - Padrões de pressão típicos da artéria pulmonar e aorta.....3

Figura 3 - Comparação histológica da artéria pulmonar.....8

Figura 4 - Formas de onda obtida através de *Doppler*.....18

LISTA DE ABREVIATURAS

2D-STE - *Two-dimensional Speckle Tracking*

5-HT - 5-Hidroxitriptamina

$AaDO_2$ – Gradiente Alveolar-Arterial de Oxigénio

ACVIM - *American College of Veterinary Medicine*

AD - Átrio Direito

AE – Átrio Esquerdo

Ao – Artéria Aorta

BNP – Péptido Natriurético tipo-B

CdPA - Artéria Pulmonar Caudal Direita

CdPV - Veia Pulmonar Caudal Direita

CdPV/R9 – Razão Veia Pulmonar Caudal Direita/Largura da 9ª costela

CdPA/CdPV – Razão Artéria Pulmonar Caudal Direita/Veia Pulmonar Caudal Direita

DAP - Ducto Arterioso Persistente

DDVM - Doença Degenerativa da Válvula Mitral

EId - Índice de Excentricidade do ventrículo esquerdo no fim da diástole

EIs - Índice de Excentricidade do ventrículo esquerdo no fim da sístole

EIm - Aplanamento máximo do septo interventricular

ESV - Volume no Final da Sístole

ET-1 – Endotelina 1

FAC - Fração de Encurtamento do Ventrículo Direito

FCU - *Focus Cardiac Ultrassond*

FE - Fração de Ejeção

FWS - Deformação da parede livre do Ventrículo Direito

GS - Deformação do Septo Interventricular

HP – Hipertensão Pulmonar

HPA – Hipertensão Pulmonar Arterial

HRI-IVCT – Tempo de Contração Isovulométrica

HRI-IVRT – Tempo de Relaxamento Isovolumétrico

IL-6 - Interleucina 6

MCH - Hemoglobina Corpuscular Média

MCHC - Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média

MPA - Artéria Pulmonar Principal

MPV - Volume Plaquetário Médio

MVC - Volume Corpuscular Médio

NO - Óxido Nítrico

NT-proBNP – N-terminal do Péptido Natriurético tipo-B

PA - Artéria Pulmonar

PA/Ao – Razão Artéria Pulmonar/Artéria Aorta

PaO_2 – Pressão arterial de Oxigénio

PAP - Pressão Arterial Pulmonar

PAWR - *Pulmonary Arterial Wave Refletion*

PDE5i - Inibidor Selectivo da Fosfodiasterase-5

PDW - Heterogeneidade de Tamanho das Plaquetas

PGI_2 – Prostaglandina 2 ou Prostaciclina

PT - Tempo de Protrombina

PTT - Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada

PV - Veia Pulmonar

PV/PA - Rácio veia pulmonar/ Artéria Pulmonar

PVI - Impedância Vascular Pulmonar

PVR - Resistência Vascular Pulmonar

RDW - Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos

RPA - Artéria Pulmonar Direita

RVESA - Área do Ventrículo Direito no Final da Sístole

RVLS - Deformação Longitudinal da Parede Livre e Global do Ventrículo Direito

R-TEI – Performance Miocárdica do Ventrículo Direito

SVI - Impedância Vascular Sistémica

SVR – Resistência Vascular Sistémica

TAPSE - Movimento Sistólico do Anel Valvular Tricúspide

TDI - Doppler Tecidual

TDI SO - Velocidade Miocárdica Sistólica do Anel Tricúspide Lateral avaliada por Doppler Tecidual

TMAD - Movimento da Válvula Tricúspide

TRPG - Gradiente de Pressão da Regurgitação Tricúspide

VD - Ventrículo Direito

VE – Ventrículo Esquerdo

VHS – *Vertebral Heart Size*

HIPERTENSÃO PULMONAR EM CÃES

Márcia Aleixo[a], Carolina Bento[a,b,c], Liliana Montezinho[a,b], Mário Marcondes-Santos[a,b]

[a] Escola Universitária Vasco da Gama, [b]Centro de Investigação Vasco da Gama, Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal (marcia.maleixo@gmail.com, carolina.bento@euvg.pt, liliana.montezinho@euvg.pt, mario.marcondes@euvg.pt).

[c] Vetcondeixa, Rua de Santo António, nº5 Loja A, 3150-159, Condeixa-a-Nova, Portugal (vetcondeixa.lda@gmail.com)

RESUMO

A Hipertensão Pulmonar é caracterizada pelo aumento da pressão nos vasos sanguíneos pulmonares, geralmente superior a 25 mmHg em repouso, devido a fatores como maior fluxo sanguíneo, resistência vascular elevada ou aumento da pressão venosa pulmonar. As manifestações clínicas incluem síncope, dificuldade respiratória em repouso, falta de oxigenação e sinais decorrentes de insuficiência cardíaca direita. O prognóstico para animais com hipertensão pulmonar é reservado, sendo tanto mais favorável quanto mais cedo a condição for diagnosticada.

Em 2020, o American College of Veterinary Medicine publicou um Consenso que visa orientar a classificação, diagnóstico, tratamento e prognóstico da HP em cães. Este documento, que reúne o parecer de um painel de especialistas do tema, propõe uma classificação em seis grupos, baseada na causa de base da Hipertensão Pulmonar. Consoante a etiologia e a apresentação clínica do animal é estabelecido o procedimento de diagnóstico mais aconselhado. O tratamento baseia-se principalmente em inibidores da fosfodiesterase-5, como sildenafil ou tadalafil, que dilatam as artérias pulmonares e inibem a proliferação das células musculares lisas no tecido pulmonar.

Após a publicação do Consenso, em 2020, foram publicados diversos artigos com a intenção de atualizar os melhores procedimentos de diagnóstico e tratamento. No campo do diagnóstico, existem vários artigos que estudam a validade de diferentes biomarcadores na previsão da probabilidade de existir hipertensão pulmonar bem como atualizam e validam diferentes parâmetros ecográficos. Relativamente ao tratamento, vários estudos investigam a eficácia de tratamentos com fármacos adjuvantes ao sildenafil e ao tadalafil e propõem uma correlação entre os mesmos e o prognóstico observado.

Com este trabalho, pretende-se realizar um resumo do conhecimento científico relevante sobre hipertensão pulmonar obtido até à publicação do Consenso e uma revisão bibliográfica dos estudos sobre diagnóstico, tratamento e prognóstico publicados após essa data. O objetivo é produzir um documento científico que permita a atualização para as novas informações sobre o tema.

Palavras-chave: Cão, Ecocardiografia, Hipertensão Pulmonar, Inibidores Fosfodiesterase-5, Sildenafil

ABSTRACT

Pulmonary Hypertension is characterized by increased pressure in the pulmonary blood vessels, generally exceeding 25 mmHg at rest, due to factors such as increased blood flow, elevated vascular resistance, or increased pulmonary venous pressure. Clinical manifestations include syncope, dyspnea at rest, lack of oxygenation, and clinical signs of right heart failure. The prognosis for animals with pulmonary hypertension is guarded.

In 2020, the American College of Veterinary Medicine published a Consensus aimed at guiding the classification, diagnosis, treatment, and prognosis of PH in dogs. This document, which brings together the opinions of a panel of experts on the subject, proposes a classification into six groups based on the underlying cause of Pulmonary Hypertension. Depending on the etiology and clinical presentation of the animal, the most recommended diagnostic procedure is established. Treatment is mainly based on phosphodiesterase-5 inhibitors, such as sildenafil or tadalafil, which dilate the pulmonary arteries and prevent abnormal cell growth in the lungs.

Following the publication of the Consensus in 2020, several articles have been published with the intent of updating the best diagnostic and treatment procedures. In the field of diagnosis, various articles study the validity of different biomarkers in predicting the likelihood of pulmonary hypertension as well as update and validate different echocardiographic parameters. Regarding treatment, several studies investigate the efficacy of adjunctive drug treatments with sildenafil and tadalafil and propose a correlation between those treatments and the observed prognosis.

With this work, we aim to provide a summary of the relevant scientific knowledge on pulmonary hypertension obtained up to the publication of the Consensus and a literature review of studies on diagnosis, treatment, and prognosis published after that date. The goal is to produce a scientific document that allows for updating with new information on the subject.

Keywords: Dog, Echocardiography, Phosphodiesterase-5 Inhibitors, Pulmonary Hypertension, Sildenafil

INTRODUÇÃO

A Hipertensão Pulmonar (HP) ocorre quando se verifica o aumento da pressão da vasculatura pulmonar para valores médios superiores a 25 mmHg em repouso. Esta hipertensão pode ocorrer como consequência do aumento do fluxo sanguíneo pulmonar, da resistência da vasculatura pulmonar, da pressão venosa pulmonar ou da combinação destes (Reinero *et al.*, 2020). Doentes com HP apresentam manifestações clínicas como síncope, dispneia em repouso bem como secundária ao exercício, hipóxia e sinais clínicos secundários a insuficiência cardíaca direita (Visser, Wood and Johnson, 2020).

No último Consenso do Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária (ACVIM), publicado em 2020 não é defendida a gradação para a HP, de acordo com a gravidade, dividindo-a em três graus: ligeira, moderada e grave. Alternativamente, a classificação foi organizada em seis grupos, de acordo com a etiologia. O grupo 1 abrange a Hipertensão Arterial Pulmonar primária; o grupo 2, os casos de HP secundária a doença cardíaca esquerda; o grupo 3, engloba a HP provocada por doença respiratória, hipóxia ou ambas; o grupo 4, refere-se a HP secundária a tromboembolismos; no grupo 5 estão os casos de HP decorrente de parasitismo; e, por fim, o grupo 6 inclui as situações provocadas por mecanismos multifatoriais ou idiopáticos (Reinero *et al.*, 2020).

A ecocardiografia é usada como principal meio de diagnóstico, não invasivo, de distúrbios cardíacos anatómicos e funcionais sendo a artéria pulmonar a estrutura anatómica principal para avaliação da probabilidade de existir HP (Grosso *et al.*, 2023). No entanto, o método *gold standart* para diagnóstico definitivo de HP é a medição da pressão arterial pulmonar através de cateterização do lado direito do coração (Johnson and Stern, 2020).

O tratamento está limitado à utilização de inibidores da phosphodiesterase-5 (PDE5i), como sildenafil ou tadalafil, que promovem a vasodilatação arterial pulmonar e inibem a proliferação das células musculares lisas no tecido pulmonar (Jaffey, Leach, *et al.*, 2019).

O prognóstico dos doentes com HP é desfavorável, independentemente da condição primária que está na sua origem. Esta doença apresenta uma evolução progressiva, frequentemente resultando em arritmias cardíacas decorrentes da remodelação cardíaca e da consequente dessincronia atrioventricular (Reddy *et al.*, 2021).

O objetivo deste estudo é compilar o conhecimento científico relevante produzido após a publicação do último consenso sobre tratamento e diagnóstico da HP em cães pelo ACVIM (2020). As informações mais relevantes publicadas recentemente serão comparadas com as descritas no último consenso, com o objetivo de produzir um material que contribua para um melhor entendimento da doença, dos tratamentos e dos meios diagnósticos mais atuais.

2. FISIOLOGIA DA CIRCULAÇÃO CARDÍACA E DA CIRCULAÇÃO PULMONAR

O sistema cardiovascular é composto por uma vasta rede de vasos e pelo coração, que atua como bomba que impulsiona o sangue através desses vasos (Figura 1). O coração divide-se em coração direito, que é composto por átrio direito (AD) e ventrículo direito (VD) e conduz o sangue venoso para os pulmões; e coração esquerdo, formado por átrio esquerdo (AE) e ventrículo esquerdo (VE) que bombeia o sangue oxigenado através da aorta. A aorta divide-se em artérias de menor calibre, conduzindo o sangue oxigenado aos vários órgãos e tecidos. Após a sua passagem, o sangue venoso segue pela veia cava até chegar ao átrio direito de onde é ejetado para o ventrículo direito. Em seguida, o sangue é impulsionado pela artéria pulmonar, através da qual chega aos pulmões, onde é oxigenado. Após a oxigenação nos capilares pulmonares, o sangue passa para a veia pulmonar, que o conduz até ao átrio esquerdo e, posteriormente, ao ventrículo esquerdo, que ao contrair-se, reinicia o ciclo ao bombear o sangue através da artéria aorta (Klein, 2020).

