

FISIOPATOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E O USO DO MALEATO DE ENALAPRIL EM CÃES

Edivaldo Rosas dos SANTOS JÚNIOR^{1*}; Arthur Nascimento de MELO¹; Aurea WISCHRAL²

RESUMO – Um melhor entendimento a cerca da insuficiência cardíaca se constitui uma necessidade constante para os clínicos veterinários, por possibilitar uma melhor abordagem terapêutica aos pacientes, melhorando a sobrevida dos mesmos. Esse trabalho traz uma revisão de literatura sobre a fisiopatologia da insuficiência cardíaca em cães, etiologia, manifestações clínicas, bem como tratamento dando ênfase ao uso do maleato de enalapril, que vem sendo utilizado de forma indiscriminada na rotina dos clínicos de pequenos animais.

Termos para indexação: cardiologia, tratamento, inibidores de ECA.

FISIOPATHOLOGY OF HEART FAILURE AND THE USE OF ENALAPRIL MALEATE IN DOGS

ABSTRAT – A better understanding of cardiac failure constitutes a constant need for the veterinary clinics, in order to enable a better therapeutic approach to the patients, improving their life expectancy. This work brings a literature review about physiopathology of cardiac failure in dogs, etiology, clinical manifestations, as well as treatment giving emphasis to the use of enalapril maleate, which has been used in an indiscriminate form in the routine of the small animals' clinics.

Index terms: cardiology, treatment, ECA inhibitors.

INTRODUÇÃO

Insuficiências cardíacas são afecções constantes na clínica médica de pequenos animais, o que torna a melhor compreensão da patogenia e opções de tratamento uma necessidade crescente entre os clínicos veterinários. Por ser uma doença progressiva, a melhoria da qualidade de vida do paciente deve ser o principal objetivo do médico veterinário. Uma abordagem terapêutica que minimize os efeitos adversos das afecções cardíacas só pode ser estabelecida pelos profissionais que possuírem conhecimentos suficientes para estabelecer protocolos terapêuticos adequados que

umentem a sobrevida dos pacientes. O maleato de enalapril vem sendo empregado de forma desnecessária em muitas situações clínicas, tendo em vista o percentual reduzido de animais cardiopatas que chegam a desenvolver um quadro de insuficiência cardíaca.

FISIOLOGIA DO SISTEMA CARDIOVASCULAR

Os princípios anatômicos e fisiológicos da circulação foram descritos primeiramente por William Harvey em 1628, como sendo um sistema cardiovascular com objetivo de manter a pressão arterial e o volume

¹ Mestrando, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco, CEP - 52171-900, Recife, Pernambuco, Brasil, edivaldorosas@gmail.com *Autor para correspondência

² Professora Adjunto, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco, aurea@dmv.ufrpe.br

plasmático efetivo (MELBIN e DETWEILER, 1996).

A circulação tem uma grande capacidade de reserva, podendo o débito cardíaco de um animal hígido aumentar muito durante o exercício vigoroso. Em um animal sedentário, a circulação pode adaptar-se a diferentes graus de doença cardíaca antes que os sinais de insuficiência sejam notados (DARKE et al., 2000).

PATOGENIA

A incapacidade do coração de ejetar sangue adequadamente (insuficiência sistólica), ter enchimento ventricular inadequado (insuficiência diastólica) ou apresentar uma combinação de ambas pode resultar na insuficiência cardíaca (MORAIS e SCHWARTZ, 2005).

As alterações funcionais levam a um débito cardíaco reduzido e conseqüente hipotensão arterial, por diminuírem o volume de sangue ejetado pelo coração. Animais com insuficiência cardíaca discreta, ou deficiência diastólica, apresentam o débito cardíaco inadequado principalmente durante exercício físico ou estresses, enquanto animais com insuficiência cardíaca grave apresentam o débito reduzido até mesmo no repouso (DARKE et al., 2000).

