



## UTILIZAÇÃO DE BIOMARCADORES PARA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO CARDÍACA EM PEQUENOS ANIMAIS

---

Ana Paula Araujo Costa<sup>1</sup>; Priscilla Regina Nasciutti<sup>1</sup>; Marcelo Borges dos Santos Junior<sup>2</sup>; Rafael Almeida da Silva<sup>3</sup>; Rosângela de Oliveira Alves Carvalho<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Doutoranda, Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil. e-mail: hananinha@gmail.com

<sup>2</sup>Mestrando, Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil.

<sup>3</sup>Graduando em Medicina Veterinária, Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil.

<sup>4</sup>Doutor, Docente da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil

Recebido em: 12/04/2014 – Aprovado em: 27/05/2014 – Publicado em: 01/07/2014

---

### RESUMO

Biomarcadores são substâncias específicas de um órgão ou tecido sob investigação, sintetizadas ou secretadas proporcionalmente à injúria ou doença que o está acometendo. A utilização dessas substâncias para avaliação das funções renal e hepática dos pacientes já é uma realidade na clínica de pequenos animais, mas o mesmo não pode ser dito em relação aos biomarcadores de função cardíaca. Este artigo de revisão irá apresentar os principais biomarcadores utilizados na cardiologia veterinária, definindo-os e apontando quais as suas aplicabilidades clínicas frente às principais enfermidades que acometem o sistema cardiovascular de pequenos animais

**PALAVRAS-CHAVE:** biomarcadores cardíacos, cães, cardiologia, gatos

### THE USE OF BIOMARKERS FOR EVALUATION OF CARDIAC FUNCTION IN SMALL ANIMALS

#### ABSTRACT

Biomarkers are substances synthesized and secreted by an organ or tissue under investigation, in proportion to injury or illness that is affecting it. The use of these substances for evaluation of renal and hepatic function of patients is already a reality in small animals clinic, but the same can not be said in relation to cardiac biomarkers. This review article will present the main biomarkers used in veterinary cardiology, defining them and pointing out what their clinical applications against the major diseases that affect the cardiovascular system of small animals.

**KEYWORDS:** cardiac biomarkers, cardiology, cats, dogs

### INTRODUÇÃO

A mensuração de substâncias nos fluidos corporais, originadas da ativação neuro-hormonal ou produtos do metabolismo dos órgãos, tem sido há muito

tempo utilizada para verificar a higidez de certos tecidos. Como exemplo, pode-se citar a mensuração sérica de uréia e creatinina como marcadores de função renal. Porém, a mensuração de substâncias capazes de informar quanto à função miocárdica ainda é relativamente recente na rotina cardiovascular em medicina veterinária (OYAMA, 2013).

A avaliação de doenças cardíacas em pequenos animais é desafiadora, uma vez que o histórico e sinais clínicos apresentados por esses são em sua maioria, inespecíficos e a presença ou intensidade do sopro cardíaco nem sempre está relacionada à gravidade da doença. Outro desafio são aqueles pacientes portadores de doenças respiratórias primárias, em que os sinais radiográficos podem ser confundidos com quadros de edemas apresentados por cardiopatas descompensados (OYAMA, 2013). A habilidade em distinguir causas cardíacas e não cardíacas de estresse respiratório é um importante passo inicial emergencial e, ao se definir o diagnóstico correto, a probabilidade de atingir-se o sucesso terapêutico conseqüentemente aumenta (CONNOLLY et al., 2009).

Por essa razão, a utilidade de testes bioquímicos capazes de detectar e estadar doenças cardíacas é objeto de crescente interesse na prática veterinária (OYAMA, 2013). A identificação de estágios iniciais das cardiopatias em cães e gatos ou em risco de piora da doença cardíaca em curso, por meio de teste sanguíneos, representa um grande avanço para a cardiologia veterinária porque permite que, mesmo um profissional com pouca prática nessa área, consiga identificar rapidamente esses pacientes. A detecção precoce dessas enfermidades antecipa a intervenção terapêutica, aumentando a sobrevida e reduzindo a morbidade associada aos estágios finais das cardiopatias (SCHOBER, 2010).

O objetivo desta revisão de literatura, portanto, foi discorrer sobre os principais biomarcadores utilizados na cardiologia, definindo-os e apontando quais as suas aplicabilidades clínicas frente às principais enfermidades que acometem o sistema cardiovascular de pequenos animais.

### **BIOMARCADORES: DEFINIÇÃO**

Existem várias definições para o termo biomarcadores. Uma dessas definições, conceitua-os como sendo uma subcategoria de sinais clínicos que objetivamente indicam o status médico do paciente, externamente, sendo um sinal mensurável e reprodutível (STRIMBU & TAVEL, 2010). Já o *National Institutes of Health Biomarkers Definitions Working Group* definiu biomarcadores como uma característica objetivamente mensurável e avaliada como indicador de um processo fisiológico, patológico ou uma resposta do organismo a uma intervenção terapêutica (ATKINSON et al., 2001).

Outra definição de biomarcadores diz que esses são substâncias específicas de um órgão ou tecido sob investigação, que são sintetizadas ou secretadas proporcionalmente à injúria ou doença que o está acometendo. Esse mesmo autor ainda afirma que para que o biomarcador sob investigação seja clinicamente útil, ele deve fornecer informações que sejam capazes de auxiliar no estabelecimento do diagnóstico, prognóstico e respostas ao tratamento instituído no paciente, questões essas que não seriam prontamente respondidas utilizando outros testes convencionais (OYAMA, 2013).

Para que uma substância seja considerada um bom biomarcador, ela deve atingir alguns critérios, quais sejam: possuir alta sensibilidade, sendo capaz de detectar processos subclínicos; ser capaz de auxiliar no diagnóstico de processos agudos e síndromes crônicas; permitir a estratificação de risco de um paciente; ser

utilizada para monitorar a progressão de uma doença ou a resposta dessa à terapia instituída e deve fornecer informações que permitam selecionar a melhor opção terapêutica (MORROW & LEMOS, 2007).

Os biomarcadores utilizados para acessar a função cardíaca em medicina veterinária são classificados em duas categorias principais: biomarcadores de lesão ou necrose miocárdica (troponinas, mioglobulina, creatinoquinase MB e lactato desidrogenase) e biomarcadores de função miocárdica (peptídeos natriuréticos) (YONEZAWA, et al. 2009; SCHOBER, 2010). Existem ainda os biomarcadores de inflamação, como a proteína C reativa, que por não ser específica do tecido miocárdico, é menos utilizada (YONEZAWA, et al. 2009).

A proteína C reativa é uma proteína inflamatória de fase aguda e, como tal, apresenta alta sensibilidade para demonstrar ocorrência de processos inflamatórios. Porém, devido ao fato de alterar-se frente a processos inflamatórios diversos, ela apresenta baixa especificidade (ECKERSALL & BELL, 2010). Apesar da baixa especificidade, existem estudos utilizando a proteína C reativa como biomarcadora de inflamação no tecido miocárdico (RUSH, et al. 2006; SAUNDERS, et al. 2009).

