

TRANSFORMANDO A SAÚDE CARDÍACA:

Uma nova abordagem nutricional para cães com doença mixomatosa da valva mitral em estágios iniciais



A doença cardíaca é uma das enfermidades mais comuns dos cães, afetando um em cada dez pacientes caninos atendidos na rotina clínica.¹

A causa mais comum de doença cardíaca canina adquirida é a doença mixomatosa da valva mitral (DMVM). Nesta condição cardíaca, a valva mitral degenera progressivamente, levando a um aumento do átrio e do ventrículo esquerdo, um coração menos eficiente e o risco de insuficiência cardíaca congestiva.

Embora a maioria dos cães com DMVM não esteja — e nunca estará — com insuficiência cardíaca, cerca de 30% desenvolvem cardiopatia avançada.²⁻⁴

A progressão da DMVM para uma insuficiência cardíaca torna o prognóstico muito pior e diminui a qualidade de vida do cão. Uma abordagem que possa, efetivamente, retardar a progressão da DMVM em cães que se encontram nos estágios iniciais da doença cardíaca pode ajudar esses cães a viver com melhor qualidade de vida e por mais tempo.

CONTEÚDO

- 2** **Corações saudáveis precisam de um suprimento contínuo de energia**
- 2** A insuficiência cardíaca: uma crise energética
- 3** Resultados de estudos usando biotecnologias ômicas

- 4** **Doença mixomatosa da valva mitral (DMVM)**
- 4** Entendendo a DMVM
- 6** Progressão da DMVM

- 8** **Estudos sobre avanços nutricionais para cães com DMVM em estágios iniciais**
- 8** Identificação de nutrientes específicos com benefícios de proteção cardíaca
- 9** Estudo nutricional mostra que alimentação com uma Fórmula de Proteção Cardíaca (*CPB - Cardiac Protection Blend*) retarda a progressão da doença em cães em estágio inicial
- 11** Estudo Metabolômico: conecta benefícios clínicos dos nutrientes do CPB com mudanças a nível celular

CORAÇÕES SAUDÁVEIS PRECISAM DE UM SUPRIMENTO CONTÍNUO DE ENERGIA

O coração de um cão pode bater até um bilhão de vezes durante sua vida.⁵ Manter o coração bombeando sob condições em constante mudança — em repouso, durante a corrida, na doença e na saúde — requer um suprimento contínuo de energia, na forma de Trifosfato de Adenosina (ATP).

O coração não pode armazenar energia para uso futuro. Se a produção da ATP parasse de repente, o coração só poderia contrair por mais 12 batidas.⁶

Para atender a essas demandas de alta energia, cada cardiomiócito contém milhares de mitocôndrias, as fábricas celulares para produção de energia.^{7,8}

O coração adulto saudável normalmente obtém até 90% de ATP oriunda da oxidação de ácidos graxos de cadeia longa.^{6,9}

No entanto, as mitocôndrias têm flexibilidade metabólica para usar diferentes substratos energéticos para atender às demandas da ATP dependendo da carga de trabalho cardíaco, disponibilidade das fontes de energia ou o estado nutricional do animal.



Figura 1:

Os ácidos graxos de cadeia longa são o substrato de energia primária no mamífero adulto saudável. A energia restante vem da oxidação ou glicólise da glicose e outras fontes de energia.^{6,9,10}

Insuficiência cardíaca: uma crise energética

Doença cardíaca refere-se à patologia cardíaca — independentemente de afetar o músculo cardíaco, valvas ou metabolismo. No entanto, a insuficiência cardíaca refere-se a sinais clínicos — como acúmulo de fluidos nos pulmões ou abdôme — que ocorrem quando o coração é incapaz de compensar as alterações associadas à doença cardíaca.

Doenças cardíacas nem sempre levam à insuficiência cardíaca. O prognóstico depende da doença, da taxa de progressão e da saúde geral do cão.¹ Por exemplo, em um estudo retrospectivo com mais de 500 cães, 70% dos cães com doença da valva mitral não progrediram para insuficiência cardíaca. No entanto, cerca de 30% progrediram para um estágio mais grave da doença cardíaca depois de alguns anos: 18% dos cães com DMVM desenvolveram insuficiência cardíaca sintomática dentro de um ano e cerca de 11% dos cães assintomáticos morreram de insuficiência cardíaca dentro de 5 anos.²

Em corações doentes o metabolismo energético comprometido é um fator crítico.^{6,10,11} Uma breve análise de como o coração supre às suas necessidades energéticas revela como a nutrição pode desempenhar um papel fundamental na terapêutica de doenças cardíacas.

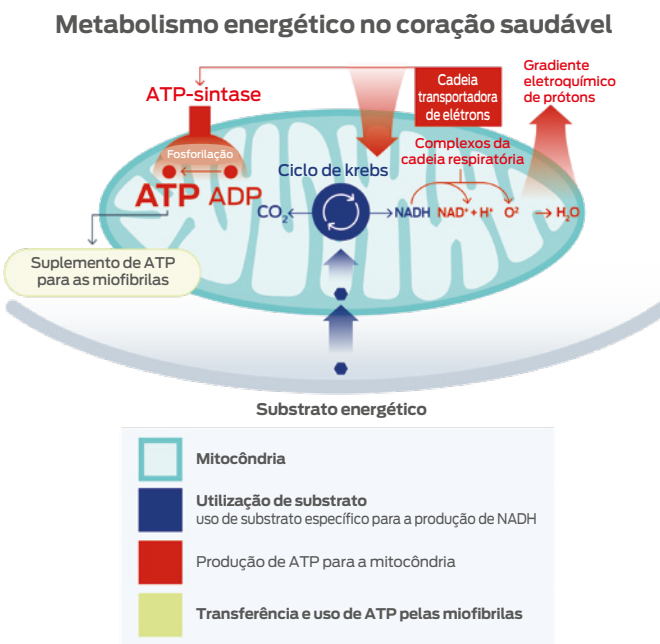


Figura 2:

Mitocôndrias convertem em ATP a energia química armazenada em ácidos graxos, glicose e outros substratos, e esse ATP alimenta as contrações cardíacas. A falha na produção de uma quantidade adequada de energia leva à falha mecânica do coração. [adaptado de Neubauer, 2007].