A insuficiência sistólica é caracterizada pelo enchimento normal do ventrículo com diminuição no volume sistólico ejetado. A redução no volume sistólico pode ser resultante da diminuição da contratilidade (insuficiência miocárdica), aumento primário na pressão ventricular (sobrecarga de pressão) ou aumento do volume ventricular (sobrecarga de volume) (MORAIS e SCHWARTZ, 2005).

A insuficiência miocárdica pode ser primária, como nos casos de miocardiopatia dilatada, ou secundária à sobrecarga crônica de volume ou de pressão. A sobrecarga de pressão ocorre principalmente em animais que apresentam estenose subaórtica, dirofilariose, estenose pulmonar direita e hipertensão arterial direita. Nos animais que possuem esta insuficiência o

débito cardíaco é diminuído e o coração tem suprimida a capacidade de compensar esta diminuição (MORAIS e SCHWARTZ, 2005).

A sobrecarga de volume pode ocorrer na insuficiência valvular, nas comunicações anormais e nos estados de alto débito cardíaco (MORAIS e SCHWARTZ, 2005).

A insuficiência cardíaca diastólica está presente quando a congestão pulmonar venosa e os sinais clínicos resultantes ocorrerem na presença da função sistólica ventricular esquerda normal ou próxima do normal (LENIHAN et al., 1995).

O pericárdio também pode restringir o enchimento ventricular na doença pericárdica constrictiva ou no tamponamento cardíaco pelas propriedades mecânicas impostas ao ventrículo na fase final da diástole (COLUCCI e BRAUNWALD, 1997).

ETIOLOGIA

As causas mais comuns de insuficiência cardíaca crônica, em cães, são regurgitação de mitral associada a uma doença valvular crônica e a miocardiopatia dilatada (ETTINGER et al., 1998). A regurgitação de mitral, mais freqüente em cães de raças pequenas, totaliza cerca de 80% das doenças cardíacas e a miocardiopatia dilatada, mais freqüente em raças grandes, corresponde a 5% (HAMLIN, 1998).

Independente da causa, a diminuição da função ventricular acarreta insuficiência cardíaca congestiva pela diminuição do débito cardíaco e da pressão arterial sanguínea (MORAIS e SCHWARTZ, 2005), porém os animais que apresentam regurgitação de mitral ou miocardiopatia dilatada, não necessariamente são insuficientes cardíacos. Apenas 5% desses cães chegam a desenvolver a insuficiência cardíaca (HAMLIN, 1998).

ALTERAÇÕES NEURO-HUMORAIS

A síndrome clínica de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é uma manifestação de conseqüências circulatórias. Essas conseqüências resultam da ativação de

vários sistemas neuro-humorais, que são importantes para a manutenção da função cardiovascular, mas quando ativadas cronicamente contribuem para o surgimento dos sinais clínicos e da deterioração da função cardíaca (NELSON e COUTO, 1998a). As alterações neuro-humorais na ICC incluem o aumento do tônus nervoso simpático, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e a liberação da vasopressina, hormônio antidiurético (ADH) (NELSON e COUTO, 1998b; LITTLE et al., 2005). Estes mecanismos são comuns a todos os tipos de insuficiência cardíaca (NELSON e COUTO, 1998b).

A atividade simpática aumentada é parcialmente responsável pela vasoconstrição e retenção de sódio, aumentando a pós-carga. O coração insuficiente pode ser estimulado a contrair mais vigorosamente pelo aumento do tônus simpático e pela dilatação cardíaca (efeito Frank-Starling), mas essa resposta é ótima apenas se o miocárdio estiver saudável (DARKE et al., 2000). O aumento da concentração de noradrenalina diminui a regulação dos receptores β -adrenérgicos (MORAIS e SCHWARTZ, 2005).

A dessensibilização dos β -receptores miocárdicos pode representar um mecanismo de proteção contra os efeitos cardiotoxicos e arritmogênicos das catecolaminas, porém, aumentam a intolerância ao exercício e diminuem o desempenho ventricular (NELSON e COUTO, 1998b).