Um estudo verificou que cães portadores de mixomatose valvular (MV) apresentaram valores plasmáticos de proteína C reativa elevados (2,17µg/mL) quando comparados a cães hípidos (1,43µg/mL). Entretanto, não foi possível estabelecer relação entre a concentração plasmática da proteína C reativa e a presença de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) ou ao grau do sopro audível (RUSH, et al. 2006).

A concentração plasmática de proteína C reativa foi também acessada em cães portadores de estenose pulmonar e submetidos a valvoplastia, procedimento que lesiona os folhetos valvares e tecido circundante. Os valores plasmáticos de proteína C reativa estavam acima do limite superior de referência (1-5µg/mL) em 34,8% dos cães antes do procedimento e em 93,7% dos cães após a valvoplastia, o que sugere resposta inflamatória local. Os pesquisadores atribuíram o aumento da concentração plasmática da proteína C reativa no tempo zero, às doenças subclínicas inflamatórias concomitantes ou à inflamação mediada pela liberação de citocinas e neuromônios devido a remodelação miocárdica do ventrículo direito, ocasionada pela alta pós-carga imposta por uma válvula estenosada (SAUNDERS, et al. 2009).

### **BIOMARCADORES DE LESÃO MIOCÁRDICA**

Os biomarcadores de lesão miocárdica fornecem informações quanto à presença de necrose ou perda da integridade de membrana celular (REYNOLDS & OYAMA, 2008). Como exemplos de biomarcadores de lesão cardíaca pode-se citar as troponinas cardíacas I (cTnI), T (cTnT) e C (cTnC), a mioglobulina, a creatinoquinase MB (CK-MB) e a lactato desidrogenase (LDH) (SCHOBER, 2010).

A mioglobulina é a hemoproteína citoplasmática mais abundante na musculatura esquelética e cardíaca. Em medicina, sua utilidade clínica tem-se mostrado satisfatória ao detectar lesões isquêmicas, decorrentes de infarto agudo do miocárdio, precocemente. Porém, como acidentes isquêmicos são menos frequentes nos pequenos animais, quando comparados aos seres humanos, e devido ao fato dessa proteína também estar presente na musculatura esquelética, o que diminui sua especificidade, a avaliação clínica desse biomarcador demonstra ser menos útil para a cardiologia veterinária (SCHOBER, 2010).

A creatinoquinase, por sua vez, é a enzima responsável por tornar a adenosina trifosfato (ATP) disponível para a contração muscular, por meio da fosforilação de adenosina difosfato (ADP) e creatina fosfato, sendo reconhecidas três isoformas dessa: CK-BB (CK1), predominante no cérebro e sistema digestório; CK-MB (CK-2), presente no tecido cardíaco, rins, intestinos e pulmões e CK-MM (CK-3), presente no músculo esquelético estriado (AKTAS, et al. 1993). Como a CK-MB não é 100% específica do miocárdio, sua utilidade clínica, assim como ocorre para mioglobulina, não é muito relevante. Além disso, a imunoreatividade da CK-MB não é bem preservada entre as espécies, e kits específicos para cães e gatos ainda não estão disponíveis no mercado (SCHOBER, 2010).

A lactato desidrogenase é a enzima responsável pela conversão do piruvato a lactato no final da glicólise, sendo reconhecidas duas subunidades M (músculo) e H (coração). Assim como os dois biomarcadores citados anteriormente, falta especificidade da LDH para lesão miocárdica, visto que essa é ainda encontrada no músculo esquelético, eritrócitos, cérebro, rins, pâncreas e estômago. Por existirem outros marcadores de lesão celular miocárdica mais específicos, esta análise não é mais recomendada para o diagnóstico de alterações miocárdicas em cães e gatos (SCHOBER, 2010).

As troponinas cardíacas são componentes proteicos do complexo troponina-tropomiosina, divididas em frações I (cTnI), T (cTnT) e C (cTnC), e responsáveis por regular a contração muscular, controlando a ligação da actina à miosina. A troponina I é o componente inibitório que previne a interação entre actina e miosina, até o momento em que há a ligação de íons de cálcio à troponina C. Lesões aos sarcômeros e subsequente perda da integridade da membrana celular dissocia a ligação entre as troponinas e a actina, provocando o vazamento das troponinas para o espaço extracelular e dessa forma para a circulação (REYNOLDS & OYAMA, 2008; OYAMA, 2013).

As isoformas I e T são específicas do tecido cardíaco, sendo consequentemente marcadores específicos de lesão miocárdica ou necrose. Em pacientes saudáveis, os níveis séricos de troponinas são muito baixos ou mesmo ausentes. Em virtude de sua alta especificidade para o tecido cardíaco, as troponinas I e T são muito utilizadas para triagem emergencial de pacientes humanos com lesões oriundas de infarto agudo do miocárdio, sendo também detectados valores aumentados em pacientes portadores de doença cardíaca crônica, porém não na mesma magnitude (OYAMA, 2013). Relata-se porém que a troponina I é mais sensível que a isoforma T (SLEEPER, 2008).

A semelhança entre as cTnI, entre as diferentes espécies animais, permite o emprego de imunoenaios desenvolvidos para humanos em medicina veterinária (REYNOLDS & OYAMA, 2008). No entanto, atualmente já existem dois ensaios comerciais disponíveis para mensuração de troponinas cardíacas desenvolvidos para veterinária, quais sejam i-Stat® (Cardiac Troponin assay, Abaxis, Union City, CA) e Troponin-I® (IDEXX Laboratories, Westbrook, ME), sendo que ambos foram desenvolvidos para mensurar cTnI. Porém, esses testes não são de alta sensibilidade como os utilizados para humanos (OYAMA, 2013).

Apesar da elevação das troponinas cardíacas ser específica para lesão miocárdica, ela não auxilia na diferenciação entre os diversos processos que podem estar ocasionando a injúria, sejam esses cardíacos ou extra cardíacos. Essa não especificidade para identificação da causa da lesão miocárdica limita a utilidade clínica desse biomarcador (BOSWOOD, 2009; OYAMA, 2013). A maior utilidade clínica da utilização da mensuração das troponinas é para triagem de pacientes em

quadro de infarto agudo do miocárdio, como citado anteriormente, e para detecção de miocardite, ambos raramente diagnosticados em pequenos animais. Em tais condições haverá aumentos drásticos das concentrações plasmáticas de troponinas, ao contrário dos aumentos modestos encontrados em cães com cardiomiopatias ou doença valvar crônicas (BOSWOOD, 2010).

Além da falha em diferenciar qual o processo está provocando a lesão miocárdica, outros fatores devem ser considerados ao se avaliar a concentração plasmática das troponinas. Um estudo verificou que cães com insuficiência renal (IR), sem sinais aparentes de doença cardíaca, apresentaram valores de cTnI, no soro, mais elevados (0,35ng/mL) quando comparados ao grupo de animais saudáveis (0,20ng/mL). Apesar de nesse grupo de cães portadores de IR ter sido verificado aumento da pressão sistólica, essa não se correlacionou com a concentração de cTnI. Os pesquisadores então concluíram que o aumento da concentração de cTnI no soro de animais com IR e sem doença cardíaca evidente, pode estar relacionado à presença de uma doença cardíaca oculta, mas que mais estudos seriam necessários (SHARKEY, et al. 2009).