Em geral, o metabolismo de energia cardíaca tem três componentes¹⁰:

- O uso de substratos específicos para gerar energia
- Produção de ATP por fosforilação oxidativa mitocondrial
- Transferência de ATP dentro das células do miocárdio (miofibrilas)

Estudos em animais e pessoas mostram que pode ocorrer alterações em qualquer — ou todos — os três componentes do metabolismo de energia cardíaca: utilização de substrato, fosforilação oxidativa ou metabolismo de ATP.¹²

Se condições adversas de saúde fazem com que as mitocôndrias se tornem disfuncionais, então a produção de ATP se torna menos eficiente. Com menos energia para alimentar a contração muscular, o coração se torna menos eficaz.



Mitocôndrias disfuncionais também produzem mais espécies reativas de oxigênio (ERO), o que aumenta o estresse oxidativo e leva a danos celulares. Isso pode levar a um ciclo de produção de energia progressivamente ineficiente.^{9,10,12-15}

Resultados de estudos usando biotecnologias ômicas

Estudos em pessoas e animais mostraram que a expressão genética e os perfis metabólitos associados ao metabolismo energético diferem significativamente entre corações saudáveis e corações doentes.¹⁶⁻²⁰

Cientistas da Purina aplicaram biotecnologias metabômicas e transcriptômicas para entender melhor as mudanças a nível molecular que ocorrem em cães com DMVM em estágios iniciais.¹⁸

Entre as principais mudanças identificadas neste estudo multi-ômico, os cientistas descobriram:

- 54 metabólitos séricos foram significativamente diferentes entre cães saudáveis e com DMVM
- Mais de 1.000 transcrições de genes na valva mitral, no tecido do ventrículo esquerdo, foram expressas diferencialmente

Essas diferenças representam vias alteradas associadas ao:

- Metabolismo energético e bioenergético
- Estresse oxidativo
- Mediadores inflamatórios
- Homeostase de matriz extracelular

Além disso, a expressão genética e os níveis de metabólitos para o metabolismo da glicose e a glicólise anaeróbica aumentaram, indicando que em cães com DMVM os corações estavam usando vias de produção de ATP menos eficientes, que não são tipicamente usadas por um coração saudável.

Semelhante aos achados em estudos de insuficiência cardíaca humana,^{6,9,10} essas alterações sugerem que o metabolismo cardíaco em cães com DMVM pouco a pouco vai deixando de utilizar ácidos graxos de cadeia longa como substrato primário para energia. O processo de produção de energia torna-se menos eficiente no geral.

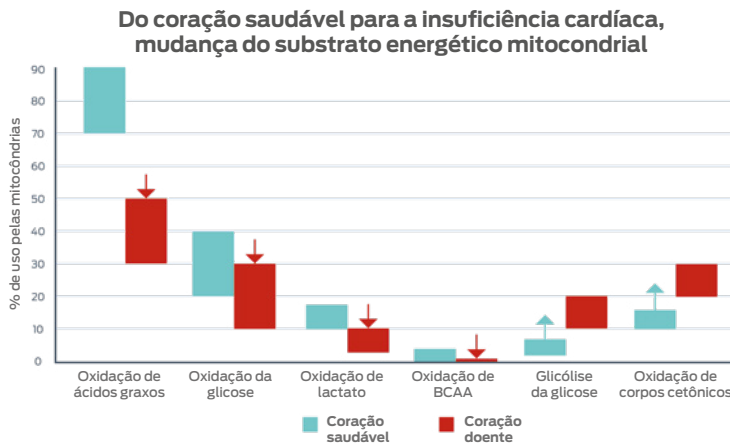


Figura 3:

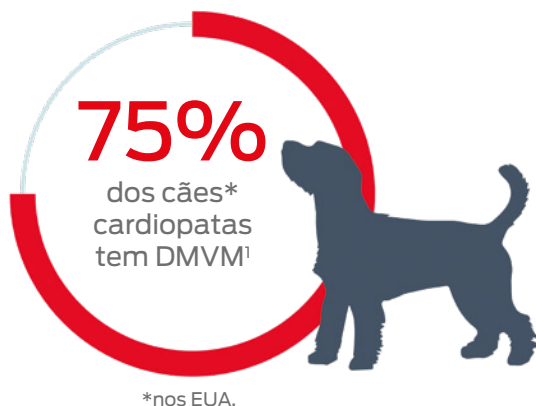
Este gráfico retrata a mudança nas fontes de energia usadas pelas mitocôndrias no coração doente.

Essa bioenergética alterada oferece percepções sobre as possibilidades de intervenções nutricionais. Pesquisas sugerem que nutrientes que fornecem fontes alternativas de energia e colaboram com outras alterações metabólicas encontradas no paciente com DMVM, podem transformar a abordagem para saúde cardíaca.

DOENÇA MIXOMATOSA DA VALVA MITRAL (DMVM)

Entendendo a DMVM

A doença mixomatosa da valva mitral é a doença cardíaca canina mais comum, representando aproximadamente 75% das doenças cardíacas adquiridas em cães.^{1,21-23} A maior incidência ocorre em cães de pequeno a médio porte que pesam menos de 20 kg.^{1,24}



Cães de raças pequenas como *Poodles*, *Dachshunds*, *Yorkshire Terriers* e *Whippets* estão predispostas à DMVM, e quase 100% dos Cavalier King Charles Spaniels desenvolvem essa condição cardíaca.^{25,26} Alguns cães de raças grandes, como Pastores Alemães e Doberman Pinschers, também podem ter essa doença valvar.²

A valva mitral mantém um fluxo sanguíneo unidirecional do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo. Com a doença mixomatosa, nódulos se formam ao longo das bordas da valva, normalmente fina e translúcida. À medida que a DMVM progride, o tecido da valva se espessa e não forma mais uma vedação ajustada quando o coração contrai. Esta vedação parcial permite que o sangue regurgite ao átrio esquerdo.