O débito cardíaco diminuído, durante a ICC, ativa o sistema renina-angiotensina, pela estimulação direta do β -adrenorreceptor e pela diminuição do fluxo renal no aparelho justaglomerular dos rins. A angiotensina II, ativada pela enzima conversora da angiotensina (ECA) é um potente vasoconstritor, estimula a liberação de aldosterona, do hormônio antidiurético (ADH), aumenta a atividade simpática, promove constrição na artéria renal eferente e estimula a sede (TEERLINK, 1996).

A ativação do SRAA resulta na retenção de sódio e água, o que ajuda a manter o volume e o fluxo sanguíneo, mas a esti-

mulação crônica pode ocasionar edema (FOX, 1992).

Os níveis de ADH em animais com ICC aumentam como consequência da não inibição mediada por barorreceptores e as elevações da angiotensina II. A liberação do ADH leva à vasoconstrição e à reabsorção de água favorecendo o desenvolvimento de hiponatremia (MORAIS e SCHWARTZ, 2005).

ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS

Elevações na pré-carga, na pós-carga, na ativação simpática e no hormônio do crescimento induzem o aumento do miocárdio, enquanto, que a ativação do SRA, da prostaglandina E2, do fator β^1 de transformação de crescimento e do fator-1 de crescimento tipo insulina, induzem o remodelamento do interstício cardíaco (WILKE et al., 1996).

O remodelamento estrutural da matriz colágena do miocárdio contribui para a progressão da insuficiência cardíaca (MORAIS e SCHWARTZ, 2005). Os ventrículos hipertrofiados, induzidos por pressão, apresentam déficit capilar e diminuição no número de mitocôndrias, levando a um estado de depleção de energia (KATZ, 1994). A isquemia acarreta necrose, fibrose, aumento da concentração de colágeno e disfunção diastólica. A hipertrofia induzida por volume reduz a tensão da parede e o consumo de oxigênio pelo miocárdio (MVo2), auxiliando na manutenção do débito cardíaco, provavelmente pelo aumento na complacência. Entretanto, o deslizamento da fibra causa dilatação adicional do coração, aumentando novamente a tensão da parede e o MVo2, favorecendo a progressão da disfunção ventricular esquerda (MORAIS e SCHWARTZ, 2005).

Nos animais que apresentam uma insuficiência ventricular bilateral, pode ser encontrada uma cardiomegalia generalizada (DARKE et al., 2000), como ocorre em algumas raças de grande porte e no Cocker Spaniel (SISSON et al., 2004).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os cães que apresentam regurgitação de mitral ou miocardiopatia dilatada geralmente apresentam tosse, dispnéia, fraqueza, intolerância ao exercício (DARKE et al., 2000), perda de peso, síncope, dilatação atrial e auricular esquerda, hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo, congestão venosa pulmonar, edema pulmonar, despolarização ventricular prematura e taquicardia. Os animais com regurgitação de mitral apresentam sopros sistólicos mais audíveis na região apical esquerda e maior dilatação do átrio esquerdo. Já os que sofrem de cardiomiopatia dilatada estão mais propensos a terem hipertrofia excêntrica do ventrículo direito, fibrilação atrial e caquexia (HAMLIN, 1998).

Os sinais clínicos da insuficiência cardíaca são devidos ao baixo débito cardíaco, acúmulo de líquidos e alterações na musculatura esquelética (MORAIS e SCHWARTZ, 2005). Os sinais de baixo débito incluem cansaço, intolerância ao exercício, síncope, azotemia pré-renal, cianose e arritmias cardíacas (NELSON e COUTO, 1998a).