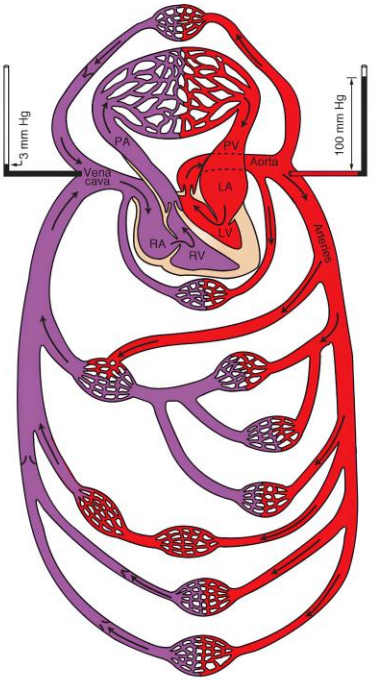


Figura 1 - Representação esquemática do sistema cardiovascular. Representado a vermelho encontra-se o circuito do sangue arterial e a roxo, o circuito do sangue venoso. Adaptado de: Klein, 2020.

A artéria aorta distende em resposta à contração do ventrículo esquerdo, atingindo, em condições fisiológicas, um valor de pressão arterial sistólica igual a 120 mmHg. O fluxo sanguíneo

ocorre de forma ininterrupta entre ejeções, verificando-se uma diminuição da pressão para 80 mmHg, correspondente à pressão diastólica (Klein, 2020).

Na circulação pulmonar, as pressões fisiológicas são bastante inferiores às da circulação sistémica (Figura 2). Na artéria pulmonar, a pressão média normal é 13 mmHg sendo, em condições fisiológicas, 20 mmHg a pressão sistólica e 8 mmHg a pressão diastólica. O valor normal de pressão venosa pulmonar é de 5 mmHg, resultando numa pressão normal de perfusão do fluxo sanguíneo através dos pulmões de 8 mmHg (pressão arterial média – pressão pulmonar venosa) (Klein, 2020) .

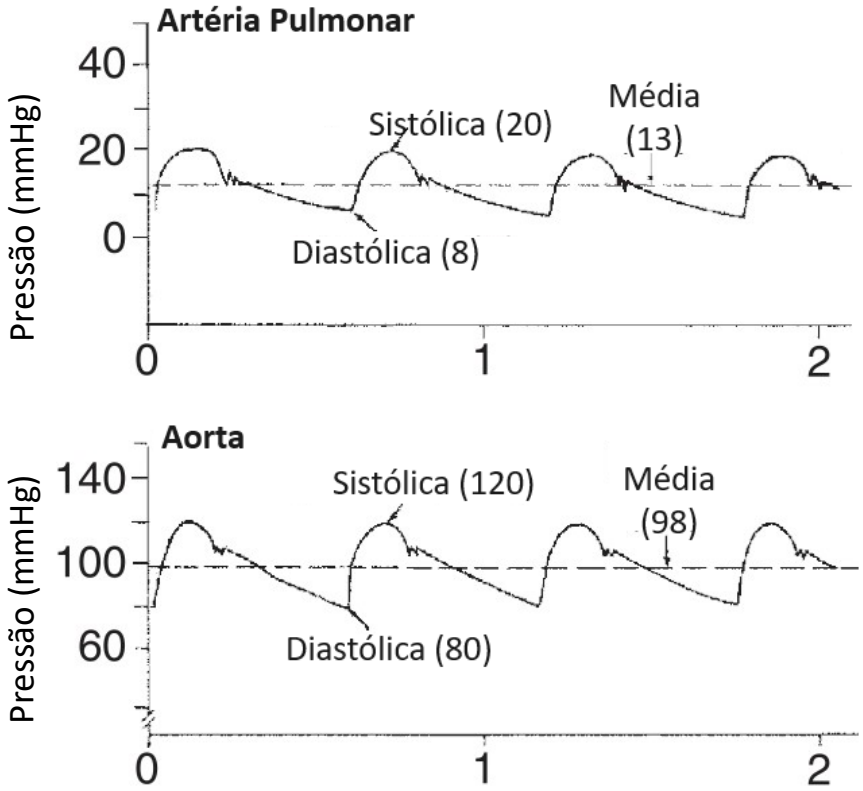


Figura 2 - Padrões de pressão típicos da artéria pulmonar e aorta. Adaptado de: Klein, 2020.

Em condições normais a resistência pulmonar é de 3,2 mmHg/l/min, correspondendo a 10% da resistência vascular da circulação sistémica. Os capilares pulmonares, por serem vasos com um alto nível de complacência, permitem receber um maior fluxo sanguíneo, como ocorre em situações de esforço físico, sem que a pressão arterial pulmonar aumente (Klein, 2020).

3. HIPERTENSÃO PULMONAR

3.1. FISIOPATOLOGIA

O aumento do fluxo sanguíneo pulmonar, da resistência pulmonar e da pressão pulmonar venosa, pode ocorrer como resposta a distúrbios na homeostasia da circulação pulmonar com diversas origens. O aumento do fluxo sanguíneo pulmonar ou da pressão venosa pulmonar pode conduzir ao aumento da resistência vascular pulmonar devido a vasoconstrição arterial pulmonar, ou doença pulmonar, com ou sem remodelação. Quando a pressão pulmonar média sobe acima de 25 mmHg, estamos perante uma HP que, se mantida ao longo do tempo, conduz a um maior esforço do ventrículo direito para ultrapassar as pressões pulmonares e conseguir ejetar o sangue para a vasculatura pulmonar. Ao manter-se no tempo, o aumento da sobrecarga do ventrículo direito pode provocar disfunção e insuficiência cardíaca direita, podendo observar-se insuficiência cardíaca congestiva, com ascite, sinais de baixo débito cardíaco e morte (Reinero *et al.*, 2020).

A nível histológico observa-se remodelação e proliferação das células endoteliais e músculo liso devido à quebra das seguintes três cascatas de sinalização – a cascata do Óxido Nitríco (NO), a cascata da Prostaciclina (PGI2) e a cascata da Endotelina-1 (ET-1). Tanto o NO como a PGI2 têm como efeito biológico a inibição da agregação plaquetária, a diminuição da proliferação de músculo liso e a vasodilatação (Lan *et al.*, 2018).

Em doentes com HP, verifica-se a diminuição da biodisponibilidade de NO, o que tem como consequência a vasoconstrição, o aumento da proliferação de músculo liso, a inflamação e a ocorrência de trombos (Lan *et al.*, 2018).

No caso da Cascata da PGI2, ocorre uma desregulação e uma sobreexpressão do Tromboxano A2, resultando em vasoconstrição, aumento da agregação plaquetária e proliferação de músculo liso no endotélio da vasculatura pulmonar (Lan *et al.*, 2018).

A ET-1 é um potente vasoconstritor produzido no endotélio vascular. Na presença de HP, a sua expressão encontra-se aumentada, provocando vasoconstrição (Lan *et al.*, 2018). A ET-1 vai ligar-se aos seus recetores, provocando remodelação da matriz extracelular dos vasos sanguíneos, tornando a sua parede mais espessa e resultando em vasoconstrição e agravamento da HP (Tabeling *et al.*, 2022).

3.2. CLASSIFICAÇÃO

O Consenso do ACVIM (2020) para a HP em cães propõe uma classificação da doença em seis grupos com base na etiologia, sinais clínicos, características hemodinâmicas, fisiopatologia e tratamento, visando melhorar o diagnóstico e tratamento (Quadro 1) (Reinero *et al.*, 2020).

Quadro 1 - Classificação proposta para HP em cães. Adaptado de: (Reinero et al., 2020)

Grupo 1 – HP Arterial
1a. Idiopática
1b. Hereditária
1c. Induzida por toxinas ou medicamentos
1d. Associada a:
1d1. *Shunts* cardíacos congénitos
1d2. Vasculite pulmonar
1d3. Deposição de substância amilóide na vasculatura pulmonar
Grupo 2 – HP secundária a doença cardíaca esquerda
2a. Disfunção ventricular esquerda
2a1. Cardiomiopatia dilatada canina
2a2. Miocardite
2b. Doença valvular
2b1. Adquirida
2b1a. Doença mixomatosa da válvula mitral
2b1b. Endocardite valvular
2c1. Obstrução do fluxo esquerdo de entrada/saída congénita ou adquirida e cardiomiopatias congénitas
2c1a. Displasia da válvula mitral
2c1b. Estenose da válvula mitral
2c1c. Estenose aórtica
Grupo 3 – HP secundária a doença respiratória, hipóxia ou ambas
3a. Distúrbios crónicos obstrutivos das vias aéreas
3a1. Colapso traqueal ou dos brônquios principais
3a2. Broncomalácia
3b. Doença primária do parênquima pulmonar
3b1. Doença pulmonar intersticial
3b1a. Fibrose pulmonar
3b1b. Pneumonia criptogénica
3b1c. Deposição proteica nos alvéolos pulmonares
3b1d. Doença intersticial pulmonar não classificada
3b1e. Pneumonia ou broncopneumonia eosinofílica

3b2. Pneumonia infecciosa
3b3. Neoplasia pulmonar difusa
3c. Apneia obstrutiva ou distúrbios respiratórios durante o sono
3d. Exposição crónica a altitudes elevadas
3e. Doenças cardíacas do desenvolvimento pulmonar
3f. Multifatorial: doenças bronquiolares, bronquiectasia, enfisema, pneumonectomia
Grupo 4 – HP tromboembólica
4a. Aguda
4b. Crónica
Grupo 5 - HP secundária a parasitismo
Grupo 6 – HP multifatorial ou idiopática
6a. Distúrbios com evidência da contribuição de duas ou mais condições dos grupos 1 a 5 para a HP
6b. Compressão das artérias pulmonares por massas neoplásicas, granulomas fúngicos, etc.
6c. Outros distúrbios secundários a mecanismos não identificados

A HP pode ser dividida em dois grandes grupos: HP Pré-Capilar e HP Pós-Capilar que podem existir isoladamente ou concomitantemente (Quadro 2). A HP Pré-Capilar é consequência do aumento da resistência da vasculatura pulmonar e a HP Pós-Capilar ocorre como resultado de doença cardíaca esquerda (Naeije and Chin, 2019).

Quadro 2 - Ligação entre os grupos de classificação clínica, observações ecocardiográficas e classificação pré-capilar e pós-capilar. Adaptado de Reinero et al., 2020.

Terminologia	Observações ecocardiográficas	Grupos de classificação clínica
HP Pré-capilar	Sem aumento do átrio esquerdo	1, 3, 4, 5 e 6
HP Pós-capilar Isolada Combinada	Aumento do átrio esquerdo	2 e 6

3.2.1. **Grupo 1 – HP Arterial**

A HP Arterial (HPA) classifica-se como pré-capilar e engloba situações idiopáticas, hereditárias, iatrogénicas e associadas a shunts cardíacos congénitos, vasculite pulmonar e por deposição amilóide na vasculatura pulmonar (Reinero *et al.*, 2020).

Os shunts cardíacos são a principal causa congénita de HPA levando à ocorrência de fluxos sanguíneos da circulação sistémica para a circulação pulmonar. Isso resulta na sobrecarga de volume e pressão na circulação pulmonar, provocando alterações irreversíveis nas artérias pulmonares, com proliferação endotelial, remodelação obstrutiva e vasoconstrição (Arshad and Duarte, 2021).

O Ducto Arterioso Persistente (DAP) representa 11% a 30% dos defeitos cardíacos congénitos em cães. Em animais que não apresentam HP associada, o fluxo sanguíneo ocorre da esquerda para direita, isto é, da aorta para a artéria pulmonar devido à diferença de pressão. Em animais com HP, dependendo da gravidade desta e da resistência vascular sistémica pode ocorrer fluxo da esquerda para a direita e bidirecional. O *shunt* invertido é característico de casos em que se observa HP grave. No entanto, a HP e o *shunt* invertido são consequências pouco habituais em animais com DAP, representando apenas 6% a 11% dos casos (Greet *et al.*, 2021).

3.2.2. **Grupo 2 - HP secundária a Doença Cardíaca Esquerda**

A HP surge em doentes com Doença Cardíaca Esquerda como consequência do aumento de pressão, principalmente no átrio esquerdo (Vachiéry *et al.*, 2019), sendo classificada como HP pós-capilar (Reinero *et al.*, 2020).

A Doença Degenerativa da Válvula Mitral (DDVM) é a doença cardíaca mais comum em cães, principalmente de porte pequeno e seniores, com uma prevalência estimada de 75% (Keene *et al.*, 2019). Estudos indicam que a DDVM tem sido apontada como a principal causa de HP (Reinero *et al.*, 2020). De acordo com o Consenso do Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária a DDVM pode ser classificada, consoante a sua gravidade, em estadio A, B, C e D (Keene *et al.*, 2019). Um estudo concluiu que comumente se observa evidência de HP em cães com DDVM estadio B2 e C, sendo esta condição um fator de mau prognóstico, associada a tempos de sobrevida mais curtos (Borgarelli *et al.*, 2015). Em 14% a 65% dos casos de DDVM observa-se a ocorrência de HP (Chalermpromma and Surachetpong, 2023).