Outros fatores extra cardíacos, associados ao aumento da circulação plasmática dessas proteínas são: a idade e o peso do animal, sendo reportados valores aumentados de cTnI em animais idosos ou com sobrepeso (SAUNDERS, et al. 2009). A realização de exercícios físicos antes da coleta da amostra sanguínea também foi associada à presença de níveis aumentados de cTnI em cães atletas de raça Greyhound (THARWAT, et al. 2013).

### **Aplicabilidade clínica dos biomarcadores de lesão miocárdica**

A capacidade de diferenciar sinais respiratórios cardiogênicos e não cardiogênicos, utilizando a dosagem sérica ou plasmática de cTnI, tem sido verificada tanto em felinos (HERNDON, et al. 2008; CONNOLLY, et al. 2009) quanto em caninos (PROSEK, et al. 2007). Um estudo conduzido em uma população de 53 gatos, sendo 30 gatos com dispneia de origem respiratória e 23 de origem cardíaca, demonstrou que a concentração sérica de cTnI é maior em pacientes com dispneia cardiogênica (0,94ng/mL x <0,2ng/mL). Porém, os autores observaram haver sobreposição de valores dosados nos dois grupos. Por exemplo, 14 dos 30 gatos com dispneia não cardiogênica (46,6%) e 20 dos 23 gatos com dispneia cardiogênica (87%), apresentaram dosagem sérica de cTnI entre 0,2 e 0,42ng/mL (CONNOLLY, et al. 2009).

À semelhança do observado no estudo citado anteriormente, outro estudo, conduzido em uma população de 43 gatos demonstrou que a concentração plasmática de cTnI é maior em animais com insuficiência cardíaca congestiva (1,59ng/mL) do que no grupo de animais com dispneia não cardiogênica (0,165ng/mL). A origem do estresse respiratório pôde ser diferenciada em 50% do casos nesse estudo sem utilização de testes auxiliares de diagnóstico (HERNDON, et al. 2008). Ambos os estudos ressaltaram que a mensuração da cTnI possui utilidade clínica na identificação da origem do estresse respiratório de animais encaminhados à emergência, porém sua avaliação deve ser realizada em conjunto com outros métodos auxiliares de diagnóstico, como a radiografia e ecodopplercardiografia, visto que podem haver falsos positivos (HERNDON, et al. 2008; CONNOLLY, et al. 2009).

Por outro lado, um estudo conduzido em uma população de 48 cães, encontrou valores plasmáticos de cTnI aumentados tanto no grupo de animais com

dispneia cardiogênica (0,42ng/mL) quanto no grupo de cães com dispneia não cardiogênica (0,29ng/mL), não sendo portanto observada diferença significativa entre os grupos ( $p=0,5340$ ). Como a cTnl é um biomarcador de injúria miocárdica, os resultados observados nesse estudo sugerem que há um grau de lesão miocárdica no grupo de cães com dispneia não cardiogênica. Os pesquisadores então, levantaram a hipótese de que essa lesão pode estar associada à hipóxia ocasionada pelo estresse respiratório (PROSEK, et al. 2007).

A maior contribuição clínica da mensuração das troponinas cardíacas é a identificação precoce de pacientes em quadro de lesões agudas do miocárdio, sejam essas de origem isquêmica ou inflamatória. Entretanto, esses distúrbios cardíacos são pouco constantes na rotina da clínica médica de pequenos animais (BOSWOOD, 2010). Tendo isso em vista, vários são os estudos que exploram a utilidade desses biomarcadores para identificação e estratificação de risco de animais portadores de doenças cardíacas crônicas, sejam essas adquiridas ou congênitas (HERNDON, et al. 2002; OYAMA & SISSON, 2004; FONFARA, et al. 2010; LJUNGVALL, et al. 2010).

A concentração plasmática de cTnl foi mensurada em um grupo de 269 cães, sendo 176 saudáveis, 26 portadores de cardiomiopatia dilatada (CMD), 37 portadores de mixomatose valvar (MV) e 30 cães com estenose da válvula aórtica (EA). A concentração plasmática de cTnl foi de 0,03ng/mL no grupo de cães saudáveis, 0,14ng/mL em cães com CMD, 0,11ng/mL nos cães com MV e 0,08 ng/mL naqueles portadores de EA, sendo verificada diferença estatística entre os cães saudáveis e os portadores de doença cardíaca (OYAMA & SISSON, 2004).

Nos cães portadores de CMD, o valor prognóstico da cTnl foi também verificado, sendo reportado que os cães com cTnl  $> 0,20$ ng/mL (112 dias) têm três vezes mais chance de morrer ou serem eutanasiados que cães com concentrações menores (357 dias) (OYAMA & SISSON, 2004). Outro estudo verificou que concentrações plasmáticas de cTnl  $>1,0$  ng/mL ou mensurações repetidas, observando-se aumento da concentração dessa troponina, são indicativos de prognóstico ruim em cães cardiopatas (FONFARA, et al. 2010).

Ainda no estudo dos cães com CMD, MV ou EA foi possível estabelecer correlação entre a concentração plasmática de cTnl e dimensões do átrio e ventrículo esquerdos, aferidos por meio de exame ecodopplercardiográfico, tanto no grupo de cães com CMD quanto nos portadores de MV, havendo portanto correlação entre os valores plasmáticos de cTnl e a severidade da enfermidade em estudo. Não foi verificada, entretanto, correlação entre a cTnl e a presença ou ausência de sinais de ICC em nenhum dos grupos. Os pesquisadores então, concluíram que a concentração plasmática de cTnl reflete a gravidade do processo patológico persistente, mas não o status hemodinâmico do paciente (OYAMA & SISSON, 2004).

Em felinos portadores de cardiomiopatia hipertrófica (CMH) foi também verificado que os animais com doença cardíaca apresentavam concentrações plasmáticas aumentadas de cTnl (0,66ng/mL) quando comparados com o grupo de gatos saudáveis ( $<0,03$ ng/mL). No entanto, ao contrário do estudo anterior, neste foi relatado que os gatos em ICC no momento da coleta, possuíam maiores concentrações plasmáticas de cTnl que os animais com ou sem histórico prévio de ICC, levantando a hipótese desse biomarcador poder ser utilizado para monitoração do tratamento instituído (HERNDON, et al. 2002).

Outro estudo conduzido em cães portadores de distintos graus de degeneração da válvula mitral por mixomatose (MVM) evidenciou concentrações

plasmáticas elevadas de cTnI nos cães com MVM moderada (0,014ng/mL) e grave (0,043ng/mL), quando comparados ao grupo de cães saudáveis (0,003ng/mL). Esse resultado permitiu estabelecer correlação entre a gravidade da doença e a concentração plasmática de cTnI, indicando danos aos cardiomiócitos decorrentes do processo crônico de remodelamento (LJUNGVALL, et al. 2010).