O aumento das pressões venosa pulmonar e hidrostática capilar nos animais de pequeno porte leva ao edema pulmonar e pode se manifestar por dispnéia, tosse, crepitações pulmonares e intolerância ao exercício. A hipertensão venosa sistêmica causa distensão jugular, congestão hepática, ascite e edema subcutâneo. A insuficiência bilateral ventricular é caracterizada por uma combinação de sinais dos lados esquerdo e direito, comumente associada ao acúmulo de líquido pleural (MORAIS e SCHWARTZ, 2005).

O Conselho Internacional para a Saúde Cardíaca de Pequenos Animais, fundado em 1992, desenvolveu uma classificação baseada nas alterações anatômicas e na severidade dos sinais clínicos nos animais em repouso com o objetivo de facilitar o manejo e compreensão da enfermidade (BULMER e SISSON, 2005).

Segundo esta classificação, os pacien-

tes tidos como assintomáticos têm a doença cardíaca, mas não apresentam sinais de insuficiência. Os sinais clínicos encontrados nestes pacientes incluem sopro cardíaco, arritmias e alterações na morfologia cardíaca detectadas em radiografias e ecocardiografias.

Animais com insuficiência leve a moderada, assim classificados, apresentam sinais clínicos evidentes da doença, mesmo em repouso ou em leves atividades físicas, comprometendo a qualidade de vida do animal. Os sinais típicos incluem intolerância ao exercício, tosse, taquipnéia, dispnéia e ascite leve ou moderada (BULMER e SISSON, 2005).

Já os classificados com tendo uma insuficiência grave ou avançada apresentam sinais claros de ICC, como dispnéia, ascite evidente, importante intolerância ao exercício e hipoperfusão em repouso. Nos casos mais severos o animal apresenta-se em decúbito e em choque cardiogênico, onde a não intervenção imediata pode levar ao óbito (BULMER e SISSON, 2005).

TRATAMENTO

Os tratamentos da insuficiência cardíaca são, na maioria dos casos, paliativos e não curativos. Portanto, animais que desenvolvem ICC podem morrer em consequência desta afecção, quase sempre em um período relativamente curto de tempo (KITTLESON, 2004).

O tratamento da ICC tem como objetivo uma melhora do débito cardíaco, redução da sobrecarga cardíaca, controle do edema e das efusões e normalização das arritmias concomitantes (NELSON e COUTO, 1998b), prolongando e melhorando a qualidade de vida do paciente (ETTINGER et al., 1998).

Cães com insuficiência cardíaca secundária a uma doença valvular (regurgitação de mitral) ou cardiomiopatia dilatada devem ser tratados com diurético, inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) e digoxina (BULMER e SISSON, 2005).

Os glicosídeos digitálicos, como a digoxina, são empregados como agentes inotrópicos positivos, alterando a sensibilidade dos barorreceptores, diminuindo o tônus simpático, aumentando a atividade vagal (DARKE et al., 2000), melhorando assim a contratilidade do miocárdio normal ou insuficiente (MAHLER et al., 1974). Desta forma, são contra-indicados em animais com miocardiopatia hipertrófica (KITTLESON, 2004), onde o mais indicado é o uso de β -bloqueadores e de bloqueadores de canal de cálcio (DARKE et al., 2000).

A digoxina tem sua dose recomendada entre 0,004mg/kg a 0,01mg/kg BID PO em cães com peso inferior a 18kg. Nos pacientes acima de 18kg, a dose deve ser baseada na área da superfície corporal, sendo de 0,25mg/m² BID PO (KITTLESON, 1983).

Dentre os diuréticos, a furosemida é a mais comumente usada na terapia de insuficiência cardíaca em cães, sendo administrada por via oral ou parenteral nas doses de 1mg/kg SID a 4mg/kg TID. A furosemida é um diurético que inibe a reabsorção de eletrólitos na porção espessa ascendente da alça de Henle e também reduz a reabsorção de sódio e cloreto no túbulo renal distal (KITTLESON, 2004).