Nestes casos de HP verificam-se alterações na estrutura e no funcionamento da circulação pulmonar que podem desencadear a remodelação da vasculatura pulmonar (Vachiéry *et al.*, 2019). Em termos histológicos, a principal alteração verificada em doentes com HP devida à DDVM é a hipertrofia

da túnica muscular da artéria pulmonar (Figura 3). Observa-se também fibrose da túnica íntima que se caracteriza como excêntrica e não obstrutiva (Kellihan and Stepien, 2012).

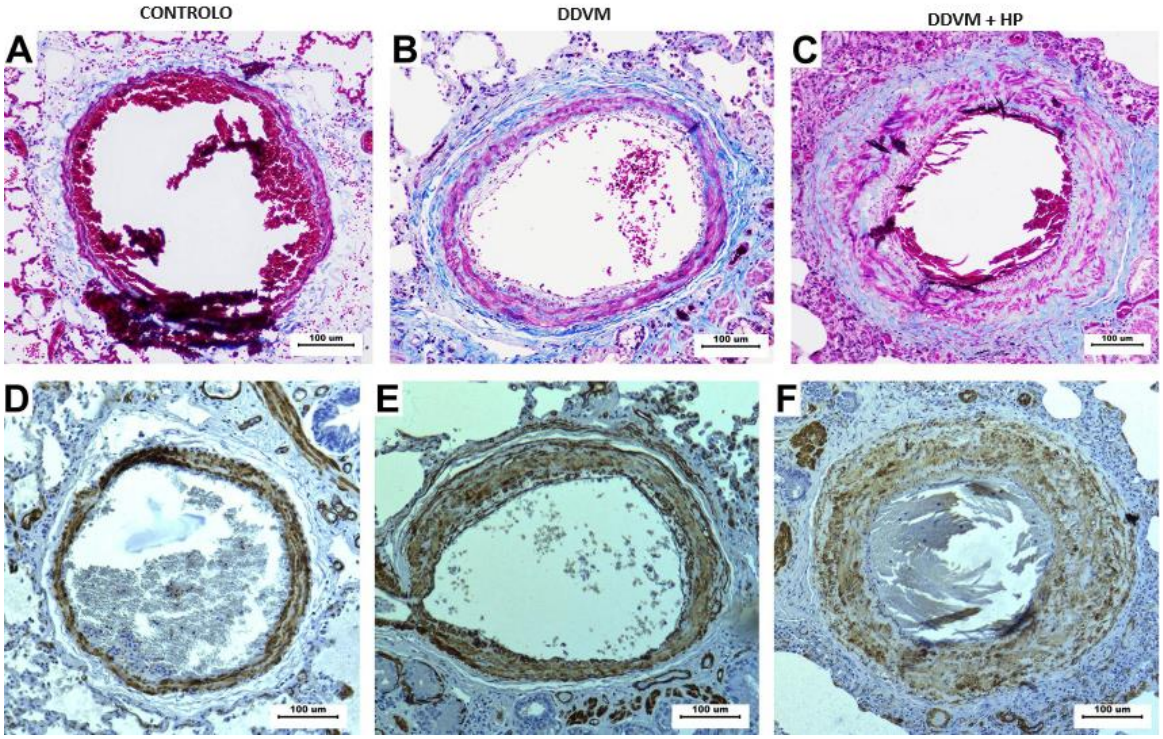


Figura 3 - Comparação histológica da artéria pulmonar, entre cães saudáveis, com DDVM e HP secundária a DDVM. A, B e C corresponde a coloração com Tricrómio de Masson. D, E e F com técnica de imunohistóquimica. Adaptado de: Sakarin, Rungsipipat and Surachetpong, 2022.

A gravidade da HP está fortemente relacionada com o grau de remodelação vascular observado. A persistência de pressões elevadas da vasculatura pulmonar conduz à remodelação do coração direito, afetando inicialmente apenas o ventrículo direito e a artéria pulmonar. Estas alterações representam um prognóstico reservado exigindo maneio adequado, pelo facto de se tratar de HP pré e pós-capilar combinadas (Vachiéry *et al.*, 2019).

3.2.3. **Grupo 3 - HP secundária a doença respiratória e/ou hipóxia**

O diagnóstico de HP devido a doença respiratória e/ou hipóxia é feito pela exclusão de doença cardíaca esquerda com presença de sinais respiratórios. Com base na fenotipagem realizada em medicina humana, a doença respiratória pode ser classificada como obstrutiva, quando o fluxo aéreo está diminuído, ou como restritiva, quando há uma diminuição na expansão pulmonar (Quadro 3) (Jaffey, Wiggen, *et al.*, 2019).

Quadro 3 - Tipos de doença respiratória identificada em cães com HP com ou sem hipóxia e respetivo fenótipo. Adaptado de: Reinero et al., 2020.

Doença	Fenótipo de doença respiratória
Colapso traqueal ou dos brônquios principais	Obstrutivo
Broncomalácia	Obstrutivo
Síndrome braquicefálica/ Apneia do sono obstrutiva	Obstrutivo
Doença bronquiolar	Obstrutivo
Bronquiectasia difusa	Obstrutivo
Enfisema	Obstrutivo
Fibrose pulmonar	Restritivo
Neoplasia pulmonar	Restritivo
Pneumonia pneumocística	Restritivo
Síndrome respiratório associado a aspiração	Restritivo
Doença parênquima não caracterizada	Restritivo

Nestes quadros de HP, observam-se distúrbios crónicos das vias aéreas, tais como colapso da traqueia e dos brônquios, broncomalácia, bronquiectasia, patologia bronquiolar, enfisema, fibrose pulmonar, neoplasias e outras patologias do parênquima (Jaffey, Wiggen, *et al.*, 2019).

Um estudo realizado entre agosto de 2017 e julho de 2018, diagnosticou HP em 174 dos 507 cães avaliados, dos quais, 47 apresentavam HP devido a doença respiratória e/ou hipóxia, com um predomínio de doença obstrutiva em 81% dos casos (Jaffey, Wiggen, *et al.*, 2019).

Ao comparar as taxas de sobrevivência de cães com HP secundária a patologia respiratória/hipóxia com aquelas de HP secundária a DDVM, observa-se um pior prognóstico no primeiro caso com uma sobrevida de 276 dias em oposição a 576 dias nos casos de DDVM (Jaffey, Wiggen, *et al.*, 2019).

3.2.4. **Grupo 4 – HP tromboembólica**

Quando a pressão pulmonar arterial média permanece acima de 25 mmHg por pelo menos seis semanas após um quadro de embolismo pulmonar arterial agudo, observa-se o desenvolvimento de HP tromboembólica crónica. A resistência vascular pulmonar aumenta devido à obstrução das artérias pulmonares de maior calibre e é agravada pela remodelação na microvasculatura pulmonar. Verifica-se a redistribuição do fluxo sanguíneo para as porções vasculares não obstruídas, levando à

remodelação da vasculatura pulmonar, aumento da resistência vascular e sobrecarga de volume do ventrículo direito que sofrerá dilatação e hipertrofia (Stam *et al.*, 2021). A funcionalidade do ventrículo direito é o fator mais importante de prognóstico em doentes com HP tromboembólica (Verbelen, 2019). Cães que apresentam remodelação do ventrículo direito estão suscetíveis a arritmias, em particular fibrilação atrial, o que agrava o seu prognóstico (Stam *et al.*, 2021).

3.2.5. **Grupo 5 - HP secundária a parasitismo**

A HP secundária ao parasitismo por *Dirofilaria immitis* ou *Angiostrogylus vasorum* é classificada como pré-capilar (Reinero *et al.*, 2020). No caso do parasitismo com *Dirofilaria immitis* é comum observar-se a ocorrência de HP devido a endarterite proliferativa das artérias pulmonares. Isto provoca uma redução do lúmen arterial, obstrução das artérias de menor calibre e perda de elasticidade das paredes dos vasos que, quando persistentes no tempo sem tratamento adequado, podem levar à insuficiência cardíaca congestiva direita. Em animais tratados com adulticida a morte dos parasitas pode levar ao desenvolvimento de êmbolos parasitários resultando em sinais de HP aguda. A HP crónica surge como consequência do dano estrutural provocado pelas alterações proliferativas da túnica íntima da vasculatura pulmonar (Serrano-Parreño *et al.*, 2017).

No parasitismo por *Angiostrogylus vasorum* a HP tem uma fisiopatologia multifatorial podendo incluir inflamação e fibrose da vasculatura pulmonar, bem como tromboembolismo, aumentando a resistência da mesma (Paradies *et al.*, 2021).

Sempre que há possibilidade de exposição do animal a *Dirofilaria immitis* ou *Angiostrogylus vasorum* é necessário realizar o despiste da doença (Reinero *et al.*, 2020).

3.2.6. **HP de origem multifatorial ou idiopática**

Nos casos em que haja mais do que uma etiologia possível para a HP, deve-se considerar a contribuição de cada uma para o desenvolvimento dessa condição. Se houver uma etiologia que contribua de forma mais relevante para o desenvolvimento de HP, esta será classificada no grupo correspondente a essa etiologia. No entanto, se a HP resultar de duas ou mais condições patológicas que contribuam significativamente, deve ser classificada no Grupo 6 – Origem multifatorial, e requererá tratamento igualmente multifatorial (Reinero *et al.*, 2020).

3.3. DIAGNÓSTICO

3.3.1. **Manifestações clínicas e Exame Físico**

Doentes com HP apresentam diversas manifestações clínicas como síncope após esforço físico, dispneia, intolerância ao exercício e tosse quando existe patologia respiratória subjacente (Kellihan and Stepien, 2010). O Consenso do Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária divide as manifestações clínicas em duas categorias: fortemente sugestivas de HP e possivelmente sugestivas de HP (Quadro 4) (Reinero et al., 2020).

Quadro 4 - Achados clínicos sugestivos de HP em cães. Adaptado de Reinero et al., 2020.

Achados fortemente sugestivos de HP	**Achados possivelmente sugestivos de HP**
Síncope (principalmente após exercício) sem outra causa identificável	Taquipneia em repouso
Stress respiratório em repouso	Esforço respiratório aumentado em repouso
Stress respiratório após atividade física	Taquipneia prolongada pós atividade física
Insuficiência cardíaca direita (ascite)	Membranas mucosas cianóticas ou pálidas

Animais que apresentem quadros de síncope principalmente devido a esforço físico e sem que haja outra etiologia associada, dispneia em repouso ou após esforço físico e sinais de insuficiência cardíaca direita, como ascite cardiogénica, são doentes em que é muito provável identificar-se HP. Nos casos em que se observa taquipneia ou esforço respiratório em repouso, taquipneia prolongada após atividade física e mucosas pálidas ou cianóticas deve despistar-se HP por serem sinais sugestivos da sua existência. Nenhum dos sinais listados é patognomónico da existência de HP (Reinero et al., 2020).

Na auscultação cardíaca, é possível identificar sopro cardíaco nas válvulas mitral e/ou tricúspide e, em doentes com HP grave, sopro cardíaco diastólico de regurgitação da artéria pulmonar, além de um segundo som cardíaco hiperfonético ou com *split* (Kellihan and Stepien, 2010). Pode observar-se também sopro cardíaco sistólico à direita, insuficiência cardíaca direita, distensão e pulso jugular (Ohad *et al.*, 2013).

Na auscultação pulmonar podem identificar-se sons respiratórios abafados, síbilos, sons broncovesiculares aumentados e crepitações em caso de doença pulmonar intersticial, broncomalácia grave ou edema pulmonar (Adamama-Moraitou *et al.*, 2012).

A avaliação do padrão respiratório combinado com sons respiratórios audíveis com ou sem estetoscópio pode indicar a presença de doença respiratória. A cianose pode estar presente como

consequência de doença pulmonar/hipóxia ou devido a *shunt* congénito direita-esquerda (Reinero et al., 2020).

3.3.2. **Meios complementares de diagnóstico**

O procedimento diagnóstico em casos de suspeita de HP deve incluir a ecocardiografia para determinar a probabilidade da presença de HP e identificar a etiologia subjacente ou, pelo menos, descartar causas de HP (Reinero et al., 2020).