Além de pesquisas voltadas para mensuração das troponinas em animais portadores de doenças miocárdicas estruturais, outros estudos foram desenvolvidos no intuito de verificar a ação da presença de parasitas sobre a integridade do músculo cardíaco (CARRETÓN, et al. 2011; CARRETÓN, et al. 2012; CARRETÓN, et al. 2013). Em um primeiro estudo, o grupo de CARRETÓN et al. (2011) verificou que cães parasitados por *Dirofilaria immitis* apresentavam concentrações plasmáticas de cTnI e mioglobulina maiores que cães livres de parasitas. Porém, não puderam afirmar que o aumento da mioglobulina ocorreu devido à lesão do músculo cardíaco ou esquelético, visto que falta especificidade a esse biomarcador.

Visando contornar essa dúvida, um grupo de pesquisadores também liderado por CARRETÓN et al. (2012), acessou as concentrações plasmáticas de cTnI e mioglobulina em 24 cães parasitados por *Dirofilaria immitis* e submetidos à eutanásia. Foram coletadas amostras do miocárdio desses animais para avaliação histopatológica e imunohistoquímica anti-mioglobulina e anti-troponina cardíaca I. À semelhança do que foi reportado no estudo de 2011, verificou-se que os cães parasitados apresentavam maior concentração plasmática de cTnI e mioglobulina e a avaliação imunohistoquímica confirmou que esse aumento ocorreu devido à lesão miocárdica, tendo em vista que nas áreas onde foram observadas focos de necrose, também foi verificada menor coloração de cTnI e mioglobulina, indicando o extravasamento dessas substâncias.

CARRETÓN et al. em 2013 avaliaram o potencial da troponina cardíaca I como acompanhamento do tratamento dirofilaricida instituído em cães parasitados por *Dirofilaria immitis*. Eles observaram que em cães com baixa carga parasitária, as concentrações plasmáticas de cTnI não estavam diferentes dos valores mensurados nos animais normais porém, ao final do tratamento, não houve aumento da concentração de cTnI, indicando que o tratamento instituído não provocou lesão miocárdica. Já no grupo de animais com maior carga parasitária foi observada queda das concentrações plasmáticas de cTnI. Os pesquisadores então, concluíram que esse biomarcador cardíaco parece ser útil para monitorar a integridade do miocárdico de animais submetidos ao tratamento dirofilaricida.

O valor diagnóstico das troponinas cardíacas foi também avaliado em animais portadores de enfermidades que sabidamente culminam em lesão miocárdica, como a dilatação vólculo-gástrico (SCHOBER, et al. 2002) e naqueles que possivelmente sofreram lesão cardíaca direta provocada por trauma torácico (SCHOBER, et al. 1999). Em cães com dilatação vólculo gástrica, relatou-se que os animais que morreram apresentaram concentração sérica de cTnI (24,9ng/mL) e cTnT (0,18 ng/mL) mais elevada que aqueles sobreviventes (2,05 e <0,01ng/mL, respectivamente), sendo a lesão miocárdica confirmada à necropsia em quatro dos 16 cães que apresentaram valores de cTnI elevados (SCHOBER, et al. 2002). Em outro estudo com 40 cães com trauma torácico, verificou-se elevação da concentração sérica de cTnI em 18 desses animais, enquanto 14 apresentaram elevação de CK-MB e somente nove tinham valores aumentados de cTnT. Frente aos resultados encontrados, os pesquisadores concluíram que lesões miocárdicas são frequentes em cães que sofreram traumas torácicos e que a troponina I é o biomarcador mais sensível para detectar essas lesões (SCHOBER, et al. 1999).

## BIOMARCADORES DE FUNÇÃO MIOCÁRDICA

Os peptídeos natriuréticos tipos B ou peptídeo natriurético cerebral (BNP) e tipo A ou peptídeo natriurético atrial (ANP) são os principais hormônios natriuréticos produzidos e secretados pelo músculo cardíaco em resposta a uma variedade de estímulos, incluindo sobrecarga de volume, hipertrofia e hipóxia (OYAMA & SINGLETARY, 2010). O estímulo crônico do sistema renina-angiotensina observado em pacientes portadores de doença cardíaca, ocasiona uma sobrecarga de volume e, para contornar esse cenário, o miocárdio secreta os peptídeos natriuréticos, que irão estimular a natriurese, circulação renal, vasodilatação, diminuindo o volume sanguíneo circulante e melhorando dessa forma a função diastólica do coração (REYNOLDS & OYAMA, 2008). Pode-se dizer portanto que, os peptídeos natriuréticos agem na manutenção da homeostase de sal e água e da pressão sanguínea (SCHOBER, 2010).

O ANP é geralmente produzido pelos átrios direito e esquerdo e armazenado pelos grânulos dos miócitos atriais mas, em condições de hipertrofia e isquemia, o ventrículo pode também produzi-lo. O BNP é também primariamente produzido pelos miócitos atriais, sendo que condições de estresse ao tecido cardíaco irão estimular a produção desse pelos miócitos ventriculares. Ao contrário do que ocorre com o ANP, pouco BNP é armazenado pelos grânulos dos miócitos atriais, sendo assim é possível inferir que, para que haja aumento das concentrações de BNP circulante é necessário que ocorra concomitantemente aumento de sua síntese (OYAMA & SINGLETARY, 2010).

Como há grande quantidade de ANP armazenado nos grânulos atriais, alterações de volume atrial ou frequência cardíaca podem estimular a secreção do peptídeo, o que o torna um bom indicador de sobrecargas de volume ou alterações hemodinâmicas agudas. O aumento do BNP circulante contrariamente, irá ocorrer em resposta a estímulos mais crônicos, uma vez que existem poucos peptídeos armazenados e sua síntese ocorre mediante estímulo, principalmente em resposta a condições de estresse e aumento de tensão nas paredes ventriculares e hipertrofia (SCHOBER, 2010).

Os peptídeos natriuréticos são primeiramente produzidos e armazenados como pro-hormônios (pro-ANP e pro-BNP). Quando ocorre o estímulo para a secreção desses, o pro-ANP e pro-BNP são clivados por proteases séricas e miocárdicas em fragmentos carboxi-terminais ativos (C-ANP e C-BNP) e fragmentos N-terminais inativos (NT-proANP e NT-proBNP). As frações ativas se ligam a receptores específicos localizados predominantemente nos rins, pulmões, vasos e glândulas adrenais. A ativação desses receptores estimula a natriurese e vasodilatação, bem como resulta em efeitos anti-hipertroáficos e antitrombóticos, reagindo contrariamente aos efeitos vasoconstritivos e de retenção de sódio e água mediados pela ativação do sistema renina-angiotensina (OYAMA & SINGLETARY, 2010).

As frações ativas dos peptídeos natriuréticos possuem meia vida plasmática curta quando comparadas com as frações N-terminais inativas, o que torna as mensurações dessas mais atrativa (OYAMA, 2013). Ao passo que os anticorpos utilizados para a identificação das frações C-ANP e NT-proANP são praticamente universais, o que permite a utilização de kits humanos na clínica veterinária, os anticorpos utilizados para identificação das frações C-BNP e NT-proBNP são espécie específicos (SCHOBER, 2010).

Existem três kits comerciais veterinários disponíveis para detecção de peptídeos natriuréticos, todos desenvolvidos para identificação das frações do BNP.