Outros recursos terapêuticos também podem ser utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca, como dietas com restrição de sódio (iniciada em pacientes com sinais de acúmulo de líquidos), repouso, simpatomiméticos, compostos biperidínicos, oxigenioterapia, terapia ansiolítica, broncodilatadores e supressores da tosse (HAMLIN, 1998; KITTLESON, 2004; BULMER e SISSON, 2005).

INIBIDORES DA ECA

Os inibidores da ECA ligam-se ao mesmo local da ECA como angiotensina I, impedindo sua ação vasoconstritora (BRAUN e VAUGHAN, 1998). Os receptores da ECA contêm íon zinco e os inibidores contêm um grupo sulfidril, carboxila ou fosforila que interage com os íons zinco (KITTLESON,

2004). O efeito desta classe de fármacos não se limita a impedir a vasoconstrição mediada pela angiotensina II, mas também suprimir a síntese de aldosterona endógena em cães com ICC (WEBER e VILLARREAL, 1993).

Em geral, estes inibidores podem reduzir a resistência vascular sistêmica em 25% a 30%, o que explica o número reduzido de eventos hipotensivos quando comparados a outros vasodilatadores como a hidralazina, que pode reduzir em 50% a resistência vascular. Porém existem relatos de efeitos adversos produzidos por essa classe de fármacos, como tosse, angioedema e hipotensão, que contra-indicam o seu uso indiscriminado (MAIA et al., 2003). Pertencem ao grupo dos inibidores da ECA o enalapril, captopril, lisinopril e o benazepril (KITTLESON, 2004).

MALEATO DE ENALAPRIL

O enalapril é um éster etílico do enalaprilato. Possui pouca atividade até que seja metabolizado no fígado em enalaprilato. O enalapril está comercialmente disponível sob a forma de sal de maleato. Nos cães, o maleato de enalapril é mais bem absorvido no trato gastrointestinal que o enalaprilato (TOCCO et al., 1982). A dose oral de 0,3 mg/kg resulta em cerca de 75% de inibição da resposta pressora à angiotensina I. Este efeito permanece por pelo menos 6 horas e é completamente dissipado 24 horas após a administração. A dose de 1,0 mg/kg produz inibição discretamente maior (cerca de 80%) por pelo menos 7 horas. Cerca de 15% da inibição ainda está presente 24 horas após a administração oral (KITTLESON, 2004).

A dose oral de 0,5 mg/kg produz maior e mais rápida redução na pressão capilar pulmonar que a dose de 0,25 mg/kg e a dose de 0,75mg/kg não produz efeito melhor. Portanto, a dose mais indicada é a de 0,5mg/kg duas vezes ao dia (BID) (The COVE study group, 1995).

Um total de 269 cães, sendo 164 portadores de regurgitação de mitral e 105 que

possuem miocardiopatia dilatada, foram utilizados em estudos que objetivavam comprovar a eficácia do enalapril, comparando-o a um grupo controle (FOX, 1992; The COVE Study Group, 1995).

Com base nos achados destes estudos, o enalapril embora produza alterações hemodinâmicas mínimas, resulta em melhora clínica nos cães com insuficiência cardíaca causada por regurgitação de mitral ou miocardiopatia dilatada, promovendo recuperação discreta e gradual que ajuda a estabilizar o curso clínico da doença e melhorar a qualidade de vida do paciente. Desta forma o enalapril constitui um bom agente coadjuvante no tratamento de ICC.

O maleato de enalapril pode ser eficaz como agente administrado isoladamente em alguns cães com insuficiência cardíaca muito discreta, porém em muitas situações ele deve ser associado à furosemida, com ou sem digoxina (ETTINGER et al., 1998; KITTLESON, 2004).

Existem evidências convincentes de que os inibidores da ECA, especialmente enalapril, possuem efeitos benéficos na sobrevivência e aumento na qualidade de vida em humanos sem evidência de insuficiência cardíaca, retardando o início da insuficiência crônica e diminuindo a necessidade de hospitalização (SOLVD Investigators, 1992).