Com o tempo, a valva degenerada e o aumento da regurgitação mitral levam ao alargamento atrial esquerdo, remodelação ventricular esquerda compensatória e insuficiência cardíaca. Cerca de 30% dos cães com DMVM também têm insuficiência de valvas tricúspides.²⁷

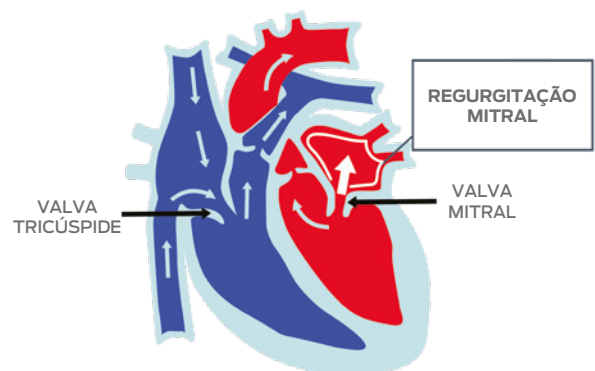


Figura 4:

Na DMVM, a valva mitral sofre espessamento progressivo e torna-se menos eficaz na manutenção do fluxo unidirecional de sangue do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo. Essa regurgitação mitral leva à remodelação do coração e, eventualmente, ao risco de insuficiência cardíaca.

A nível molecular, um passo fundamental no desenvolvimento da DMVM é a transformação de células específicas na matriz extracelular da valva. Estudos mostram que as células intersticiais valvulares (CIVs) se transformam em miofibroblastos ativos, interrompendo a estrutura flexível (e função) da valva.²⁸ O mecanismo por trás dessas alterações ainda não é conhecido, mas a serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5HT) parece ter um papel importante na patogênese da doença. Entender melhor como a serotonina ajuda a desencadear a ativação das CIVs pode levar a um melhor gerenciamento da DMVM no futuro.^{29,30}

A lista de termos sinônimos para DMVM reflete a variedade de mudanças que ocorrem nesta doença.^{2, 27}

- Doença da valva mitral (DVM)
- Doença degenerativa da valva mitral (DDVM)
- Insuficiência crônica da valva mitral (ICVM)
- Doença da valva atrioventricular (DVA)
- Doença valvar crônica (DVC)
- Insuficiência valvular atrioventricular (IVAV)
- Endocardiose
- Endocardite valvar crônica
- Fibrose da valva
- Degeneração mucoide

O diagnóstico da DMVM subclínica baseia-se na auscultação e sinais clínicos. Na maioria dos cães, a doença cardíaca será descoberta quando um murmúrio sistólico apical esquerdo é auscultado durante um exame de rotina.^{1,31} Outros meios diagnósticos podem incluir radiografia torácica para obter um escore cardíaco vertebral de linha de base, avaliação do tamanho do coração e avaliação de quaisquer alterações pulmonares.

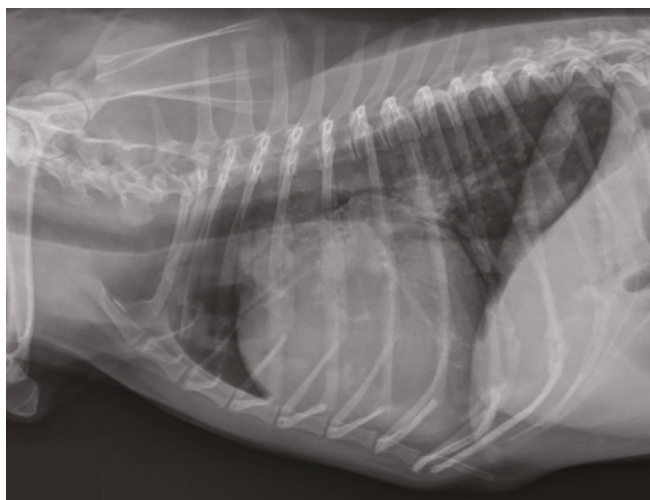


Figura 5:

Radiografia torácica lateral direita de um cão no estágio B2 da DMVM ACVIM. Imagem cortesia de: Rebecca Stepien, DVM, MS, DACVIM (Cardiologia) Universidade de Wisconsin, EUA.

Embora estudos recentes mostrem que as radiografias podem confirmar um diagnóstico da DMVM³², o ecocardiograma ainda é considerado o padrão-ouro para avaliar a estrutura e a função cardíaca.

De acordo com as diretrizes de consenso do American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM), os cães com DMVM são classificados em um dos quatro estágios com base em achados clínicos e avaliação ecocardiográfica. Este esquema de estadiamento foi desenvolvido e atualizado por um painel de cardiologistas veterinários para vincular a gravidade das alterações cardíacas morfológicas e sinais clínicos com tratamentos adequados para cada estágio.^{1,24}

ESQUEMA DE CLASSIFICAÇÃO ACVIM PARA A DMVM

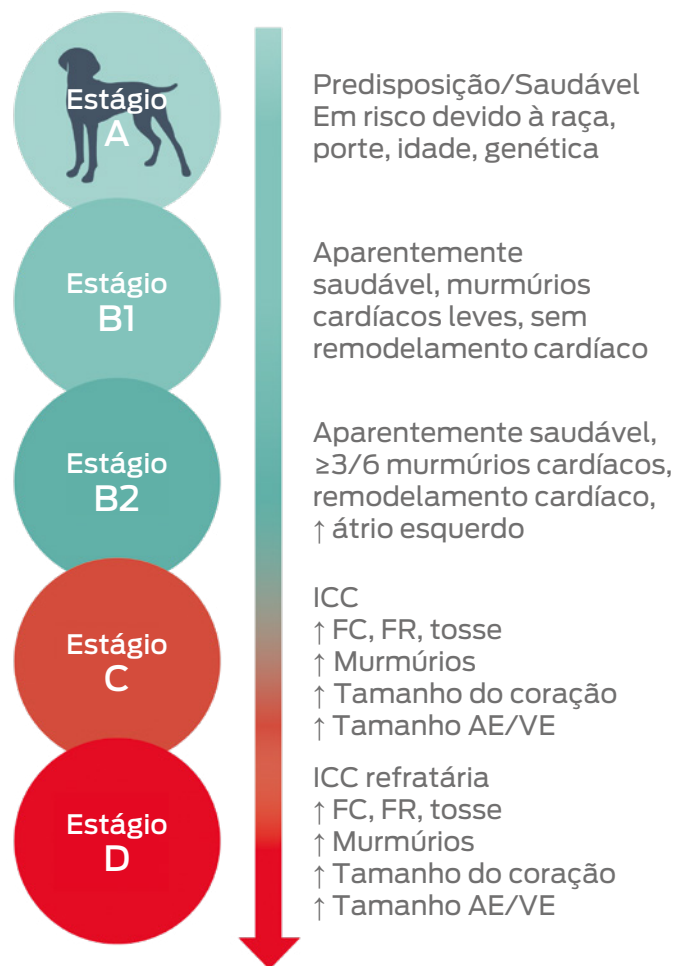


Figura 6:

As diretrizes do consenso do ACVIM para o estadiamento de cães com DMVM foram adaptadas a partir de sistemas de classificação funcional para doenças cardíacas em humanos e cães, incluindo sistemas desenvolvidos pela New York Heart Association (NYHA) e pelo International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC).

Em comparação com cães em estágios iniciais da DMVM, àqueles com sinais de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) têm um tempo de sobrevivência muito menor.³²⁻³⁷

Insuficiência cardíaca é a terceira causa de morte mais comum em cães.³⁸

Uma vez que os cães apresentam sinais clínicos de insuficiência cardíaca, o objetivo é gerenciar os sinais clínicos, retardar a progressão e manter a qualidade de vida. A maioria dos cães recebe uma combinação de terapia médica com diuréticos, inibidores de enzimas conversoras de angiotensina (IECAs), bloqueadores de receptores de aldosterona e/ou inótropos positivos.^{1,24,39}

As recomendações de manejo dietético para cães com DMVM atualmente visam estágios mais avançados da doença, após a insuficiência cardíaca estar instalada, e estão focadas no controle de sinais clínicos.

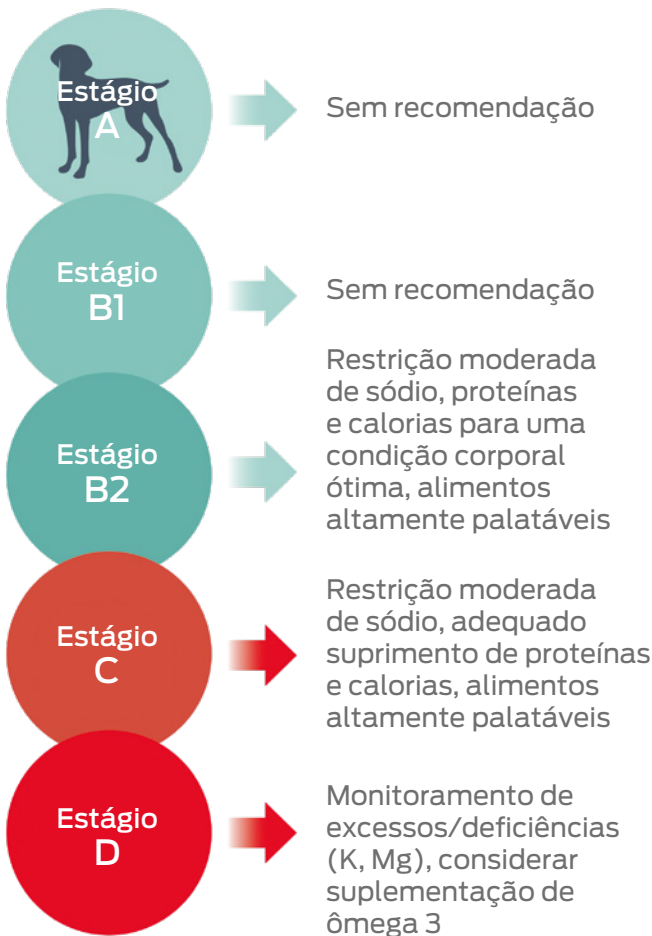


Figura 7:

Este diagrama destaca as recomendações atuais da ACVIM para o manejo nutricional de cães com DMVM.¹

Essas recomendações incluem:

- Manutenção da ingestão de proteínas e calorias
- Monitoramento dos níveis de potássio, devido a perdas por medicamentos diuréticos
- Restringir moderadamente a ingestão de sódio para mitigar o acúmulo de fluidos

Embora estudos em humanos tenham associado alta ingestão de sal com pressão alta e, por sua vez, impactos negativos na saúde cardíaca, estudos não têm mostrado que o sódio tem um papel na causa de doenças cardíacas em cães. A restrição excessiva do sódio deve ser evitada, pois estimula a ativação da aldosterona, que pode ter efeitos adversos.⁴⁰ Restrição moderada de sódio, no entanto, pode ajudar a gerenciar sintomas de sobrecarga de fluidos na insuficiência cardíaca. (A redução do débito ou gasto cardíaco na ICC estimula o sistema de renina-angiotensina-aldosterona e leva ao aumento da retenção de fluidos.)⁴¹⁻⁴⁴

A palatabilidade da dieta também é um importante fator nutricional. A caquexia cardíaca é comum em cães com ICC e está associada a um tempo de sobrevivência significativamente reduzido.⁴⁵⁻⁴⁷ Os ácidos graxos Ômega-3 também são recomendados para ajudar a reduzir a inflamação, o que pode ser importante na caquexia.^{45,48-51}

Todas essas recomendações visam reduzir a carga de trabalho do coração insuficiente e o gerenciamento dos sinais clínicos.