Um para a fração C-BNP de cães (Cardio-BNP®, Antech Diagnostics, Chesterfield, MO) e dois para a fração NT-proBNP sendo um para cães (CardioPet® proBNP-Canine, IDEXX Laboratories, Westbrook, ME) e outro para gatos (CardioPet® proBNP-Feline, IDEXX Laboratories, Westbrook, ME) (OYAMA, 2013).

Um estudo utilizando 77 cães verificou que a mensuração da concentração de NT-proBNP é mais sensível para detectar animais com doença cardíaca do que a mensuração do NT-proANP. Nesse estudo utilizaram-se tanto amostras de soro quanto de plasma para determinação das concentrações dos peptídeos natriuréticos, não havendo diferença entre os valores mensurados nas duas amostras para o NT-proBNP, ao passo que foram encontrados valores plasmáticos de NT-proANP superiores aos mensurados no soro. Esse achado demonstra que a vantagem do NT-proBNP em relação ao NT-proANP é que ele pode ser mensurado em qualquer amostra sanguínea sem comprometimento dos valores obtidos (BOSWOOD, et al. 2008).

A utilização de diferentes ensaios para mensuração da concentração sanguínea de NT-proBNP nos diversos estudos conduzidos gerou diferentes valores de corte. BOSWOOD (2010) resumindo os distintos valores publicados, concluiu que pacientes com concentração de NT-proBNP abaixo de 450mmol/L possuem baixa probabilidade de serem cardiopatas. Já pacientes com sinais de doença cardíaca, provavelmente irão apresentar valores de NT-proBNP superiores a 800mmol/L e valores superiores a 1200mmol/L nos casos mais graves.

Assim como existem fatores extra cardíacos a serem considerados para a interpretação dos valores mensurados de troponinas, esses também irão afetar as concentrações dos peptídeos natriuréticos. Um desses fatores diz respeito à função renal do animal em avaliação. Isso porque relatou-se em um estudo que cães azotêmicos (617pmol/L) possuem níveis séricos de NT-proBNP mais elevados quando comparados com um grupo de animais saudáveis (261pmol/L), sendo que essa elevação foi justificada por redução da taxa de filtração glomerular e, conseqüentemente, da eliminação do peptídeo (SCHMIDT, et al. 2009).

No entanto, em outro estudo realizado em felinos não foi encontrada correlação entre os níveis plasmáticos de NT-proBNP e a creatinina. Já os níveis plasmáticos do NT-proANP apresentaram correlação positiva com a creatinina, achado esse que os pesquisadores utilizaram para ressaltar a melhor performance da dosagem plasmática de NT-proBNP para pesquisa de cardiopatias. Esse mesmo estudo encontrou correlação entre os níveis plasmáticos de NT-proBNP e a idade, mas essa não foi observada para os níveis de NT-proANP (LALOR, et al. 2009).

### **Aplicabilidade clínica dos biomarcadores de função cardíaca**

Existem várias indicações para a utilização da dosagem sérica ou plasmática dos peptídeos natriuréticos na rotina cardiovascular, incluindo discriminação entre causas cardíacas ou não cardíacas de dispneia, detecção de cardiomiopatias ocultas e até estabelecimento de prognóstico em cães com doença valvar ou cardiomiopatia dilatada (OYAMA, 2013).

A utilidade clínica dos peptídeos natriuréticos para identificação dos pacientes com sinais respiratórios cardiogênicos tem sido explorada em várias pesquisas, encontrando-se resultados promissores, tendo sido verificada melhor performance desses quando comparados aos resultados dos estudos empregando troponinas. Um estudo realizado em uma população de 48 cães, por exemplo, verificou que as concentrações plasmáticas de NT-proANP e BNP, mas não cTnI, são úteis na identificação de animais com sinais respiratórios de origem

cardiogênica, sendo que a fração NT-proANP apresentou a maior sensibilidade (95,5%) e especificidade (84,6%) para essa finalidade (PROSEK, et al. 2007).

As concentrações séricas e plasmáticas de NT-proBNP e NT-proANP foram avaliadas em uma população de 77 cães e verificou-se que ambos os peptídeos encontravam-se elevados naqueles cães apresentando estresse respiratório de origem cardíaca. Porém o NT-proBNP mostrou melhor desempenho que o NT-proANP porque não houve variações nos valores mensurados nas diferentes amostras obtidas, com ou sem anticoagulante. Concluiu-se então que o NT-proBNP discrimina acuradamente cães com dispneia cardiogênica daqueles portadores de doenças respiratórias primárias, utilizando valor de corte de 210pmol/L (BOSWOOD, 2008).

As troponinas cardíacas possuem certa utilidade clínica para detecção de felinos em estresse respiratório cardiogênico, porém pode haver sobreposição de valores, culminando em resultados falso positivos, como relatado anteriormente (CONNOLLY et al., 2009). Um estudo conduzido em uma população de 167 gatos, sendo 66 com doenças respiratórias primárias e 101 portadores de insuficiência cardíaca congestiva, verificou que o NT-proBNP permitiu distinguir os dois grupos utilizando um ponto de corte de 265pmol/L com sensibilidade de 90,2% e especificidade de 87,9%. Apesar de bastante sensíveis e específicos, os testes não devem ser avaliados sem associação com exames de imagem pois, nesse estudo, 28% dos felinos com estresse primariamente respiratório apresentavam sinais de hipertrofia ventricular ao exame ecodopplercardiográfico e, quando esses foram excluídos da avaliação dos valores de NT-proBNP, a sensibilidade e especificidade do teste subiram para 93 e 94%, respectivamente, com diminuição do valor de corte para 207pmol/L (FOX, et al. 2009).

Aliados às pesquisas voltadas para utilização dos peptídeos natriuréticos como triagem de pacientes em estresse respiratório, vários são os estudos que mostram a correlação desses e a gravidade da cardiopatia em curso, bem como correlacionando a concentração sérica ou plasmática dos peptídeos à sobrevida dos animais. A pesquisa desenvolvida por CONNOLLY et al. (2008), por exemplo, demonstrou que em felinos cardiopatas, incluindo portadores de cardiomiopatias hipertrófica, obstrutiva, restritiva, entre outras, a concentração sérica de NT-proBNP e NT-proANP é maior que em animais saudáveis. Outrossim, foi também demonstrado nesse estudo que, animais em insuficiência cardíaca congestiva apresentavam concentrações séricas de ambos os peptídeos, significativamente mais altas que cardiopatas compensados.

MACLEAN et al. (2006), por outro lado, relataram não haver diferença estatística entre a concentração plasmática de NT-proANP de felinos portadores de CMH e o grupo controle, apesar de terem obtido mensurações superiores no primeiro grupo. Porém, como encontraram correlação positiva entre a concentração plasmática de NT-proANP e o diâmetro atrial e a espessura da parede do ventrículo esquerdo, ambos marcadores de gravidade dessa enfermidade, os pesquisadores afirmaram que é possível utilizar a mensuração plasmática de NT-proANP para diferenciar gatos com cardiomiopatia hipertrófica grave daqueles clinicamente normais ou moderadamente comprometidos. Vale ressaltar que os animais empregados nesse estudo eram em sua maioria assintomáticos, ao contrário da pesquisa citada no parágrafo anterior.