O Consenso do ACVIM indica a realização de ecocardiografia para avaliar a probabilidade de HP nos seguintes casos: quando o animal apresenta sinais compatíveis com HP, mas o exame físico ou outros exames de imagem torácica não identificam uma causa não relacionada à condição (Tai and Huang, 2013); quando as radiografias torácicas mostram sinais de artérias pulmonares tortuosas, obstruídas ou dilatadas, diferentes graus de radiolucência dos campos pulmonares nas projeções dorsoventral e ventrodorsal, assimetrias no tronco pulmonar ou dilatação do coração direito (Adams *et al.*, 2017); o cão esteve em áreas endémicas de *Dirofilaria immitis* ou *Angiostrongylus vasorum* ou foi diagnosticado com essas parasitoses e apresenta sinais clínicos (Borgeat *et al.*, 2015); ou quando o animal apresenta ascite, dilatação da veia cava caudal em ecografia POCUS (*point-of-care ultrasound*) ou veia cava caudal ou veias hepáticas dilatadas em ecografia abdominal (Vientós-Plotts *et al.*, 2019). Neste último ponto, o painel de especialistas não chegou a um consenso, realçando a necessidade de cautela na interpretação dos parâmetros cardíacos na ecografia POCUS devido à variação intra e inter-individual do operador, à experiência, ao posicionamento do doente e ao equipamento utilizado. Além disso, salientaram que a utilidade destes parâmetros para a avaliação da probabilidade de existir HP não está totalmente comprovada (Reinero et al., 2020).

Em animais que apresentem anemia hemolítica imunomediada, hiperadrenocorticismo, nefropatia ou enteropatia com perda de proteína, sepsis, neoplasia e coagulação intravascular disseminada, é aconselhada a realização de ecocardiografia pelo facto de serem quadros clínicos nos quais tromboembolismos pulmonares podem ocorrer, podendo surgir de forma crónica ou aguda (Colleen, 2009).

A avaliação da velocidade de pico da regurgitação da válvula tricúspide (Quadro 6) e a conformação anatómica e função dos ventrículos, da artéria pulmonar, átrio direito e veia cava caudal, pode estimar a probabilidade de o animal sofrer de HP (Quadro 5) (Reinero et al., 2020).

Quadro 5 - Locais anatómicos de avaliação ecocardiográfica da probalidade de HP. Adaptado de: Reinero et al., 2020.

Ventrículos	Artéria Pulmonar	Átrio direito e Veia cava caudal
Aplanamento do septo interventricular	Aumento da artéria pulmonar (PA/Ao >1.0)	Aumento do átrio direito
Sub-enchimento ou diminuição do tamanho do ventrículo esquerdo	Velocidade de regurgitação pulmonar diatólica > 2.5 m/s	Aumento da veia cava caudal
Hipertrofia do ventrículo direito (rigidez das paredes cardíacas, dilatação das câmaras ou ambas)	Índice de distensibilidade da Artéria Pulmonar direita < 30%	
Disfunção sistólica do ventrículo direito	Tempo de aceleração do fluxo de saída do VD (<52-58 ms) ou razão tempo de aceleração/tempo de ejeção (<0.3)	

Quadro 6 - Probabilidade ecocardiográfica de HP em cães, de acordo com o número de locais anatómicos com sinais ecográficos compatíveis e a velocidade do pico de regurgitação da válvula tricúspide. Adaptado de Reinero et al., 2020.

Velocidade do pico de regurgitação da válvula tricúspide (m/s)	Nº de locais anatómicos com sinais ecográficos de PH	Probabilidade de HP
≤3.0 ou não mensurável	0 ou 1	Baixa
≤3.0 ou não mensurável	2	Intermédia
3.0 a 3.4	0 ou 1	Intermédia
≥3.4	0	Intermédia
≤3.0 ou não mensurável	3	Alta
3.0 a 3.4	≥2	Alta
≥3.4	≥1	Alta

O Consenso aconselha a realização de ecocardiografia, quando, num animal submetido a tomografia computorizada torácica com angiografia, se identifique mais do que um dos seguintes fatores de risco: razão entre tronco pulmonar e aorta descendente, superior ou igual a 1,4 (Sutherland-Smith *et al.*, 2018); aumento do coração direito (Reinero *et al.*, 2020); razão entre veia pulmonar e

artéria pulmonar, diminuída; razão tronco pulmonar/aorta descendente, aumentada ou razão ventrículo direito/ventrículo esquerdo, aumentada (Roels *et al.*, 2019); defeitos de enchimento na artéria pulmonar (Seiler *et al.*, 2010); padrão de atenuação em mosaico diminuído em inspiração e não acentuado na fase de expiração (Masseau and Reinero, 2019); hemangiomatose dos capilares pulmonares ou doença veno-oclusiva (Reinero *et al.*, 2019).

Quando uma biópsia de pulmão é realizada para diagnosticar patologia pulmonar e é identificada patologia vascular é aconselhável realizar ecocardiografia para avaliar a probabilidade de existir HP. A preparação histológica com hematoxilina e eosina pode fornecer indicações sobre a patogénese de quadros de HPA evidenciando lesões como hipertrofia ou hiperplasia da camada muscular lisa arterial e arteriolar, hiperplasia ou fibrose da túnica íntima da artéria pulmonar, oclusão e trombose vascular e lesões plexiformes arteriais. A presença de hemossiderófagos pode ser um indicador de hipertensão venosa bem como, a observação de um aumento das células endoteliais das capilares alveolares, poderá indicar HP combinada ou hipertensão pulmonar venosa grave secundária a aumento de pressão significativamente aumentados. Adicionalmente, a coloração de Vaerhoeff-Van Gieson, poderá ser útil nos casos de doença veno-oclusiva pulmonar para reconhecer veias afetadas (Reinero et al., 2020).

3.4. TRATAMENTO

O Consenso ACVIM estabelece diversas estratégias para reduzir o risco de progressão e melhorar o maneio da HP em animais (Reinero *et al.*, 2020). Uma das recomendações é a restrição de exercício física, com o intuito de evitar o aumento na pressão arterial pulmonar. Além disso, controlo profilático de doenças respiratórias, através de vacinação, nomeadamente para *Bordetella bronchiseptica* e *Canine parainfluenza vírus*, é essencial para prevenir infeções que possam agravar a condição. Em áreas endémicas, é crucial implementar medidas de controlo de parasitoses por *Dirofilaria immitis* e *Angiostrongylus vasorum,* pois estes parasitas podem causar ou piorar a HP. Outra recomendação importante é evitar a reprodução de animais diagnosticados com HP, para prevenir a transmissão genética e evitar o agravamento da doença. A permanência em altitudes elevadas e as viagens aéreas, estão desaconselhadas uma vez que estas situações podem exacerbar a HP. Por fim, é aconselhado evitar procedimentos médicos não essenciais que requeiram anestesia geral, já que esta pode aumentar o risco de complicações em animais com HP (Reinero *et al.*, 2020).

Um estudo observacional recente, em humanos, mostrou benefícios, nos casos de HPA, do tratamento de suporte com oxigénio, considerando-se pertinente a sua realização em cães, apesar da necessidade de validação da sua eficácia (Galiè *et al.*, 2016).

Para a maioria dos casos de Hipertensão Arterial Pulmonar (Grupo 1) não existe um tratamento específico, sendo possível apenas o maneio dos sinais clínicos associados (Reinero *et al.*, 2020). Em animais com shunts cardíacos congénitos, esquerda-direita, hemodinamicamente relevantes, é aconselhado o tratamento cirúrgico. Para animais com *shunts* direita-esquerda que apresentem eritrocitose está aconselhada a realização de flebotomias recorrentes ou a utilização de hidroxiureia para reduzir o hematócrito (Moore and Stepien, 2001).

O tratamento para a HP secundária à doença cardíaca esquerda (Grupo 2) baseia-se na identificação e resolução da causa subjacente de doença cardíaca esquerda, visando a diminuição da HP pós-capilar através da redução da pressão no átrio esquerdo. A utilização de inibidores da fosfodiesterase 5 é indicada apenas em cães com sinais clínicos e evidência ecocardiográfica de insuficiência cardíaca direita. Neste contexto, o Consenso para o tratamento da HP remete seguir as diretrizes estabelecidas pelo Consenso de Doença Degenerativa da Válvula Mitral (Reinero et al., 2020). Segundo esse Consenso, sildenafil deve ser usado para tratar HP secundária a falha cardíaca devida a DDVM em estadio D. É sugestivo existir HP em animais com DDVM, que apresentem ascite e distensão jugular sendo aconselhado nesses casos realizar ecocardiografia para aferir a probabilidade de efetivamente existir HP (Keene *et al.*, 2019).

Nos casos de HP secundária a patologia respiratória/hipóxia ou ambas (Grupo 3) o tratamento foca-se na diminuição da gravidade dos sinais clínicos. Como medidas gerais para controlo de distúrbios respiratórios, é aconselhado a perda de peso em doentes com obesidade, a melhoria da qualidade do ar, da taxa de humidade e, ainda, a redução de fatores desencadeadores como latidos, ansiedade, excitação e outros fatores mecânicos, como coleiras, que possam estimular o reflexo de tosse. Em patologias respiratórias obstrutivas, está recomendada a administração de antitússicos, a suplementação com oxigénio, a sedação e o controlo de infeções e inflamações secundárias com administração de glucocorticóides e antimicrobianos. Nos casos de colapso traqueal grave, deve-se considerar a colocação de stent endotraqueal. No tratamento de doentes com doença pulmonar intersticial, como fibrose pulmonar, não existe um tratamento que tenha mostrado eficácia, no entanto, em alguns casos, a administração de corticosteroides inalatórios pode diminuir a tosse, principalmente quando há alterações brônquicas. Animais com Síndrome Obstrutivo das Vias Aéreas do Braquicefálico devem ser submetidos a cirurgias de correção das vias aéreas superiores para evitar o aparecimento ou a progressão da doença (Reinero *et al.*, 2020).

No caso de HP secundária a tromboembolismo (Grupo 4) devem ser administrados antitrombóticos como heparina e outros anticoagulantes. Em situações onde, além de tromboembolismo agudo, ocorre dilatação do ventrículo direito e disfunção sistólica associados a hipotensão sistémica e colapso, pode instituir-se tratamento imediato com ativador de plasminogénio tecidual, sendo neste caso essencial realizar uma monitorização intensiva durante 24 horas (Reinero *et al.*, 2020).

Quanto aos casos de HP secundária a parasitismo por *Dirofilaria spp*. ou *Angiostrongylus spp.* o Consenso da ACVIM para HP remete para as orientações da *American Heartworm Society* e *guidelines* referentes a angiostrongilose (Reinero *et al.*, 2020). A fragmentação dos parasitas, como resultado do tratamento com adulticidas, pode resultar em tromboembolismo. Como forma de evitar distúrbios cardiopulmonares, é aconselhada a restrição de exercício e, nos casos em que o animal esteja fortemente parasitado, recomenda-se a remoção cirúrgica dos parasitas adultos antes da administração de adulticida (American Heartworm Society, 2020).

Nos casos de HP integrados no Grupo 6, HP multifatorial ou idiopática, o tratamento deve pressupor a identificação das patologias primárias e da contribuição de cada uma para a HP (Reinero *et al.*, 2020).

Quanto ao tratamento específico da HP em cães, uma abordagem inicial consiste na administração de sildenafil, um inibidor seletivo da fosfodiesterase-5. O esquema de tratamento dependerá da causa subjacente e da cronicidade da HP. Este fármaco tem como alvo a cascata do óxido nítrico, estimulando-a e, consequentemente, diminuindo a resistência vascular pulmonar (Reinero *et al.*, 2020). Estudos demonstram a sua eficácia na melhoria dos sinais clínicos e da qualidade de vida dos animais, aumento da tolerância ao exercício e diminuição da pressão arterial pulmonar estimada através de ecocardiografia, apesar da velocidade de regurgitação tricúspide possa não diminuir com o tratamento. Isto resulta do aumento do fluxo sanguíneo quando a resistência vascular pulmonar diminui, levando a pequenas alterações na pressão arterial pulmonar (Brown, Davison and Sleeper, 2010).

O sildenafil tem uma semi-vida de 8 horas. Alguns estudos sugerem que o tadalafil pode ser uma alternativa mais conveniente, devido à sua semi-vida de 24 horas, além de ser economicamente mais favorável para os tutores (Akabane *et al.*, 2018).

3.5. DISCUSSÃO DOS ÚLTIMOS ESTUDOS PUBLICADOS SOBRE HP EM CÃES APÓS O ÚLTIMO CONSENSO DO ACVIM

3.5.1. **Estudos sobre diagnóstico e prognóstico**

O ACVIM publicou em 2020 um estudo que avalia as características clínicas e os resultados de 25 cães com HP secundária a doença respiratória tratada com sildenafil. Neste estudo, é posta em causa a fiabilidade do Doppler ecográfico como meio de diagnóstico e prognóstico, pelo facto de estar suscetível à ocorrência de erros na aferição da pressão da artéria pulmonar (Johnson and Stern, 2020). No entanto, este método continua a assumir essa função diagnóstica já que a cateterização do coração direito, meio de diagnóstico *gold standard* para o diagnóstico de HP, continua a não ser realizado por rotina em medicina veterinária por se tratar de um método mais invasivo e, portanto, de maior risco, quando comparado à ecocardiografia (Johnson and Stern, 2020). A avaliação do gradiente de pressão de regurgitação da válvula tricúspide através de ecocardiografia constitui um fator de prognóstico para cães com HP associada a doença respiratória (Johnson and Stern, 2020).