Em virtude dos achados em seres humanos, tem sido recomendada a administração de enalapril a pacientes caninos com doença cardíaca avançada, mas sem insuficiência cardíaca (ETTINGER et al., 1998).

Os efeitos benéficos do enalapril podem ser visualizados também em gatos e em pacientes com disfunção renal crônica (LE-FEBVRE et al., 2007).

Entretanto, já foi demonstrado que o tratamento em longo prazo com enalapril em cães com miocardiopatia dilatada ou regurgitação de mitral não foi capaz de retardar ou impedir o surgimento da ICC, na presença ou não de cardiomegalia (KVART et al., 2002).

Bloqueadores de receptores da angio-

tensina, como o losartan, apresentam ação mais eficaz no sentido de impedir os efeitos deletérios da angiotensina II, não causando acúmulo de bradicinina e assim promovendo reações adversas menos intensas que os inibidores da ECA (PITT et al., 2000).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conhecimento da fisiopatologia da insuficiência cardíaca em cães e os possíveis protocolos terapêuticos empregados a esta afecção são de grande importância para a clínica médica de pequenos animais. A utilização do maleato de enalapril com o intuito de retardar o aparecimento da insuficiência cardíaca em cães assintomáticos não deve ser aconselhada devido à pequena porcentagem de animais portadores de afecções cardíacas que chegam a desenvolver ICC, aos estudos que já comprovaram a ineficiência do fármaco neste âmbito e à ocorrência de efeitos adversos. O enalapril apresenta bons resultados como coadjuvante no tratamento da insuficiência cardíaca, podendo estar presente nos protocolos terapêuticos instituídos somente aos cães que apresentem a falência cardíaca ou insuficiência renal crônica, embora resultados melhores possam ser obtidos com bloqueadores de receptores de angiotensina.

REFERÊNCIAS

BROWN, N.J.; VAUGHAN, D.E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. **Circulation**, Baltimore, v.97, n.14, p.1411-1420, 1998.

BULMER, B. J.; SISSON, D. D. Therapy of Heart Failure. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C.; (Eds.). **Textbook of veterinary internal medicine**, Philadelphia: WB Saunders Co, 2005. p. 948-972.

COLUCCI, W.S.; BRAUNWALD, E. Pathophysiology of heart failure. In: BRAUNWALD, E. (Eds.). **Heart Disease**. Philadelphia: WB Saunders, 1997, p. 394 - 420.