A concentração plasmática de NT-proBNP foi mensurada em uma colônia de 40 gatos puros ou mestiços da raça Maine Coon, sendo nove gatos hígdidos, 12 com diagnóstico de CMH duvidoso à ecocardiografia, nove com CMH moderada e

10 com CMH grave, com objetivo de verificar se o teste poderia ser utilizado para triagem de pacientes na fase pré-clínica dessa cardiopatia. Os gatos com CMH grave apresentaram concentrações plasmáticas de NT-proBNP significativamente mais elevadas em comparação aos demais, atribuindo ao teste sensibilidade (90%) e especificidade (83%) altas para detectar pacientes nessa fase da doença. No entanto, o teste apresentou baixa sensibilidade (20%) e especificidade razoável (86%) para detectar animais com CMH moderada. Baseados nesses achados, os pesquisadores concluíram que a mensuração plasmática de NT-proBNP não é o teste ideal para pesquisa de animais com CMH moderada, nem tão pouco para definir o diagnóstico de pacientes com achados ecocardiográficos duvidosos, visto que não houve diferença estatística entre esse grupo e os grupo de gatos considerados hígidos (HSU, et al. 2009).

A mensuração plasmática de NT-proBNP como triagem de cães portadores de cardiomiopatia dilatada foi também objeto de estudo. Para isso, empregou-se 153 dobermans, sendo 73 portadores de CMD oculta (CMDO) e 82 saudáveis. A CMDO foi diagnosticada a partir de alteração nos exames de holter e/ou ecodopplercardiografia. A sensibilidade do teste de NT-proBNP com valores acima de 457pmol/L para detectar cães com CMDO foi de 45,2% naqueles que apresentaram somente alterações ao Holter, 76,5% naqueles com alterações ecodopplercardiográficas e 96% naqueles com alterações em ambos os métodos diagnósticos. Quando os achados do Holter e a dosagem plasmática de NT-proBNP foram avaliados em conjunto, obteve-se sensibilidade de 94,5% e especificidade de 87,8% para detectar cães com CMDO, concluindo os autores que o teste NT-proBNP associado ao Holter pode ser utilizado para detectar dobermans com alto risco para desenvolvimento de CMD, porém que a mensuração de NT-proBNP não deve ser utilizada como critério único de diagnóstico de CMDO (SINGLETERY, et al. 2012).

Nesses cães com CMDO foi ainda observada correlação entre a concentração plasmática de NT-proBNP e alguns marcadores ecodopplercardiográficos de gravidade da CMD, indicando haver ativação neuro-humoral mesmo nos estágios mais iniciais da enfermidade. O valor prognóstico do teste NT-proBNP foi também objeto de estudo e verificou-se que a sobrevida média dos animais foi pior naqueles que apresentaram NT-proBNP > 900pmol/L (284 dias), sendo essa sobrevida seis vezes mais curta que em cães com NT-proBNP < 900pmol/L (1743 dias) (SINGLETERY, et al. 2012).

A utilidade clínica dos peptídeos natriuréticos para monitoramento de cães portadores de mixomatose valvar também é objeto de muitas pesquisas, uma vez que essa é a enfermidade cardíaca mais frequente em pequenos animais. MOESGAARD et al. (2011), por exemplo, relataram que a concentração plasmática de NT-proBNP e monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), o segundo mensageiro da ação dos peptídeos natriuréticos, aumenta com a evolução da doença. No entanto, um achado interessante desse estudo foi que a razão entre a concentração de NT-proBNP e GMPc diminuiu em pacientes em ICC, sugerindo redução da síntese de GMPc mesmo com o aumento do estímulo pelos peptídeos natriuréticos, demonstrando que nessa fase há resistência do organismo à ação dos peptídeos natriuréticos.

Outros estudos verificaram haver correlação entre a concentração plasmática de NT-proBNP e a gravidade da mixomatose (SERRES, et al. 2009; CHETBOUL, et al. 2009), sendo reportado que mesmo cães assintomáticos apresentam valores superiores de NT-proBNP quando comparados com animais

saudáveis (CHETBOUL, et al. 2009). Além de demonstrar a relação entre a classificação clínica da mixomatose e a concentração plasmática de NT-proBNP, o estudo de SERRES et al. (2009) encontrou correlação positiva entre a concentração plasmática desse peptídeo e alguns parâmetros ecodopplercardiográficos como relação átrio esquerdo/aorta e o fluxo regurgitante, ambos marcadores de gravidade dessa enfermidade.

Analisando uma população de cães com diferentes graus de MV sintomática como um todo, um estudo verificou que o achado de valores plasmáticos de NT-proBNP > 1500pmol/L, na primeira avaliação, conseguiu diferenciar animais não sobreviventes de sobreviventes, ao final de um período de seis meses, com sensibilidade e especificidade de 80% e 73%, respectivamente. Além disso, foi reportada a diminuição da concentração plasmática do peptídeo natriurético tipo B na maioria dos cães sobreviventes que apresentavam valores de NT-proBNP significativamente altos no início do estudo. Esses resultados mostram portanto que, o NT-proBNP fornece informações quanto ao prognóstico dos animais com MV, assim como pode ser utilizado para monitorar o sucesso da terapia instituída a esses pacientes (SERRES, et al. 2009).

Um outro estudo, monitorou cães com MV assintomática durante 12 meses, dividindo os animais ao final desse período em grupos de pacientes estáveis ou descompensados, sendo que esse último englobou cães que morreram por edema pulmonar agudo ou desenvolveram ICC. Os cães que descompensaram no período avaliado tinham concentrações plasmáticas de NT-proBNP mais elevadas na apresentação inicial do que aqueles que permaneceram estáveis e, também, possuíam piores índices ecodopplercardiográficos. Portanto, tanto a concentração plasmática de NT-proBNP quanto os índices ecodopplercardiográficos, foram hábeis na identificação dos animais em risco de piora da enfermidade, sugerindo que esse biomarcador pode ser utilizado em conjunto com a ecodopplercardiografia para estratificação e monitoramento de animais com MV assintomática (CHETBOUL, et al. 2009).

O valor prognóstico de NT-proBNP em cães portadores de mixomatose foi também verificado por HEZZEL et al. (2012). Nesse estudo verificou-se que ambos os biomarcadores NT-proBNP e cTnI aumentam mais rapidamente em cães que morrem ou são eutanasiados devido a cardiopatia, porém percebeu-se que o aumento da concentração sérica de NT-proBNP ocorre mais precocemente, enquanto a troponina I eleva-se no estágio final da enfermidade. Os pesquisadores concluíram que a avaliação em conjunto dos dois biomarcadores identifica mais acuradamente aqueles cães com sobrevida reduzida do que quando esses são avaliados separadamente.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Foi possível perceber, no decorrer desta revisão, que os biomarcadores utilizados para acessar a função e integridade do músculo cardíaco fornecem informações como a presença ou ausência de cardiopatias, gravidade da enfermidade em curso e até mesmo permitem prever o risco de morte desses pacientes. No entanto, à semelhança de outros métodos de diagnóstico auxiliares, a utilidade clínica dos biomarcadores aumenta quando a avaliação da dosagem sérica ou plasmática desses é realizada em conjunto com os resultados de outros exames complementares como a radiografia, ecodopplercardiografia e eletrocardiografia, bem como associados a apresentação clínica do animal.