Progressão da DMVM

A taxa de progressão de um estágio da DMVM para o outro é variável e difícil de prever. No entanto, o prognóstico é mais favorável para cães em estágio inicial da DMVM, sem sinais de insuficiência cardíaca congestiva (ICC).^{1,34,52}

Inúmeros estudos descrevem potenciais biomarcadores para prever a progressão da DMVM. Identificar fatores prognósticos que são facilmente obtidos testando uma amostra de sangue, poderia ajudar os veterinários no tratamento de cães com DMVM e ajudar a informar os tutores sobre o resultado provável para seu animal de estimação.⁵³

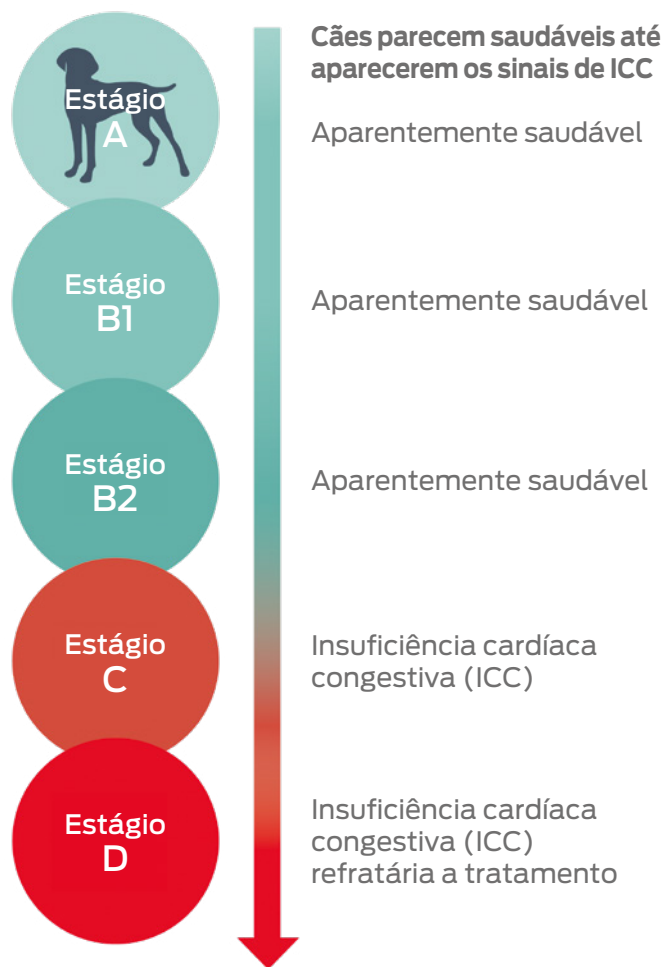


Figura 8:

Com base no esquema de estadiamento da DMVM da ACVIM, os cães não apresentam sinais clínicos até que apresentem insuficiência cardíaca congestiva.

Dois biomarcadores demonstrados com algum valor para cães com DMVM são: Peptídeo natriurético n-terminal pro B (NT-proBNP) e troponina cardíaca I (cTnI).

O NT-proBNP é um marcador de estresse da parede miocárdio, secundário à sobrecarga de volume ou pressão. Este peptídeo natural tem ajudado a diferenciar a ICC das doenças respiratórias primárias.⁵⁴⁻⁵⁷ Estudos mostram que o NT-proBNP também pode ter valor prognóstico em estágio inicial da DMVM.^{53,58,59}

As troponinas cardíacas são liberadas na corrente sanguínea após lesão nas células musculares do coração. São marcadores sensíveis e específicos de lesão cardíaca de qualquer causa subjacente. Estudos mostraram que os níveis plasmáticos de cTnI são anormalmente aumentados em cães com DMVM moderada e grave e a concentração de cTnI está negativamente associada ao prognóstico. No entanto, este marcador está mais fortemente associado à mortalidade por todas as causas, não com causas específicas cardíacas.^{53,60-64}

Muitos fatores estão associados à progressão da DMVM, incluindo: idade, sexo, intensidade do murmúrio cardíaco, grau de prolapso, gravidade das lesões e grau de regurgitação da valva mitral, grau de alargamento atrial esquerdo, gravidade da hipertrofia excêntrica e ruptura de cordae tendinae.^{3,21,25,34,57,65}

Desses fatores, o diâmetro atrial esquerdo (DAE) parece ser o indicador mais consistente de progressão.^{39,66,67}

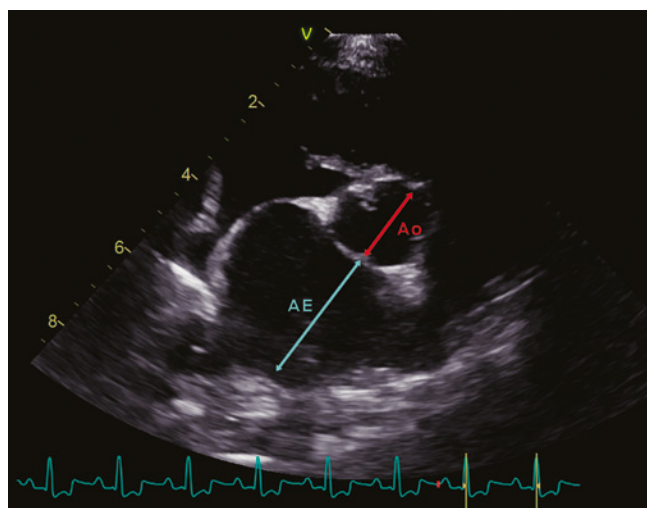


Figura 9:

Medição ecocardiográfica do diâmetro atrial esquerdo (AE) e raiz aórtica (Ao) Imagem cortesia de: Rebecca L. Stepien, DVM, MS, ACVIM (Cardiologia) Universidade de Wisconsin, EUA.

O DAE é avaliado pela razão do diâmetro atrial esquerdo ao diâmetro da raiz aórtica (AE/Ao), medida pela ecocardiografia.

Uma vez que a progressão ocorre, a vida útil e a qualidade de vida de um cão diminuem. O objetivo, portanto, é retardar ou impedir a progressão da DMVM.