Outro estudo publicado em 2020, em que são avaliadas as características de sobrevivência e a importância prognóstica das medições do coração direito em cães com HP, estabelece que existe uma relação entre o aumento do coração direito e a presença de HP, independentemente da causa subjacente (Visser, Wood and Johnson, 2020). Em 69% dos casos, observou-se aumento do átrio direito, ventrículo direito ou da artéria pulmonar com disfunção sistólica do ventrículo direito num terço dos casos (Visser, Wood and Johnson, 2020). O estudo comparou a funcionalidade do ventrículo direito em cães com HP secundária a doença cardíaca esquerda com a de cães com HP secundária a outras etiologias, concluindo que, no último caso, a funcionalidade está mais afetada apesar de não existir diferença significativa nos tempos de sobrevivência (Visser, Wood and Johnson, 2020).

Em 2021, foi publicado um estudo que se propunha a investigar se é possível avaliar a *Pulmonary Arterial Wave Refletion* (PAWR) através de Doppler ecocardiográfico como alternativa à cateterização do coração direito que, apesar de fornecer um diagnóstico mais fiável de HP, é uma técnica invasiva que requer anestesia geral. A PAWR ocorre quando o fluxo que se dirige do ventrículo direito para a artéria pulmonar retorna ao chegar ao tronco pulmonar, o que gera uma onda de regurgitação. A PAWR é calculada através da medição, simultânea, do fluxo e da pressão da artéria pulmonar pela análise da intensidade de onda (Yoshida *et al.*, 2021).

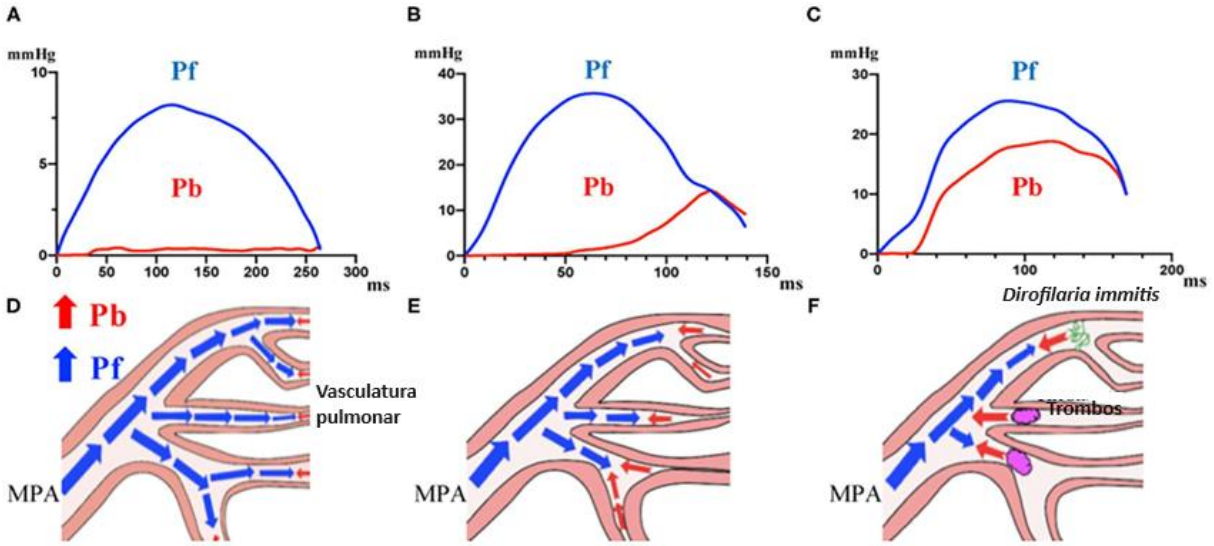


Figura 4 - Formas de onda obtida de cães sem evidência de HP (A, D), com suspeita de HP (B, E), e com HP tromboembólica (C,F). As ondas (A-C) têm por base o traçado de Doppler. Pf – fluxo VD para Pulmão. Pb – Regurgitação. MPA – Artéria Pulmonar Principal. Adaptado de: (Yoshida *et al.*, 2021)

Neste estudo, realizado em cães com suspeita de HP, foi demonstrado que este parâmetro pode ser útil para avaliar a hemodinâmica pulmonar complementando a informação obtida pela aferição da pressão da artéria pulmonar (PAP) e da resistência vascular pulmonar (PVR), bem como para estabelecer prognóstico. Pode também associar-se a forma da onda de refluxo à causa de HP (Figura 4) (Yoshida *et al.*, 2021).

Também em 2021 um grupo de investigadores propôs-se a realizar o primeiro estudo em que avalia a viabilidade da medição da PVR através de ecocardiografia em cães com DVDM, como meio de diagnóstico e de avaliação fisiopatológica. Neste estudo foram incluídos 58 cães com diagnóstico ecográfico de DVDM com espessamento, prolapso e regurgitação mitral. Os resultados sugerem que a PVR estimada por ecocardiografia (PVReco) tem alto valor para o diagnóstico e classificação da HP em cães com DDVM havendo uma correlação entre o seu aumento, a consequente adaptação do ventrículo direito e/ou o desenvolvimento de HP pré e pós capilar – sempre que existe aumento significativo da PVR e da PAP observa-se um aumento da probabilidade de ocorrer HP. O PVReco é calculado dividindo a velocidade do pico de regurgitação da válvula tricúspide pela velocidade-tempo do fluxo arterial pulmonar sendo o valor de *cut-off* para a presença de insuficiência cardíaca congestiva direita 0,6 com uma sensibilidade e especificidade de 90% e 94%, respetivamente (Suzuki *et al.*, 2021).

Menciotti e colaboradores concluíram em 2021 que a medição da PAP sistólica através de Doppler não é fiável quando comparada com os valores obtidos através de cateterização do coração

direito em cães com DDVM estadio B2, observando-se uma discrepância de cerca de 30 mmHg, em excesso ou defeito, entre ambas as técnicas. A falta de precisão na estimativa da pressão na aurícula direita é frequentemente apontada como uma das principais causas de imprecisão (Menciotti *et al.*, 2021).

Um estudo que visa avaliar a prevalência e prognóstico da HP em cães da raça West Highland White Terrier com fibrose pulmonar idiopática, incluiu 25 cães com essa condição e 19 cães saudáveis como grupo controlo. O parâmetro avaliado foi a razão entre o diâmetro veia pulmonar e o da artéria pulmonar (PV/PA) medido ecograficamente. Esta é uma ferramenta diagnóstica recentemente descrita para avaliar a HP pré-capilar com uma precisão diagnóstica elevada quando comparada com outros parâmetros ecocardiográficos não invasivos. Este estudo estabeleceu um *cut-off* do valor de PV/PA de <0,7 o que resultou numa prevalência de 60% de HP moderada a grave, na população em estudo, não tendo sido associada a uma menor sobrevivência (Roels *et al.*, 2021).

Lyssens e colaboradores propuseram um sistema de diagnóstico e classificação da HP baseado na atribuição de pontuação pela avaliação de cinco parâmetros aferidos por *Focus Cardiac Ultrasound* (FCU) (Quadro 7), permitindo uma deteção e tratamento precoces, melhorando o prognóstico dos doentes. A FCU é um meio de diagnóstico rápido, de fácil execução que permite a avaliação subjetiva das câmaras e função cardíacas por técnicos não especializados em ecocardiografia (Lyssens *et al.*, 2022).

Quadro 7 - Sistema de pontuação para HP através da avaliação ecocardiográfica do coração direito. Adaptado de (Lyssens et al., 2022).

Parâmetro avaliado	0 Ponto	1 Ponto	2 Pontos
Dilatação coração direito	Ausente	Presente dilatação do AD ou do VD	Presente dilatação do AD e do VD
Hipertrofia do VD	Ausente	Parede livre hipertrofiada ou músculos papilares proeminentes	Presente da parede livre e músculos papilares proeminentes
Aplanamento do septo interventricular	Ausente		Presente
Dilatação da artéria pulmonar	Ausente	Dilatação do tronco pulmonar ou da	Dilatação do tronco pulmonar e da artéria pulmonar direita

		artéria pulmonar direita	
Sinais congestivos de IC direita	Ausentes	Presença de efusão ou veia cava caudal distendida	Presença de efusão e veia cava caudal distendida

O estudo realizado em 50 cães entre setembro de 2017 e fevereiro de 2020, agrupou os animais de acordo com a presença ou ausência de HP e, nos casos positivos, classificou-os segundo a sua gravidade. Nos animais cuja pontuação foi igual ou inferior a 2/10 pôde afirmar-se com 90% de certeza que não existia HP pré-capilar. Quando a pontuação foi igual ou superior a 5/10, foi diagnosticada HP pré-capilar moderada a grave com 100% de fiabilidade. Este estudo demonstrou, que através deste método, um médico veterinário com pouca formação em ecocardiografia pode detetar HP moderada ou grave em cães que se apresentam com quadro respiratório agudo com taquipneia, dispneia, tosse, síncope, ascite e intolerância ao exercício. Isto permite o início do tratamento enquanto aguarda a realização de um estudo ecocardiográfico completo (Lyssens *et al.*, 2022).

Um estudo recente realizado em 2022, abordando 302 cães diagnosticados com regurgitação mitral através de ecocardiografia, identificou um parâmetro radiográfico capaz de prever a ocorrência de HP nestes cães. Nos animais com HP, observou-se um aumento nas dimensões do átrio e ventrículo esquerdos, além de aumentos nos rácios entre a veia pulmonar caudal direita e a largura da 9ª costela (CdPV/R9) e entre artéria pulmonar caudal direita/CdPV (CdPA/CdPV). No entanto, o parâmetro que mostrou ser mais fidedigno para avaliar a presença ou ausência de HP foi o rácio CdPA/CdPV independentemente do grau de regurgitação mitral (Lee and Choi, 2022).

Em 2022, um estudo investigou a prevalência de HP em cães com broncomalácia (Gamracy *et al.*, 2022). Este estudo envolveu a avaliação de 210 cães com sinais clínicos indicativos de patologia respiratória. Entre estes cães, 88 foram submetidos a ecocardiografia, revelando que 40% dos animais com broncomalácia apresentaram uma probabilidade intermedia a alta de sofrer de HP, em comparação com apenas 2% dos cães sem broncomalácia. O número reduzido de animais avaliados não permite estabelecer uma forte correlação entre broncomalácia e HP, no entanto considerou importante realizar esta investigação (Gamracy *et al.*, 2022).

Ainda no grupo de HP secundária a patologia respiratória, em 2023, foi publicado um artigo que investigou, de forma prospetiva, as características ecocardiográficas de cães com HP secundária a doença respiratória, com ênfase na função miocárdica dos ventrículos. Para tal, foram avaliados 31 animais com doença respiratória com ou sem HP. Este estudo indicou que a dilatação da artéria

pulmonar e o aumento da espessura do ventrículo direito foram observações frequentes em cães com probabilidade média ou alta de HP secundária a doenças respiratórias. No entanto, a dilatação e disfunção do ventrículo direito só foram observadas em cães com HP grave, manifestando sinais clínicos como insuficiência cardíaca direita e síncope (Yuchi, Suzuki, Saito, *et al.*, 2023).

Outro artigo do ACVIM (Feldhütter *et al.*, 2022) estudou através de ecocardiografia 2D e 3D, os índices usados para avaliação do tamanho e função do ventrículo direito em cães com HP e listou as diferenças entre HP pré e pós-capilar. Verifica-se um aumento da utilização da ecocardiografia 3D como meio de avaliação da morfologia e função do ventrículo direito, em doentes humanos com HP, uma vez que esta técnica aumenta a fiabilidade por não depender de estimativas geométricas. Em doentes com HP observa-se a diminuição da fração de ejeção do ventrículo direito e um aumento do volume no final da diástole. Neste estudo foram avaliadas as seguintes variáveis em cães com HP de diferentes etiologias e gravidade: movimento sistólico do anel valvular da tricúspide (TAPSE), fração de encurtamento do ventrículo direito (FAC), velocidade miocárdica sistólica do anel tricúspide lateral avaliada por Doppler tecidual (TDI SO), deformação longitudinal da parede livre e global do ventrículo direito (RVLS), área do ventrículo direito no final da sístole (RVESA), fração de ejeção (FE) e volume no final da sístole (ESV) do ventrículo direito em ecografia 3D. As conclusões deste estudo confirmam que se observa aumento do ventrículo direito durante a diástole em cães com HP moderada e grave e refere a ecocardiografia 3D como um meio de diagnóstico promissor na deteção de alterações do ventrículo direito em cães com HP. A ecografia 2D é considerada um método fiável na avaliação na deformação da parede livre do ventrículo direito e deteção de diminuições na sua funcionalidade. Como limitação, o artigo refere que a amostragem ser muito reduzida, impede conclusões definitivas sobre as possíveis diferenças nas medidas tridimensionais entre os diferentes graus de gravidade de HP (Feldhütter *et al.*, 2022).