Uma das principais utilidades clínicas dos biomarcadores é a diferenciação de pacientes em estresse respiratório cardiogênico e não cardiogênico, sendo o NT-proBNP o mais sensível para esse fim. Essa diferenciação é de grande importância, principalmente para aqueles animais que apresentam-se em estresse respiratório agudo e para os quais a manipulação realizada para obtenção de uma boa radiografia torácica representa um elevado risco de morte.

Analisando os dois principais biomarcadores separadamente, quais sejam NT-proBNP e cTnI, é possível inferir que o cTnI é o mais indicado para detectar animais em quadros de miocardite ou lesão miocárdica aguda. No entanto, por ser um marcador de lesão aos cardiomiócitos, valores elevados de cTnI nem sempre serão indicativos de doença cardíaca primária, visto que outras enfermidades extra cardíacas podem causar danos ao tecido cardíaco e conseqüentemente provocar o extravasamento de cTnI.

Já o NT-proBNP é um biomarcador de função cardíaca, sendo liberado na circulação em resposta ao aumento da pressão nas paredes ventriculares e atriais e assim sendo, valores elevados desse irão indicar, na maioria dos casos, doenças cardíacas primárias. Em casos de cardiomiopatias, demonstra ser um bom marcador de doença oculta na cardiomiopatia dilatada dos dobermans, no entanto, o mesmo não pode ser dito para a cardiomiopatia hipertrófica dos felinos, na qual mostrou-se eficiente para detectar quadros severos, porém não é útil para detecção de animais nos estágios iniciais assintomáticos. Além disso, o NT-proBNP mostrou ser uma boa ferramenta para monitorar animais portadores de mixomatose da válvula mitral, sendo um bom indicador da gravidade da doença e do risco de piora do quadro ou até mesmo de morte.

Entretanto, é importante também ressaltar que os clínicos devem levar em consideração a função renal, idade e peso dos animais ao avaliar as concentrações de ambos biomarcadores de função e lesão cardíaca, uma vez que são fatores que podem causar elevação desses.

Apesar da utilização de biomarcadores ser rotineira em pacientes da espécie humana, em medicina veterinária e particularmente no Brasil, sua utilização ainda é restrita aos centros de pesquisa, onde a utilização dos mesmos está contribuindo para o melhor esclarecimento quanto à fisiopatogenia das enfermidades cardiovasculares dos animais.

Um dos motivos que limita a utilização clínica dos biomarcadores é o elevado custo dos testes, visto que os imunoenaios específicos para as espécies caninas e felinas são importados. Outro fator importante é a falta de conhecimento dos profissionais acerca da existência e da aplicabilidade clínica de tais testes. Portanto, conclui-se que ainda são necessários mais estudos para determinar protocolos de aplicabilidade clínica dos biomarcadores para a cardiologia veterinária, uma vez que percebe-se ainda resultados conflitantes entre os variados estudos publicados.

## REFERÊNCIAS

AKTAS, M.; AUGUSTE, D.; LEFEBVRE, H. P.; TOUTAIN, P. L.; BRAUN, J. P. Creatino Kinase in the dog: a review. **Veterinary Research Communications**, v.17, n. 5, p. 353-369, 1993.

ATKINSON, A. J.; COLBURN, W. A.; DEGRUTTOLA, V. G.; DEMETS, D. L.; DOWNING, G. J.; HOTH, D. F.; OATES, J. A.; PECK, C. C.; SCHOOLEY, R. T.; SPILKER, B. A.; WOODCOCK, J.; ZEGER, S. L. Biomarkers and surrogate

endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 69, p. 89-95, 2001.

BOSWOOD, A.; DUKES-MCEWAN, J.; LOUREIRO, J.; JAMES, R. A.; MARTIN, M.; STAFFORD-JOHNSON, M.; SMITH, P.; LITTLE, C.; ATTREE, S. The diagnostic accuracy of diferente natriuretic pepides in the investigation of canine cardiac disease. **Journal of Small Animal Practice**, v. 49, p. 26-32, 2008.

BOSWOOD, A. Biomarkers of cardiovascular disease: beyond natriuretic peptides. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 11, p. S23-S32, 2009.

BOSWOOD, A. Laboratory tests. In: FUENTES, V. L.; JOHNSON, L. R.; DENNIS, S. **BSVA Manual of canine and feline cardiorespiratory medicine**. 2. ed. Gloucester: BSVA; 2010. p. 60-66.

CARRETÓN, E.; CORBERA, J. A.; JUSTE, M. C.; MORCHÓN, R.; SIMÓN, F.; MONTOYA-ALONSO, J. A. *Dirofilaria immitis* infection in dogs: Cardiopulmonary biomarker levels. **Veterinary Parasitology**, v. 176, p. 313-316, 2011.

CARRETÓN, E.; GRANDI, G.; MORCHÓN, R.; SIMÓN, F.; PASSERI, B; CANTONI, A. M.; KRAMER, I. Myocardial damagem in dogs affected by heartworm disease (*Dirofilaria immitis*): Immunohistochemical study of cardiac myoglobin and troponina I in naturally infected dogs. **Veterinary Parasitology**, v. 189, p. 390-393, 2012.

CARRETÓN, E.; MORCHÓN, R.; GONZÁLES-MIGUEL, J.; JUSTE, M. C.; SIMÓN, F. Utility of cardiac biomarkers during adulticide treatment of hertworn disease (*Dirofilaria immitis*) in dogs. **Veterinary Parasitology**, v. 197, p. 244-250, 2013.

CHETBOUL, V.; SERRES, F.; TISSIER, R.; LEFEBVRE, H. P.; CARLOS SAMPEDRANO, C.; GOUNI, V. et al. Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration with mitral regurgitation severity and outcome in dogs with asymptomatic degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, p. 984-994, 2009.

CONNOLLY, D. J.; SOARES MAGALHAES, R. J.; SYME, H. M.; BOSWOOD, A.; LUIS FUENTES, V.; CHU, L.; METCALF, M. Circulating natriuretic peptides in cats with heart disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, p. 96-105, 2008.

CONNOLLY, D. J.; BRODBELT, D. C.; COPELAND, H.; COLLINS, S.; FUENTES, V. L. Assement of the diagnostic accuracy of circulating cardiac troponin I concentration to distinguish between cats with cardiac and non-cardiac causes of respiratory distress. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 11, p. 71-76, 2009.

ECKERSALL, P. D.; BELL, R. Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. **Veterinary Journal**, v. 185, p. 23-27, 2010.

FONFARA, S.; LOUREIRO, J.; SWIFT, S.; JAMES, R.; CRIPPS, P.; DUKES-MCEWAN. Cardiac troponin I as marker for severity and prognosis of cardiac disease in dogs. **Veterinary Journal**, v. 184, p. 334-339, 2010.