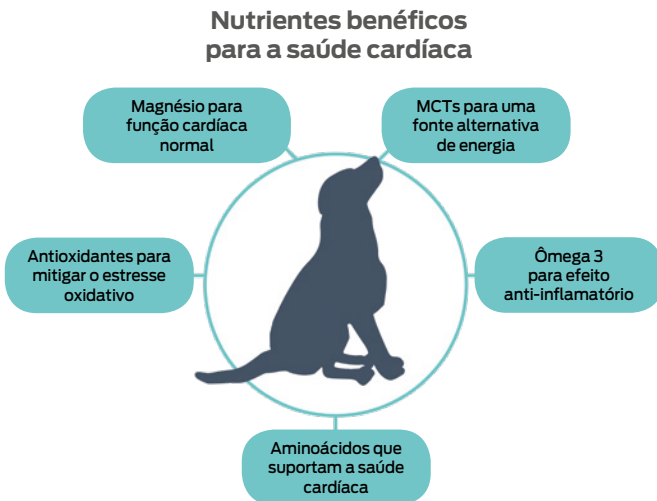
Proprietários consideram que a qualidade de vida é mais importante do que o tempo de vida para cães com insuficiência cardíaca.⁶⁸

ESTUDOS SOBRE OS AVANÇOS NUTRICIONAIS PARA CÃES COM DMVM EM ESTÁGIOS INICIAIS

Embora estudos tenham mostrado o papel benéfico de muitos nutrientes na saúde cardíaca, a nutrição é muitas vezes negligenciada em seu tratamento. Com o objetivo de retardar a progressão da doença em cães com DMVM em estágios iniciais – antes dos sinais de ICC – os cientistas da Purina desenvolveram uma fórmula para proteção cardíaca que pode abordar as principais mudanças metabólicas identificadas anteriormente em cães com DMVM.

Identificação de nutrientes específicos com benefícios para a proteção cardíaca

Com base em percepções de pesquisas ômicas anteriores, os cientistas da Purina desenvolveram **uma Fórmula de nutrientes para Proteção Cardíaca (CPB - do inglês Cardiac Protection Blend) que inclui triglicerídeos de cadeia média (MCTs) como uma fonte de energia alternativa, Ômega-3 para ajudar a reduzir a inflamação, vitamina E e outros antioxidantes, juntamente com aminoácidos e minerais importantes para a saúde e função cardíaca.**



Os ácidos graxos de cadeia longa são o substrato primário usado por mitocôndrias cardíacas saudáveis para gerar energia. Nas doenças cardíacas o metabolismo energético se torna menos eficiente, particularmente em relação aos ácidos graxos de cadeia longa.^{9,10,69}



Os MCTs são prontamente hidrolisados em ácidos graxos de cadeia média (AGCMs), que fornecem um substrato mais disponível para energia celular.

Com uma cadeia de carbono mais curta, os AGCMs fornecem uma fonte de energia mais facilmente disponível porque não necessitam de transportadores de membrana para absorção em células e mitocôndrias.^{70,71} Em contraste, os ácidos graxos de cadeia longa precisam de cofatores da carnitina para transporte para as mitocôndrias.⁷²

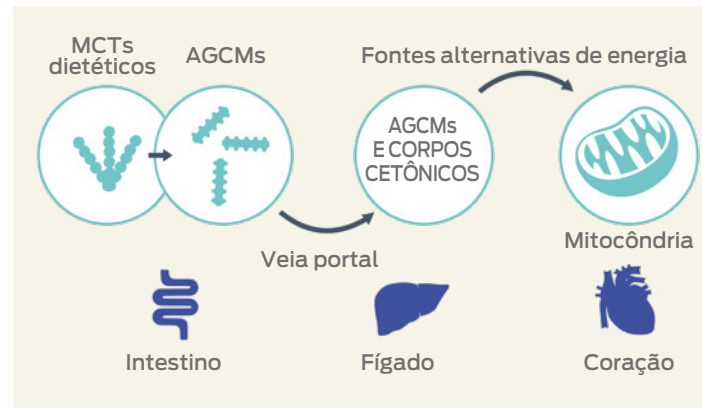


Figura 10:

Os triglicerídeos de cadeia média dietética (MCT pela sua sigla em inglês de *Medium-Chain Triglycerides*) podem fornecer uma fonte de energia alternativa para mitocôndrias cardíacas. Os MCTs são metabolizados em AGCMs, que não precisam de transportadores para entrar em mitocôndrias para produção de ATP.

Estudos também mostram que os MCTs reduzem as EROs mitocondriais e citoplasmáticas, podendo ter um impacto favorável no controle da progressão da doença cardíaca.^{70,73-74}



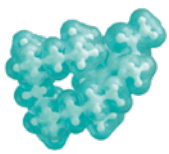
Os ácidos graxos Ômega-3 de cadeia longa, especialmente o ácido eicosapentaenoico (EPA), demonstraram inúmeros benefícios cardíacos. Estudos mostraram que o Ômega-3 do óleo de peixe ajuda a reduzir mediadores inflamatórios e estresse oxidativo, estabilizar arritmias cardíacas, reduzir a pressão arterial e reduzir a remodelação cardíaca em cães.^{49, 75-80}

A taurina é o aminoácido mais abundante no tecido cardíaco. Embora não seja um nutriente essencial para os cães, estudos têm demonstrado que a taurina tem um papel fundamental na manutenção da contratatura muscular cardíaca e da homeostase.⁸¹⁻⁸³

A pesquisa também vinculou a deficiência de taurina ao desenvolvimento de doenças cardíacas.⁸¹

Baixos níveis de taurina têm sido associados com diminuição da sensibilidade do músculo cardíaco ao cálcio e a perda de miofibrilas.⁸³⁻⁸⁵ Embora o mecanismo exato para cardiomiopatia deficiente de taurina ainda não seja conhecido, doenças cardíacas taurina-responsivas têm sido relatadas em algumas raças, incluindo o *Cocker Spaniel* Americano, *Golden Retriever*, *Doberman Pinscher* e Terra-Nova.⁸¹

A lisina e a metionina são aminoácidos precursores para a biossíntese da carnitina, um peptídeo que ajuda a transportar ácidos graxos de cadeia longa (AGCLs) para as mitocôndrias.^{86,87}



A vitamina E é um antioxidante bem estabelecido, tem propriedades antiinflamatórias e também pode influenciar a expressão genética de maneira que ajuda a prevenir doenças cardíacas.^{86,88,89}

Como antioxidante, a vitamina E inativa os radicais livres, impedindo sua formação ou removendo-os antes que possam causar danos.

Embora os radicais livres sejam uma consequência do metabolismo celular normal, se estas EROs não forem adequadamente inativadas, então o estresse oxidativo ocorre. O aumento do estresse oxidativo leva a danos na membrana celular, danos no DNA e desnaturação de proteínas.