Quanto à HP secundária a parasitismo, nomeadamente por *Dirofilaria immitis*, foi publicado em 2023 um estudo que se propõe a avaliar o valor do Doppler tecidual (TDI) como ferramenta complementar na análise ecocardiográfica das repercussões hemodinâmicas dessa condição, permitindo diagnosticar HP (Matos *et al.*, 2023). A modalidade ecocardiográfica TDI é comumente usada em medicina veterinária e a sua importância reside especialmente na capacidade de fornecer dados sobre o funcionamento tanto sistólico quanto diastólico associados a doenças cardiovasculares. Esta abordagem revela-se crucial no estudo clínico das infeções por *D. immitis*, uma vez que evidencia correlações positivas significativas entre as medições de TDI dos parâmetros: Tempo de Contração Isovulométrica (HRI-IVCT), Tempo de Relaxamento Isovulométrico (HRI-IVRT) e o índice de Performance Miocárdica do Ventrículo Direito (R-TEI) e a presença e gravidade da HP. Além disso,

destaca-se pelos elevados níveis de sensibilidade e especificidade ao estabelecer valores *cut-off* para detetar HP em várias medições de TDI (Matos *et al.*, 2023).

O mesmo grupo de investigadores publicou um estudo em que avalia como alternativa diagnóstica a técnica ecocardiográfica *two-dimensional speckle tracking* (2D-STE) e a estimativa da deformação miocárdica longitudinal. Através da 2D-STE, é possível avaliar a função sistólica e diastólica de segmentos específicos do miocárdio. Neste estudo, foram avaliados 93 cães, dos quais 71% foram diagnosticados com dirofilariose, e destes 41% tinham HP secundária, correspondendo àqueles com maior carga parasitária. O estudo concluiu que a medição da deformação longitudinal do ventrículo direito tem utilidade diagnóstica, podendo ser associada ou servir como alternativa à avaliação por ecocardiografia tradicional, em casos de HP secundária a *D. immitis*. Foram estabelecidos como valores *cut-off* uma deformação do septo interventricular (GS) superior ou igual a -21,25%, da parede livre do ventrículo direito (FWS) superior ou igual a -21,95% e do movimento da válvula tricúspide (TMAD) menor ou igual a 0,85 cm – as sensibilidades destes índices são 96,3%, 92,6% e 70,4% e as especificidades 86,4%, 95,5% e 83,3%, respetivamente (Matos *et al.*, 2024).

Em 2023 um estudo propõe-se estabelecer intervalos ecocardiográficos de referência para medição da artéria pulmonar principal (MPA) e da artéria pulmonar direita (RPA). Estes parâmetros já são usados em humanos para diagnosticar e gerir HP, sendo a rigidez, a dilatação proximal e a diminuição da complacência da artéria pulmonar principal e dos ramos da artéria pulmonar as características associadas à gravidade da HP. Apesar de em medicina veterinária ser realizada a avaliação ecocardiográfica objetiva do diâmetro da artéria pulmonar principal em cães com HP, não existe uma padronização dessa medida. Este artigo propõe como intervalos de referência, indexados ao peso corporal do animal, para a artéria pulmonar principal de 5,5 a 8,07, para a artéria pulmonar direita um intervalo de valor máximo entre 3,23 e 5,62 e mínimo entre 1,62 e 3,30. O intervalo de referência da artéria pulmonar principal indexado ao diâmetro da artéria aorta é entre 0,78 e 1,01. A medição precisa das dimensões da MPA e RPA pode ser valiosa no exame ecocardiográfico para detetar a presença e gravidade da HP, além de identificar possíveis estenoses ou hipoplasias nos ramos da artéria pulmonar em doenças cardíacas congénitas (Grosso *et al.*, 2023).

Em 2024 foi publicado um estudo retrospetivo que avalia o Índice de Excentricidade do ventrículo esquerdo no fim da diástole (EId), no fim da sístole (EIs) e o aplanamento máximo do septo interventricular (EIm), como um indicador ecocardiográfico quantitativo da gravidade da HP pré-capilar (Lekane *et al.*, 2024). Concluiu que o Índice de Excentricidade é proporcional à gravidade do quadro de HP e a avaliação desse índice no final da sístole e o aplanamento do septo são indicadores fiáveis para classificá-la como moderada ou grave. Nos animais em estudo verificou-se aumento do EIs

e EIm quando existe HP moderada e o EId só surge aumentado em animais com quadro grave (Lekane *et al.*, 2024).

Tangmahakul e colaboradores (2022) pretenderam esclarecer qual a relação da expressão dos genes e proteínas alvo da via da serotonina nos tecidos e artérias pulmonares em cães com HP secundária a DDVM. A serotonina, também conhecida como 5-hidroxitriptamina (5-HT), é uma substância presente no sistema nervoso central e uma amina biogénica na periferia, encontrada em grande quantidade na parede intestinal e nas plaquetas. Por extrapolação do que é observado em medicina humana, coloca-se a hipótese da 5-HT estar implicada no desenvolvimento de HP. Este estudo revela que certos genes e proteínas da via de sinalização da 5-HT estão presentes nos tecidos pulmonares e das artérias pulmonares de cães sendo expressos de forma diferente nas duas localizações. O que sugere que a via da 5-HT pode desempenhar papéis distintos nos tecidos pulmonares e das artérias pulmonares em cães com DDVM, tanto com quanto sem HP (Tangmahakul *et al.*, 2022).

A expressão de proteínas ligadas à apoptose das células do músculo liso da artéria pulmonar foi estudada com a finalidade de relacionar a sua diminuição com a ocorrência de espessamento da artéria pulmonar – uma das principais características histológicas em HP. Para tal, foram analisados animais com HP secundária a DDVM, comparando-os com animais com DDVM sem HP e com animais saudáveis, tendo-se provado a existência de uma diminuição dessas proteínas com atividade pro-apoptótica nos casos em que se observa espessamento arterial (Sakarin, Rungsipipat and Surachetpong, 2022).

Relativamente à utilização de biomarcadores como ferramenta de diagnóstico, é sabido que em medicina humana os péptidos natriuréticos são os biomarcadores circulantes mais valorizados. O Péptido Natriurético tipo-B (BNP) é o mais fiável na avaliação de sobrecarga do ventrículo direito, com valor prognóstico em casos de tromboembolismo arterial pulmonar crónico, contudo não diagnostica precocemente HP. Olenikov e colaboradores propõem a hipótese de a concentração plasmática de serotonina, endotelina-1 e fator de crescimento endotelial apresentar maior expressão quando existem alterações na circulação pulmonar. Neste estudo foram incluídos 59 cães geriátricos de porte *toy* e pequeno. Foi observado um aumento significativo da concentração plasmática do fator de crescimento endotelial nos animais com hipertensão pós-capilar quando comparados com o grupo de controlo e com o grupo com hipertensão pré-capilar – não havendo diferenças entre estes dois últimos grupos. Em relação à concentração plasmática de endotelina-1, verificou-se que era maior em animais do grupo de HP pré-capilar e que não havia diferença entre o grupo de controlo e o de hipertensão pós-capilar. Por fim, a concentração de serotonina estava aumentada no grupo animais com

hipertensão pré-capilar comparativamente aos grupos de controlo e de hipertensão pós-capilar (Oleynikov and Yi, 2022).

Em 2023, um grupo de investigadores avaliou a concentração sérica de N-terminal do Péptido Natriurético tipo-B (NT-proBNP) em cães com dirofilariose para determinar a sua validade como ferramenta de diagnóstico de HP pré-capilar (Costa-Rodríguez *et al.*, 2023). Os resultados demonstraram que, nos animais com HP moderada a grave, os níveis de NT-pro BNP estavam significativamente mais elevados do que naqueles sem HP. Foi estabelecido um *cut-off* de 1178,45 pmol/l com 64,3% de sensibilidade e 95,5% de especificidade. Foi também observado um aumento expressivo em cães com sinais clínicos evidentes e condição corporal baixa (Costa-Rodríguez *et al.*, 2023).

Alguns parâmetros avaliados através de hemograma são utilizados em humanos para prever e estabelecer o prognóstico de HP. Na avaliação dos glóbulos vermelhos são analisados o Volume Corpuscular Médio (MCV) que indica o tamanho dos glóbulos vermelhos e a Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos (RDW) que revela a heterogeneidade de tamanho. A Hemoglobina Corpuscular Média (MCH) e a Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (MCHC) representam, respetivamente, o peso e a concentração de hemoglobina por glóbulo vermelho. A nível plaquetário são avaliados o volume plaquetário médio (MPV) e a heterogeneidade de tamanho das plaquetas (PDW). Em 2023, Tangmahaul e colaboradores propuseram estabelecer uma relação entre estes parâmetros e a DDVM com ou sem HP secundária. Contrariamente ao descrito em estudos anteriores, que reportavam aumento do RDW em cães com HP pré-capilar e pós-capilar comparativamente com animais saudáveis, este estudo não comprovou essa diferença. Já relativamente aos parâmetros MCH e MCHC encontram-se reduzidos em cães com DDVM isolada ou DDVM com HP secundária, o que indica que a DDVM e a HP poderão alterar a concentração de hemoglobina em cães, mas sem afetar o número e o tamanho dos glóbulos vermelhos. Nos parâmetros plaquetários, no MPV não foram observadas alterações nos animais com DDVM com ou sem HP, bem como em animais com HP de outras etiologias. Os resultados deste estudo não são coincidentes com outros estudos que referem existir alterações neste parâmetro, pelo que não podemos assegurar a sua validade. Já relativamente ao PDW observou-se uma redução em cães com DDVM independentemente do facto de terem HP associada ou não, estando relacionada com a gravidade da DDVM e não com a HP (Tangmahakul, Orton and Surachetpong, 2023).

Em 2024 foi publicado um estudo retrospetivo que relaciona a HP com hipocoaguabilidade em 66 cães entre 2013 e 2021 (Min *et al.*, 2024). Foi concluído que nos cães em que se identificou uma probabilidade moderada a elevada de HP foi observado um Tempo de Protrombina (PT), Tempo de

Tromboplastina Parcial Ativada (PTT) e fibrinogénio acima do intervalo de referência e uma concentração de antitrombina diminuída, quando comparado com os resultados de cães sem HP. Não foi possível estabelecer uma correlação entre o tipo de HP, gravidade e os resultados dos índices de coagulação (Min *et al.*, 2024).

Quanto aos estudos mais recentes relativos ao prognóstico, pelo facto de a HP ser uma consequência grave e comum da DDVM importa estabelecer o prognóstico para estes cães. Para tal, em 2022 Udomkiattikul e colaboradores, realizaram um estudo retrospetivo que analisou o tempo médio de sobrevivência em 37 cães com DDVM estadio C e HP secundária (Udomkiattikul *et al.*, 2022). Concluiu que o tempo médio de sobrevivência foi 368 dias tendo sido mais curto em animais de raças cruzadas, com *Vertebral Heart Size* (VHS) aumentado, probabilidade elevada de HP, aumento do coração direito e ascite – sendo os últimos dois, fatores de alto risco de morte. Este tempo foi comparado com estudos anteriores que examinaram o tempo de sobrevida em outras condições cardíacas e respiratórias em cães. Em comparação com cães com insuficiência cardíaca congestiva avançada secundária à DDVM e cães com HP secundária a doenças respiratórias, os cães com HP secundária à DMVD em estadio C mostraram um tempo de sobrevida relativamente mais longo. No entanto, é importante notar que os tempos de sobrevida podem variar entre diferentes estudos devido a uma série de fatores, como diferenças na população de cães estudada, protocolos de tratamento utilizados e níveis de cuidados fornecidos pelos proprietários dos animais (Udomkiattikul *et al.*, 2022).

Um estudo prospetivo de 2023 acompanhou durante 579 dias, um grupo de 54 cães com DDVM e regurgitação da tricúspide detetável, de forma a avaliar o valor do prognóstico baseado na PVReco. Os animais acompanhados foram sujeitos a um estudo ecocardiográfico completo. O parâmetro PVR foi estimado pela avaliação da regurgitação da válvula tricúspide e da velocidade-tempo do fluxo da artéria pulmonar. Este estudo conclui que em animais com valores mais elevados de PVReco apresentam tempos de sobrevivência mais baixos (Yuchi, Suzuki, Yasumura, *et al.*, 2023).