FOX, P. R.; OYAMA, M. A.; REYNOLDS, C.; RUSH, J. E.; DEFRANCESCO, T. C.; KEENE, B. W. et al. Utility of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) to distinguish between congestive heart failure and non-cardiac causes of acute dyspnea in cats. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 11, p. S51-S61, 2009.

HERNDON, W. E.; KITTLESON, M. D.; SANDERSON, K.; DROBATZ, K. J.; CLIFFORD, C. A.; GELZER, A.; SUMMERFIELD, N. J.; LINDE, A.; SLEEPER, M. M. Cardiac troponin I in feline hypertrophic cardiomyopathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 16, p. 558-564, 2002.

HERNDON, W. E.; RISHNIW, M.; SCHROPE, D.; SAMMARCO, C. D.; BODDY, K. N.; SLEEPER, M. M. Assessment of plasma cardiac troponin I concentration as a means to differentiate cardiac and noncardiac causes of dyspnea in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 233, n. 8, p. 1261-1264, 2008.

HEZZEL, M. J.; BOSWOOD, A.; CHANG, Y. M.; MOONARMART, W.; SOUTTAR, K.; ELLIOTT, J. The combined prognostic potential of serum high-sensitivity cardiac troponin I and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in dogs with degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, p. 302-311, 2012.

HSU, A.; KITTLESON, M. D.; PALING, A. Investigation into the use of plasma NT-proBNP concentration to screen for feline hypertrophic cardiomyopathy. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 11, p. S63-S70, 2009.

LALOR, S. M.; CONNOLLY, D. J.; ELLIOTT, J.; SYME, H. M. Plasma concentrations of natriuretic peptides in normal cats and normotensive and hypertensive cats with chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 11, p. S71-S79, 2009.

LJUNGVALL, I.; HOGLUND, K.; TIDHOLM, A.; OLSEN, L. H.; BORGARELLI, M.; VENGE, P. Cardiac troponin I is associated with severity of myxomatous mitral valve disease, age, and C-reactive protein in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 153-159, 2010.

MACLEAN, H. N.; ABBOTT, J. A.; WARD, D. L.; HUCKLE, W. R.; SISSON, D. D.; LEE PYLE, R. N-terminal atrial natriuretic peptide immunoreactivity in plasma of cats with hypertrophic cardiomyopathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, p. 284-289, 2006.

MOESGAARD, S. G.; FALK, T.; TEERLINK, T.; GUDMUNSDOTTIR, H. H.; SIGURDARDOTTIR, S.; RASMUSSEN, C. E.; OLSEN, L. H. Brain-natriuretic peptide and cyclic guanosine monophosphate as biomarkers of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Veterinary Journal**, v. 189, p. 349-352, 2011.

MORROW, D. A.; LEMOS, J. A. Benchmarks of the assessment of novel cardiovascular biomarkers. **Circulation**, v. 115, p. 949-952, 2007.

OYAMA, M. A.; SISSON, D. D. Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, p. 831-839, 2004.

OYAMA, M. A. Using cardiac biomarkers in veterinary practice. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. In press 2013.

OYAMA, M. A.; SINGLETARY, G. E. The use of NT-proBNP assay in the management of canine patients with heart disease. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 40, p. 545-558, 2010.

PROSEK, R.; SISSON, D. D.; OYAMA, M. A.; SOLTER, P. F. Distinguishing cardiac and noncardiac dyspnea in 48 dogs using plasma atrial natriuretic factor, B-type natriuretic factor, endothelin, and cardiac troponin-I. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, p. 238-242, 2007.

REYNOLDS, C.; OYAMA, M. Biomarkers in the diagnosis of canine heart disease. **Veterinary Focus**, v. 18, n. 3, p. 2-6, 2008.

RUSH, J. E.; LEE, N. D.; FREEMAN, L. M., BREWER, B. C-reactive protein concentration in dogs with chronic valvular disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, p. 635-639, 2006.

SAUNDERS, A. B.; SMITH, B. E.; FOSGATE, G. T.; SUCHODOLSKI, J. S.; STEINER, J. M. Cardiac troponin I and C-reactive protein concentrations in dogs with severe pulmonic stenosis before and after balloon valvuloplasty. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 11, p. 9-16, 2009.

SCHMIDT, M. K.; REYNOLDS, C. A.; ESTRADA, A. H.; PROSEK, R.; MAISENBACHER, H. W.; SLEEPER, M. M.; OYAMA, M. A. Effect of azotemia on serum N-terminal proBNP concentration in dogs with normal cardiac function: a pilot study. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 11, p. S81-S86, 2009.

SCHOBBER, K. E.; KIRBACH, B.; OECHTERING, G. Noninvasive assessment of myocardial cell injury in dogs with suspected cardiac contusion. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 1, n. 2, p. 17-25, 1999:.

SCHOBBER, K. E.; CORNAND, C.; KIRBACH, B.; AUPPERLE, H.; OECHTERING, G. Serum cardiac troponin I and cardiac troponin T concentrations in dogs with gastric dilatation-volvulus. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 221, n. 3, p. 381-388, 2002.

SCHOBBER, K. Biochemical markers of cardiovascular disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. v. 2., 6. ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2010. p. 940-947.

SERRES, F.; POUCHELON, J. L.; POUJOL, L.; LEFEBVRE, H. P.; TRUMEL, C.; DASTE, T. et al. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration helps to predict survival in dogs with symptomatic degenerative mitral valve disease regardless of and in combination with the initial clinical status at admission. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 11, p. 103-121, 2009.

SHARKEY, L. C.; BERZINA, I.; FERASIN, L.; TOBIAS, H.; LULICH, J. P.;



HEGSTAD-DAVIES, R. Evaluation of sérum cardiac troponina I concentration in dogs with renal failure. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 234, n. 6, p. 767-770, 2009.

SINGLETERY, G. E.; MORRIS, N. A.; LYNNE O'SULLIVAN, M.; GORDON, S. G.; OYAMA, M. A. Prospective evaluation of NT-proBNP assay to detect occult dilated cardiomyopathy and predict survival in doberman pinschers. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, p. 1330-1336, 2012.

SLEEPER, M. M. Special diagnostic techniques for evaluation of cardiac disease. In: TILLEY, L. P., SMITH JR, F. W. K.; OYAMA, M. A; SLEEPER, M. M. **Manual of canine and feline cardiology**. 4. ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2008. p. 99-107.

STRIMBU, K.; TAVEL, J. A. What are Biomarkers? **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 5, n. 6, p. 463-466, 2010.

THARWAT, M.; AL-SOBAYIL, F.; BUCZINSKI, S. Influence of Racing on the serum concentrations of the cardiac biomarkers troponina I and creatine kinase band (CK-MB) in racing greyhounds. **Veterinary Journal**, In press 2013.

YONEZAWA, L. A.; SILVEIRA, V. F.; MACHADO, L. P.; KOHAYAGAWA, A. Marcadores cardíacos na medicina veterinária. **Ciência Rural** [periódicos na internet]. 2009 Universidade Federal de Santa Maria [acesso em 27 de ago 2013]; 40(1) Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-84782010000100038](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782010000100038)