Um estudo recente mostrou que a atividade da superóxido desmutase, um captador comum de radicais livres, diminuiu gradualmente em cães com estágios avançados da DMVM.⁹⁴

O magnésio é um mineral que comprovadamente desempenha múltiplos papéis na manutenção da função cardíaca saudável. Nas células cardíacas ele forma complexos



com ATP para fornecer energia molecular fora das mitocôndrias. Entre seus papéis, o magnésio proporciona ação antiarrítmica e atua como um antioxidante. Em humanos, os níveis inadequados de magnésio se correlacionam com a insuficiência cardíaca e o aumento do risco para doenças cardiovasculares.⁹⁵⁻⁹⁸

Estudo nutricional mostra que alimentação de cães com uma Fórmula de Proteção Cardíaca (CPB - Cardiac Protection Blend) retarda a progressão da DMVM em estágios iniciais

Um estudo placebo-controlado de intervenção nutricional de seis meses, demonstrou a eficácia sinérgica de nutrientes em uma fórmula para a proteção cardíaca (CPB), na desaceleração da progressão da doença, ajudando a melhorar a função cardíaca em cães em estágios iniciais (estágio B1 ou B2) da DMVM.⁹⁹

Este ensaio de alimentação cega e randomizada envolveu 19 cães com doenças cardíacas em estágio B1 ou B2. Os cães foram divididos em dois grupos randomizados por idade, sexo, raça, peso corporal e grau de murmúrio, e alimentados com uma dieta completa e balanceada - dieta de controle (CON) ou a dieta suplementada com CPB. As medicações para doença cardíaca de todos os cães que já os recebiam antes do experimento foram mantidas ao longo do estudo. Todos os cães foram avaliados com ecocardiografia em três momentos: tempo zero (basal), três meses e seis meses da dieta.

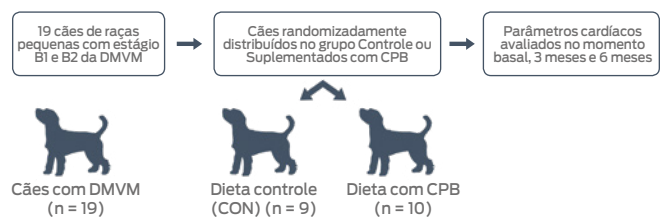


Figura 11:

Os antioxidantes podem reduzir o impacto das espécies reativas de oxigênio (EROs) e evitar danos a proteínas celulares, membranas celulares ou DNA.

Estudos mostram que os antioxidantes podem ser ainda mais importantes em doenças cardíacas porque os níveis de EROs aumentam sob condições de disfunção mitocondrial — uma característica fundamental da insuficiência cardíaca.⁹⁰⁻⁹³

Embora a DMVM seja uma doença cardíaca variavelmente progressiva, em seis meses, os resultados do estudo mostraram que a progressão (ou avanço) da DMVM em cães que receberam o CPB foi retardada, ou seja, ocorreu de forma mais lenta.

RESULTADOS DO ESTUDO NUTRICIONAL

Progressão da DMVM da fase B1 para B2 (ACVIM)

Durante os 6 meses de estudo, nenhum dos cães alimentados com o CPB apresentou progressão da DMVM. No entanto, mais de um terço dos cães do grupo controle progrediu do estágio B1 para B2.

Estes resultados foram estatisticamente significativos, $P < 0,001$.

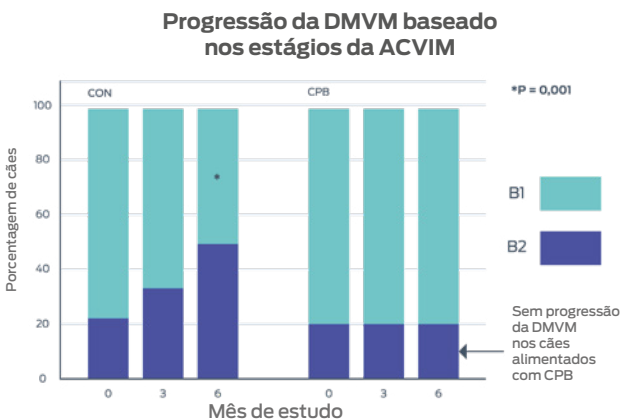


Figura 12:

Durante o estudo de intervenção nutricional de 6 meses, mais de um terço dos cães com DMVM progrediu do estágio B1 para B2 (ACVIM). Entretanto, nenhum dos cães alimentados com o CPB progrediu. (* $P < 0,001$).

Tamanho atrial esquerdo

O indicador independente mais confiável para a progressão da DMVM é o alargamento atrial esquerdo, medido pela razão do diâmetro atrial esquerdo à raiz aórtica (AE/Ao) com ecocardiografia.^{66,100}

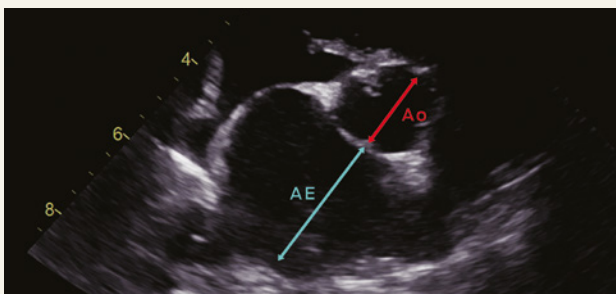


Figura 13:

Medição ecocardiográfica do átrio esquerdo (AE) e raiz aórtica (Ao) em um cão com estágio B2 da DMVM. Imagem cortesia de: Rebecca L. Stepien, DVM, MS, ACVIM (Cardiologia) Universidade de Wisconsin, EUA.

Os resultados do estudo mostraram que os cães do grupo controle apresentaram aumento atrial esquerdo significativo, com um aumento médio de 10% na relação entre o diâmetro atrial esquerdo (DAE) e a AE/Ao.

Em contrapartida, o tamanho do átrio esquerdo em cães alimentados com CPB apresentou uma redução média de cerca de 3%. Esses resultados foram significativos, $P < 0,05$.