3.5.2. **Estudos sobre tratamento**

Relativamente ao tratamento, após o Consenso de 2020 foram publicados alguns artigos que pretendem quer avaliar a eficácia do sildenafil e do tadalafil – PDE5i, quer avaliar o efeito de outras moléculas no tratamento de HP em cães.

Um estudo prospetivo publicado em 2020, após o Consenso, avaliou a resposta ao tratamento com sildenafil durante um mês através da análise do gradiente de pressão da regurgitação tricúspide (TRPG) e pela pontuação da qualidade de vida em 25 cães com HP secundária a patologias respiratórias

(Johnson and Stern, 2020). Foi observada uma melhoria na qualidade de vida bem como uma diminuição da PAP quando instituído tratamento de 4 semanas. Comprovou-se também que, nos casos em que é possível resolver as patologias primárias observou-se uma remissão da HP. Em alguns animais foi possível registar uma sobrevivência superior a seis meses apesar de numa grande parte do grupo em análise ter ocorrido morte pouco tempo após o diagnóstico (Johnson and Stern, 2020).

Em 2022, foi publicado um *case report* de cinco cães tratados com sildenafil, em que são reportados os benefícios clínicos de adicionar ambrisentan como coadjuvante de sildenafil em HP refratária. Ambrisentan é um receptor antagonista seletivo para a endotelina-A que, quando associado a um PDE5i, aumenta o potencial vasodilatador das artérias pulmonares o que resulta num efeito benéfico para doentes com HP. O tratamento com sildenafil, apesar de eficaz numa primeira fase, dado o caracter progressivo da doença, ao longo do tempo poderia tornar-se ineficaz no controlo dos sinais clínicos. Os cães da amostra apresentavam uma concentração sérica de endotelina-1 acima do intervalo de referência, tendo esta molécula efeito vasoconstritor, o que poderia ser a causa responsável pelo agravamento da HP e falha na resposta ao tratamento com sildenafil. O Consenso do ACVIM admite a possibilidade de aumentar a dose do PDE5i nestes casos refratários. Após a administração de ambrisentan observou-se a melhoria dos sinais clínicos com melhoria de Pressão Arterial de Oxigénio (PaO2) e Gradiente Alvéolar-Arterial de oxigénio (AaDO2) em quatro dos cinco animais devido à correção da falha ventilação-perfusão através do seu efeito dilatador das artérias pulmonares e consequente aumento do fluxo sanguíneo. Apesar de não terem sido registadas neste grupo de animais, a administração de ambrisentan pode associar-se a alguns efeitos secundários como edema periférico, anemia e hipotensão devido ao seu efeito vasodilatador. Apesar deste estudo ter demonstrado boa tolerabilidade por doentes caninos, são necessários mais estudos para avaliar a sua eficácia e segurança com um número maior de animais em estudos clínicos randomizados (Goya *et al.*, 2022).

Como alternativa ao tratamento com PDE5i foi investigado o efeito de beraprost sódico na função cardíaca e hemodinâmica com recurso a oito Beagles com HP induzida em laboratório através da contínua embolização da artéria pulmonar com microesferas de 150 a 300 µm de diâmetro. Não existia qualquer estudo prévio em cães que indicasse as doses terapêuticas ou toleradas nesta espécie pelo que este estudo se propôs igualmente a determinar qual é a dose ótima. No decorrer do estudo nenhum animal apresentou efeitos secundários da administração de beraprost sódico. Este estudo verificou que existe um efeito dose-dependente na diminuição da Impedância Vascular Pulmonar (PVI), a PAP sistólica e da Impedância Vascular Sistémica (SVI) bem como uma melhoria dos índices ecocardiográficos como a função ventricular. As doses utilizadas no estudo foram 5, 15 e 25 µg/kg BID

tendo a dose intermédia mostrado um efeito vasodilatador sistémico e da vasculatura pulmonar mais equilibrado enquanto as doses 5 e 25 µg/kg têm efeito vasodilatador seletivo para a vasculatura pulmonar. Concluiu-se que o beraprost sódico poderá ser uma opção terapêutica adicional eficaz estabelecendo como dose ótima para o tratamento de HP 15 µg/kg (Suzuki *et al.*, 2022). Porém, estudos adicionais, envolvendo um número maior de animais, devem ainda ser realizados para confirmação destes resultados.

No mesmo ano, os mesmos investigadores publicaram outro artigo sobre os efeitos hemodinâmicos e na função cardíaca do beraprost sódico. Este artigo confirma as conclusões do estudo anterior dos modelos caninos de HP, referindo ser uma boa opção terapêutica especialmente nos casos de HP pós-capilar pelo baixo risco de agravamento da pressão atrial esquerda. Concluiu-se, no entanto, que é imperativa a realização de um estudo mais rigoroso para estabelecer a real eficácia do beraprost sódico quer como terapêutica isolada, quer como terapêutica associada ao sildenafil (Suzuki *et al.*, 2022).

Também este grupo de investigadores, em 2023, estudou quais os efeitos do epoprostenol na função cardíaca e na hemodinâmica utilizando para isso, como modelo animal, seis cães com HP tromboembólica. Em humanos com HP o epoprostenol é utilizado como tratamento, mas até à data não existem informações sobre a sua eficácia e segurança em cães. O epoprostenol é um análogo da prostagandina I2 tal como o beraprost sódico, mas ao contrário deste, é administrado exclusivamente por via intravenosa. Tem efeito protetor das células endoteliais, vasodilatação sistémica e pulmonar, anti-inflamatório e inibidor da agregação plaquetária. Este estudo demonstrou que o epoprostenol em doses elevadas reduziu significativamente a PVR e a Resistência Vascular Sistémica (SVR) bem como aumentou a função cardíaca do ventricular e o débito cardíaco em modelos caninos de HP crónica. Embora não tenha havido uma redução significativa na PAP, o epoprostenol pode ser eficaz no tratamento da HP e da insuficiência cardíaca direita associada em cães (Yuchi, Suzuki, Satomi, *et al.*, 2023).

A interleucina 6 (IL-6) é uma citocina pro-inflamatória presente em várias fases da resposta imunológica, no processo inflamatório e na remodelação tecidual (Gugliandolo *et al.*, 2023). Um estudo publicado em 2023 coloca a hipótese de combater a progressão da HP através da administração de uma molécula antagonista da IL-6 (Gugliandolo *et al.*, 2023). Para validar essa hipótese foram criados modelos animais com ratos com HP arterial. Concluiu-se que a administração de um inibidor da IL-6 teve efeitos benéficos ao prevenir a remodelação tecidual em quadros de HPA. Este artigo refere, no entanto, que é necessário realizar novos estudos para compreender os efeitos a IL-6 antagonistas em animais com HP (Gugliandolo *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

A HP é uma doença grave que pode ter várias etiologias. A prevalência de HP associada a doença degenerativa da válvula mitral varia entre 14% a 65%, sendo esta a doença cardíaca mais comum em cães, representando cerca de 75% de todos os casos de patologia cardíaca.

O método de diagnóstico *gold standart* é a medição da pressão arterial pulmonar através da cateterização do coração direito, no entanto, por ser um exame invasivo que exige anestesia geral, não é comummente utilizado em medicina veterinária. No último consenso publicado pelo *ACVIM* (2020), a ecocardiografia foi descrita como o meio de diagnóstico mais válido para avaliar a probabilidade de existir HP, com o pico de velocidade de regurgitação da válvula tricúspide a ser o principal parâmetro para esta avaliação. Após o Consenso, surgiram novos estudos sugerindo que a utilização de outros parâmetros ou intervalos de referência ecocardiográficos, com a avaliação de hemograma e a pesquisa de biomarcadores, podem complementar o diagnóstico para maior confiabilidade.

Entre os parâmetros ecocardiográficos mais recentes, destacam-se a avaliação do coração direito e sua funcionalidade, a PAWR, a PVR principalmente em HP secundária a DDVM, o rácio PV/PA, a deformação do septo interventricular e da parede livre do ventrículo direito, o movimento da válvula tricúspide e os diâmetros da artéria pulmonar principal e da artéria pulmonar direita. Relativamente aos biomarcadores, estudos recentes sugerem as proteínas de sinalização da 5-HT e o NT-proBNP como marcadores relevantes para o diagnóstico. Parâmetros avaliados através de hemograma, como MCV, RDW, MCH e MCHC nos eritrócitos, MPV e PDW nas plaquetas, e PT e PTT do painel de coagulação, também podem revelar utilidade diagnóstica.

No que se refere ao tratamento, não houveram mudanças significativas na terapêutica sugerida desde a publicação do último Consenso em 2020, com a exceção de alguns estudos que sugerem a utilização de ambrisentan em casos refratários ao sildenafil, de beraprost sódico e epoprostenol como terapêutica adjuvante ao sildenafil ou tadalafil. Inibidores da interleucina-6 também foram recentemente apontados como potencialmente úteis no controlo da progressão da doença, prevenindo a remodelação do tecido pulmonar, porém novos estudos clínicos randomizados ainda devem ser realizados com um grande número de animais para comprovação da eficácia destes novos tratamentos.

A HP é uma patologia prevalente na medicina veterinária, e por isso é de extrema relevância a realização de novos estudos que possam validar as descobertas mais recentes e auxiliar o médico veterinário a entender melhor a fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adamama-Moraitou, K.K. *et al.* (2012) 'Canine bronchomalacia: A clinicopathological study of 18 cases diagnosed by endoscopy', *Veterinary Journal*, 191(2), pp. 261–266. Available at: https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.11.021.

Adams, D.S. *et al.* (2017) 'Associations between thoracic radiographic changes and severity of pulmonary arterial hypertension diagnosed in 60 dogs via Doppler echocardiography: A retrospective study', *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 58(4), pp. 454–462. Available at: https://doi.org/10.1111/vru.12494.

Akabane, R. *et al.* (2018) 'Pharmacokinetics of single-dose sildenafil administered orally in clinically healthy dogs: Effect of feeding and dose proportionality', *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 41(3), pp. 457–462. Available at: https://doi.org/10.1111/jvp.12487.

American Heartworm Society (2020) *Highlights of the Current Canine Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Management of Heartworm (Dirofilaria immitis) Infection in Dogs*.

Arshad, H.B. and Duarte, V.E. (2021) *Evaluation and Management of Pulmonary Arterial Hypertension in Congenital Heart Disease*.

Borgarelli, M. *et al.* (2015) 'Prevalence and Prognostic Importance of Pulmonary Hypertension in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(2), pp. 569–574. Available at: https://doi.org/10.1111/jvim.12564.

Borgeat, K. *et al.* (2015) 'Retrospective evaluation of moderate-to-severe pulmonary hypertension in dogs naturally infected with ***Angiostrongylus vasorum*** ', *Journal of Small Animal Practice*, 56(3), pp. 196–202. Available at: https://doi.org/10.1111/jsap.12309.

Brown, A.J., Davison, E. and Sleeper, M.M. (2010) 'Clinical efficacy of sildenafil in treatment of pulmonary arterial hypertension in dogs', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(4), pp. 850–854. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0517.x.

Chalermpromma, P. and Surachetpong, S.D. (2023) 'Indicators for pulmonary hypertension in dogs with degenerative mitral valve disease', *Veterinary World*, 16(12), pp. 2515–2520. Available at: https://doi.org/10.14202/vetworld.2023.2515-2520.

Colleen, M.W. (2009) 'The imaging diagnosis of pulmonary thromboembolism', *The Canadian Veterinary Journal* [Preprint].

Costa-Rodríguez, N. *et al.* (2023) 'Usefulness of NT-proBNP in dogs with heartworm: could this biomarker be useful to evaluate pulmonary hypertension?', *Parasites and Vectors*, 16(1). Available at: https://doi.org/10.1186/s13071-023-05873-3.

Feldhütter, E.K. *et al.* (2022) 'Right ventricular size and function evaluated by various echocardiographic indices in dogs with pulmonary hypertension', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(6), pp. 1882–1891. Available at: https://doi.org/10.1111/jvim.16496.

Galiè, N. *et al.* (2016) 'Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension', *European Heart Journal*, 37(1), pp. 67–119. Available at: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317.

Gamracy, J. *et al.* (2022) 'Clinicopathologic features, comorbid diseases, and prevalence of pulmonary hypertension in dogs with bronchomalacia', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(2), pp. 417–428. Available at: https://doi.org/10.1111/jvim.16381.

Goya, S. *et al.* (2022) *Adjunct ambrisentan therapy had clinical benefits in 5 dogs with sildenafil-refractory pulmonary hypertension*, *CVJ*.

Greet, V. *et al.* (2021) 'Clinical features and outcome of dogs and cats with bidirectional and continuous right-to-left shunting patent ductus arteriosus', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(2), pp. 780–788. Available at: https://doi.org/10.1111/jvim.16072.