- DARKE, P.; BONAGURA, J.D.; KELLY, D.F. Insuficiência cardíaca. In: **Atlas ilustrado de cardiologia veterinária**. S. Paulo: Manole, 2000. p.1-9.
- ETTINGER, S.J.; BENITZ, A. M.; ERICSSON, G.F. et al. Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group. **Journal of American Veterinary Medicine Association**, [S.l.], v. 213, n.11, p. 1573 - 1577, 1998.
- FOX, P.R. The effect of drug therapy on clinical characteristics and outcome in dogs with heart failure. In: VETERINARY MEDICAL FORUM, 10, 1992. San Diego, American College of Veterinary Internal Medicine, **Proceedings...** San Diego, 1992. p.592 - 593.
- HAMLIN, R.L. Basis of selection of drugs for treatment of heart disease in dogs. In: ANNUAL VETERINARY FORUM, 16, 1998. San Diego, CA. ACVIM, **Proceedings...** San Diego, 1998. p. 93-94.
- KATZ, A.M. The cardiomyopathy of overload: An unnatural growth response in the hypertrophied heart. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v.5, n.121, p. 363 - 371, 1994.
- KITTLESON, M.D. Drugs used in the management of heart failure. In: KIRK, R. W. (Eds.). **Current Veterinary Therapy VIII**. Philadelphia: WB Saunders, 1983. p. 285.
- KITTLESON, M.D. Terapia da insuficiência cardíaca. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. Doenças do cão e do gato. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 754-779.
- KVART, C.; HÄNGGSTRÖM, J.; PEDERSENH, D. et al. Efficacy of Enalapril for Prevention of Congestive Heart Failure in Dogs with Myxomatous Valve Disease and Asymptomatic Mitral Regurgitation. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v.16, n.1, p.80-88, 2002.
- LEFEBVRE, H.P.; BROWN, S.A.; CHETBOUL, V. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in veterinary medicine. **Current pharmaceutical design**, San Francisco, v.13, n.13, p. 1347-1361, 2007.
- LENIHAN, J.L.; GERSON, M. C.; HOIT, B. D. et al. Mechanisms, diagnosis, and treatment of diastolic heart failure. **American Heart Journal**, Saint Louis, v.130, n. 1, p.153 - 166, 1995.
- LITTLE, C.J.L.; JULU, P.O.; HANSEN, S. et al. Non-invasive real-time measurements of cardiac vagal tone in dogs with cardiac disease. **The Veterinary Record**, Oxford, v.156, n.4, p. 101-105, 2005.
- MAHLER, F.; KARLINER, J. S.; O' ROURKE, R. A. Effects of chronic digoxin administration on left ventricular performance in the normal conscious dog. **Circulation**, Baltimore, v. 50, n.5, p.720, 1974.
- MAIA, L. N.; NICOLAU, J. C.; VÍTOLA, J. V. et al. Prospective evaluation comparing the effects of enalapril and losartan in left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. **American Heart Journal**, Saint Louis, v. 145, n. 6, p.21, 2003.
- MELBIN, J.; DETWEILER, D.K. Sistema cardiovascular e fluxo sanguíneo In: SWENSON, M.J., REECE, W.O. **Dukes, Fisiologia dos animais domésticos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A, 1996. p. 57-80.
- MORAIS, H. A.; SCHWARTZ, D. S. Pathophysiology of Heart Failure. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. (Eds.). **Textbook of veterinary internal medicine**. Philadelphia: WB Saunders Co, 2005. p. 914-940.
- NELSON, R.W.; COUTO, C.G. O exame cardiovascular In: **Medicina Interna de Pequenos Animais**, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A. 1998a, p. 2-10.
- NELSON, R.W.; COUTO, C.G. Tratamento da insuficiência cardíaca congestiva In: **Medicina Interna de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A. 1998b, p.40-55.
- PITT, B.; POOLE-WILSON, P.A.; SEGAL, R. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial-the Losartan Heart Survival Study ELITE II. **Lancet**, London, v.355, p.1582-1587, 2000.
- SISSON, D.D.; THOMAS, W.P.; KEENE, B.W. Doença micárdica primária no cão. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária. Doenças do cão e do gato**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap.116, p. 925-948.
- SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left

ventricularejection fractions. **New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 327, n. 24, p. 685 - 691, 1992.

TEERLINK, J.R. Neurohumoral mechanisms in heart failure: A central role for the renin-angiotensin system. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, Hagerstown, v.27, supl. 2, p. 51 - 58, 1996.

The COVE Study Group: Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: Results of the Cooperative Veterinary Enalapril Study Group. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v.9, n.4, p.243-252, 1995.

TOCCO, D.J.; LUNA, F.A.; DUNCAN, A.E. et al. The physiological disposition and metabolism of enalapril maleat in laboratory animals. **Drug Metabolism and Disposition**, Baltimore, v.10, n.1, p.15, 1982.

WEBER, K.; VILLARREAL, D. Aldosterone and antialdosterone therapy in congestive heart failure. **American Journal of Cardiology**, New York, v.71, n. 21, p. 3 - 11, 1993.

WILKE, A.; FUNCK, R.; RUPP, H. et al. Effect of the renin-angiotensin-aldosterone system in the cardiac interstitium in heart failure. **Basic Research In Cardiology**, Darmstadt, v.91, supl. 2, p. 79 - 84, 1996.