Grosso, G. *et al.* (2023) 'Echocardiographic reference intervals of the dimensions of the main pulmonary artery and the right pulmonary artery: a prospective study in 269 healthy dogs', *Journal of Veterinary Cardiology*, 50, pp. 29–38. Available at: https://doi.org/10.1016/j.jvc.2023.09.003.

Gugliandolo, E. *et al.* (2023) 'Inhibiting IL-6 in medicine: a new twist to sustain inhibition of his cytokine tin the therapy of Pulmonary Arterial Hypertension', *Pharmacological Research*, 192. Available at: https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106750.

Jaffey, J.A., Leach, S.B., *et al.* (2019) 'Clinical efficacy of tadalafil compared to sildenafil in treatment of moderate to severe canine pulmonary hypertension: a pilot study', *Journal of Veterinary Cardiology*, 24, pp. 7–19. Available at: https://doi.org/10.1016/j.jvc.2019.05.001.

Jaffey, J.A., Wiggen, K., *et al.* (2019) 'Pulmonary hypertension secondary to respiratory disease and/or hypoxia in dogs: Clinical features, diagnostic testing and survival', *Veterinary Journal*, 251. Available at: https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.105347.

Johnson, L.R. and Stern, J.A. (2020) 'Clinical features and outcome in 25 dogs with respiratory-associated pulmonary hypertension treated with sildenafil', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(1), pp. 65–73. Available at: https://doi.org/10.1111/jvim.15679.

Keene, B.W. *et al.* (2019) 'ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), pp. 1127–1140. Available at: https://doi.org/10.1111/jvim.15488.

Kellihan, H.B. and Stepien, R.L. (2010) 'Pulmonary hypertension in dogs: Diagnosis and therapy', *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. W.B. Saunders, pp. 623–641. Available at: https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.03.011.

Kellihan, H.B. and Stepien, R.L. (2012) 'Pulmonary hypertension in canine degenerative mitral valve disease', *Journal of Veterinary Cardiology*. Elsevier B.V., pp. 149–164. Available at: https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.01.001.

Klein, B.G. (2020) *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology*. Sixth. Elsevier. Available at: http://evolve.elsevier.com/Klein/physiology/.

Lan, N. *et al.* (2018) 'Pulmonary Arterial Hypertension: Pathophysiology and Treatment', *Diseases*, 6(2), p. 38. Available at: https://doi.org/10.3390/diseases6020038.

Lee, S.K. and Choi, J. (2022) 'Caudal pulmonary artery to vein ratio on radiography can predict pulmonary hypertension in dogs with mitral regurgitation', *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 64(1), pp. 18–27. Available at: https://doi.org/10.1111/vru.13145.

Lekane, M. *et al.* (2024) 'Left ventricular eccentricity index to assess precapillary pulmonary hypertension in dogs', in *Journal of Veterinary Cardiology*. Elsevier B.V., pp. 220–231. Available at: https://doi.org/10.1016/j.jvc.2023.12.003.

Lyssens, A. *et al.* (2022) 'Focused Cardiac Ultrasound to Detect Pre-capillary Pulmonary Hypertension', *Frontiers in Veterinary Science*, 9. Available at: https://doi.org/10.3389/fvets.2022.830275.

Masseau, I. and Reinero, C.R. (2019) 'Thoracic computed tomographic interpretation for clinicians to aid in the diagnosis of dogs and cats with respiratory disease', *Veterinary Journal*. Bailliere Tindall Ltd. Available at: https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.105388.

Matos, J.I. *et al.* (2023) 'Usefulness of Tissue Doppler Imaging for the Evaluation of Pulmonary Hypertension in Canine Heartworm Disease', *Animals*, 13(23). Available at: https://doi.org/10.3390/ani13233647.

Matos, J.I. *et al.* (2024) 'Right Ventricle Strain Assessed by 2-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography (2D-STE) to Evaluate Pulmonary Hypertension in Dogs with Dirofilaria immitis', *Animals*, 14(1). Available at: https://doi.org/10.3390/ani14010026.

Menciotti, G. *et al.* (2021) 'Accuracy of echocardiographically estimated pulmonary artery pressure in dogs with myxomatous mitral valve disease', *Journal of Veterinary Cardiology*, 35, pp. 90–100. Available at: https://doi.org/10.1016/j.jvc.2021.03.003.

Min, S. *et al.* (2024) 'Pulmonary hypertension is associated with hypocoagulability in dogs: a retrospective analysis of 66 cases (2013–2021)', *American Journal of Veterinary Research*, pp. 1–8. Available at: https://doi.org/10.2460/ajvr.23.11.0252.

Moore, K.W. and Stepien, R.L. (2001) 'Hydroxyurea for treatment of polycythemia secondary to right-to-left shunting patent ductus arteriosus in 4 dogs', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(4), pp. 418–421. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2001.tb02340.x.

Naeije, R. and Chin, K. (2019) 'Differentiating Precapillary from Postcapillary Pulmonary Hypertension: Pulmonary Artery Wedge Pressure Versus Left Ventricular End-Diastolic Pressure', *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 712–714. Available at: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040295.

Ohad, D.G. *et al.* (2013) 'A loud right-apical systolic murmur is associated with the diagnosis of secondary pulmonary arterial hypertension: Retrospective analysis of data from 201 consecutive client-owned dogs (2006-2007)', *Veterinary Journal*, 198(3), pp. 690–695. Available at: https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.09.067.

Oleynikov, D.A. and Yi, M. (2022) 'Pre-and postcapillary pulmonary hypertension in dogs: Circulating biomarkers', *Open Veterinary Journal*, 12(4), pp. 469–480. Available at: https://doi.org/10.5455/OVJ.2022.v12.i4.8.

Paradies, P. *et al.* (2021) 'Is Pulmonary Hypertension a Rare Condition Associated to Angiostrongylosis in Naturally Infected Dogs?', *Topics in Companion Animal Medicine*, 43. Available at: https://doi.org/10.1016/j.tcam.2021.100513.

Reddy, S.A. *et al.* (2021) 'Management of arrhythmias in pulmonary hypertension', *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. Springer, pp. 219–229. Available at: https://doi.org/10.1007/s10840-021-00988-y.

Reinero, C. *et al.* (2020) 'ACVIM consensus statement guidelines for the diagnosis, classification, treatment, and monitoring of pulmonary hypertension in dogs', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(2), pp. 549–573. Available at: https://doi.org/10.1111/jvim.15725.

Reinero, C.R. *et al.* (2019) 'Clinical features of canine pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(1), pp. 114–123. Available at: https://doi.org/10.1111/jvim.15351.

Roels, E. *et al.* (2019) 'Diagnostic value of the pulmonary vein-to-right pulmonary artery ratio in dogs with pulmonary hypertension of precapillary origin', *Journal of Veterinary Cardiology*, 24, pp. 85–94. Available at: https://doi.org/10.1016/j.jvc.2019.06.001.

Roels, E. *et al.* (2021) 'The prevalence of pulmonary hypertension assessed using the pulmonary vein-to-right pulmonary artery ratio and its association with survival in West Highland white terriers with canine idiopathic pulmonary fibrosis', *BMC Veterinary Research*, 17(1). Available at: https://doi.org/10.1186/s12917-021-02879-w.

Sakarin, S., Rungsipipat, A. and Surachetpong, S.D. (2022) 'Expression of apoptotic proteins in the pulmonary artery of dogs with pulmonary hypertension secondary to degenerative mitral valve disease', *Research in Veterinary Science*, 145, pp. 238–247. Available at: https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2022.03.006.

Seiler, G.S. *et al.* (2010) 'Computed tomographic changes associated with the prepatent and early patent phase of dirofilariasis in an experimentally infected dog', *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 51(2), pp. 136–140. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2009.01637.x.

Serrano-Parreño, B. *et al.* (2017) 'Evaluation of pulmonary hypertension and clinical status in dogs with heartworm by Right Pulmonary Artery Distensibility Index and other echocardiographic parameters', *Parasites and Vectors*, 10(1). Available at: https://doi.org/10.1186/s13071-017-2047-2.

Stam, K. *et al.* (2021) 'Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension – What Have We Learned From Large Animal Models', *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. Frontiers Media SA. Available at: https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.574360.

Sutherland-Smith, J. *et al.* (2018) 'Comparison of a computed tomographic pulmonary trunk to aorta diameter ratio with echocardiographic indices of pulmonary hypertension in dogs', *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 59(1), pp. 18–26. Available at: https://doi.org/10.1111/vru.12540.

Suzuki, R. *et al.* (2021) 'Pulmonary Vascular Resistance Estimated by Echocardiography in Dogs With Myxomatous Mitral Valve Disease and Pulmonary Hypertension Probability', *Frontiers in Veterinary Science*, 8. Available at: https://doi.org/10.3389/fvets.2021.771726.

Suzuki, R. *et al.* (2022) 'Investigation of Beraprost Sodium on Cardiac Function and Hemodynamics in Canine Models of Chronic Pulmonary Hypertension', *Frontiers in Veterinary Science*, 9. Available at: https://doi.org/10.3389/fvets.2022.876178.

Tabeling, C. *et al.* (2022) 'Endothelin B Receptor Immunodynamics in Pulmonary Arterial Hypertension', *Frontiers in Immunology*, 13. Available at: https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.895501.

Tai, T.C. and Huang, H.P. (2013) *Echocardiographic assessment of right heart indices in dogs with elevated pulmonary artery pressure associated with chronic respiratory disorders, heartworm disease, and chronic degenerative mitral valvular disease*, *Veterinarni Medicina*.

Tangmahakul, N. *et al.* (2022) 'Investigation of Genes and Proteins Expression Associating Serotonin Signaling Pathway in Lung and Pulmonary Artery Tissues of Dogs with Pulmonary Hypertension Secondary to Degenerative Mitral Valve Disease: The Preliminary Study', *Veterinary Sciences*, 9(10). Available at: https://doi.org/10.3390/vetsci9100530.

Tangmahakul, N., Orton, E.C. and Surachetpong, S.D. (2023) 'Investigation of red blood cell and platelet indices in adult dogs suffered from myxomatous mitral valve disease with and without pulmonary hypertension', *Frontiers in Veterinary Science*, 10. Available at: https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1234768.

Udomkiattikul, J. *et al.* (2022) 'Factors related to survival time in dogs with pulmonary hypertension secondary to degenerative mitral valve disease stage C', *International Journal of Veterinary Science and Medicine*, 10(1), pp. 25–32. Available at: https://doi.org/10.1080/23144599.2022.2067630.

Vachiéry, J.L. *et al.* (2019) 'Pulmonary hypertension due to left heart disease', in *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society. Available at: https://doi.org/10.1183/13993003.01897-2018.

Verbelen, T. (2019) 'Tackling the right ventricle in chronic thromboembolic pulmonary hypertension', *Journal of Physiology*, 597(17), pp. 4431–4432. Available at: https://doi.org/10.1113/JP278448.

Vientós-Plotts, A.I. *et al.* (2019) 'The utility of point-of-care ultrasound right-sided cardiac markers as a screening test for moderate to severe pulmonary hypertension in dogs', *Veterinary Journal*, 250, pp. 6–13. Available at: https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.05.013.

Visser, L.C., Wood, J.E. and Johnson, L.R. (2020) 'Survival characteristics and prognostic importance of echocardiographic measurements of right heart size and function in dogs with pulmonary hypertension', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(4), pp. 1379–1388. Available at: https://doi.org/10.1111/jvim.15826.

Yoshida, T. *et al.* (2021) 'Non-invasive Assessment of Pulmonary Artery Wave Reflection in Dogs With Suspected Pulmonary Hypertension', *Frontiers in Veterinary Science*, 8. Available at: https://doi.org/10.3389/fvets.2021.659194.

Yuchi, Y., Suzuki, R., Satomi, S., *et al.* (2023) 'Cardiovascular Effect of Epoprostenol and Intravenous Cardiac Drugs for Acute Heart Failure on Canine Pulmonary Hypertension', *Veterinary Sciences*, 10(4). Available at: https://doi.org/10.3390/vetsci10040302.

Yuchi, Y., Suzuki, R., Saito, T., *et al.* (2023) 'Echocardiographic characteristics of dogs with pulmonary hypertension secondary to respiratory diseases', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 37(5), pp. 1656–1666. Available at: https://doi.org/10.1111/jvim.16836.

Yuchi, Y., Suzuki, R., Yasumura, Y., *et al.* (2023) 'Prognostic value of pulmonary vascular resistance estimated by echocardiography in dogs with myxomatous mitral valve disease and pulmonary hypertension', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 37(3), pp. 856–865. Available at: https://doi.org/10.1111/jvim.16686.