Efeito da dieta e do tempo sobre o tamanho do átrio esquerdo em cães com DMVM

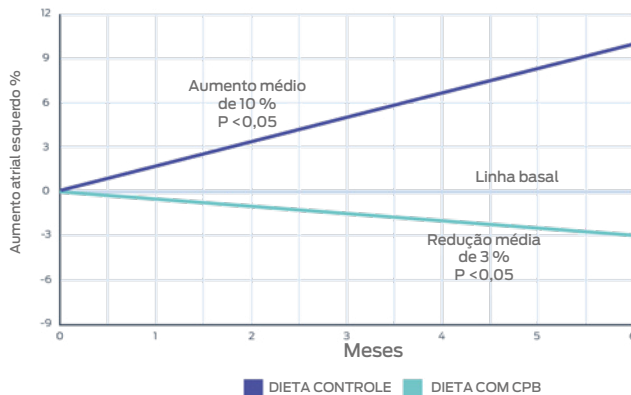


Figura 14:

Este gráfico demonstra as mudanças no tamanho do átrio nos cães alimentados com a dieta controle (CON) vs. os alimentados com CPB durante o estudo de intervenção nutricional de 6 meses.

Essas mudanças significativas no tamanho do átrio esquerdo começaram após 3 meses de estudo.

Regurgitação mitral

A gravidade da regurgitação mitral (RM), baseada no exame ecocardiográfico, também é um indicador-chave da progressão da DMVM.

Neste estudo, 30% dos cães alimentados com CPB apresentaram RM menos grave, e apenas 10% pioraram. No entanto, os cães do grupo controle não apresentaram melhora e 25% pioraram.

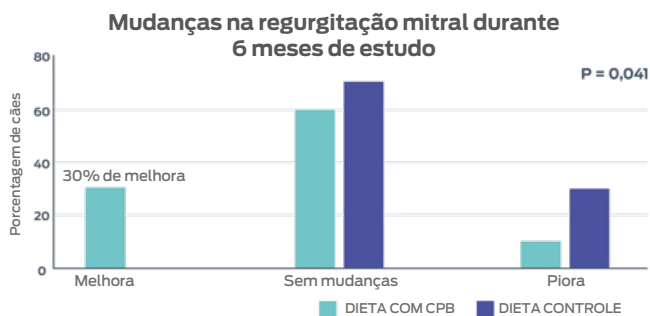


Figura 15:

Este gráfico mostra mudanças na gravidade da regurgitação mitral em cães do grupo controle (CON) vs. cães alimentados com CPB durante o estudo de intervenção nutricional de 6 meses.

Estes resultados foram significativos: $P = 0,041$

ESTUDO METABOLÔMICO: CONECTA BENEFÍCIOS CLÍNICOS DOS NUTRIENTES DA FÓRMULA DE PROTEÇÃO CARDÍACA (CPB) DEMONSTRANDO MUDANÇAS À NÍVEL CELULAR.

Em pesquisa de acompanhamento, os cientistas da Purina analisaram metabólitos séricos de cães do estudo nutricional.¹⁰¹ Entre os mais de 100 metabólitos diferenciais, os resultados demonstraram que os benefícios clínicos evidenciados durante o estudo também estiveram associados a alterações positivas à nível metabólico:

- Melhor uso de ácidos graxos e bioenergéticas
- Redução dos marcadores de inflamação
- Redução do estresse oxidativo

Mudanças significativas de metabólitos no grupo CPB	Impacto na saúde cardíaca
↑ Aumento de 2,7 vezes no alfa-aminobutirato	Modula o equilíbrio da glutatona; a glutatona protege contra o estresse oxidativo, especialmente no coração.
↑ Aumento de 2 vezes na arginina e citrulina	Estes aminoácidos são precursores da biossíntese de óxido nítrico. Óxido nítrico atua principalmente contra o estresse oxidativo e ajuda a otimizar a função da bomba cardíaca.
↑ Aumento de 3 vezes no caprato	Trata-se de um ácido graxo de cadeia média (AGCM) de 10 carbonos. AGCMs de MCTs são fontes de energia que entram diretamente nas mitocôndrias. Eles não precisam de transportadores especiais ou caminhos que usem carnitina.
↑ Aumento de 2,5 vezes na desoxicarnitina	Um aminoácido que é o precursor imediato da biossíntese de carnitina. A principal função da carnitina é transportar ácidos graxos de cadeia longa para as mitocôndrias para produção de energia.
↑ Ceramidas e esfingomielinas com ácidos graxos de cadeia muito longa (AGCMLs)	Pesquisas em humanos mostraram diminuição do risco de insuficiência cardíaca quando ceramidas e esfingomielinas foram aumentadas com AGCMLs.
↓ Margarato e metilpalmitato	Estes ácidos graxos se correlacionam com alterações no diâmetro atrial esquerdo — uma medida-chave da progressão da DMVM. Cães com margarato e metilpalmitato reduzidos apresentaram menor expansão do diâmetro atrial esquerdo, portanto, menor progressão da DMVM.
↓ Maior diminuição nas proporções de ácidos graxos (AG) ômega-6: Ômega-3	A inflamação desempenha um papel importante nas doenças cardiovasculares. Os AG Ômega-3, como o EPA, têm efeitos anti-inflamatórios/anti-agregatórios chave, enquanto os AG ômega-6, como o ácido araquidônico, são geralmente pró-inflamatórios.
↓ Acilcarnitina: oleoilcarnitina, adipoilcarnitina e margaroilcarnitina	Sugere uma melhora na utilização da gordura cardíaca.

Esta sequência de estudos demonstrou que a intervenção nutricional com uma combinação de nutrientes específicos, formulados para abordar as principais alterações metabólicas identificadas em cães com DMVM, foi capaz de melhorar os principais parâmetros cardíacos e retardar a progressão da doença cardíaca subclínica. É importante ressaltar que os efeitos e a eficácia documentada foram alcançados através da combinação desses nutrientes.

A nutrição equilibrada sempre teve um papel fundamental na manutenção da saúde cardíaca. Agora, uma nova abordagem nutricional oferece benefícios clínicos para cães com DMVM em estágios iniciais. Estudos demonstraram que os efeitos sinérgicos de uma combinação única de nutrientes, em uma fórmula para a proteção cardíaca, podem ajudar a melhorar a função do coração e a reduzir a velocidade de progressão da doença mixomatosa da valva mitral nos cães em estágios iniciais.

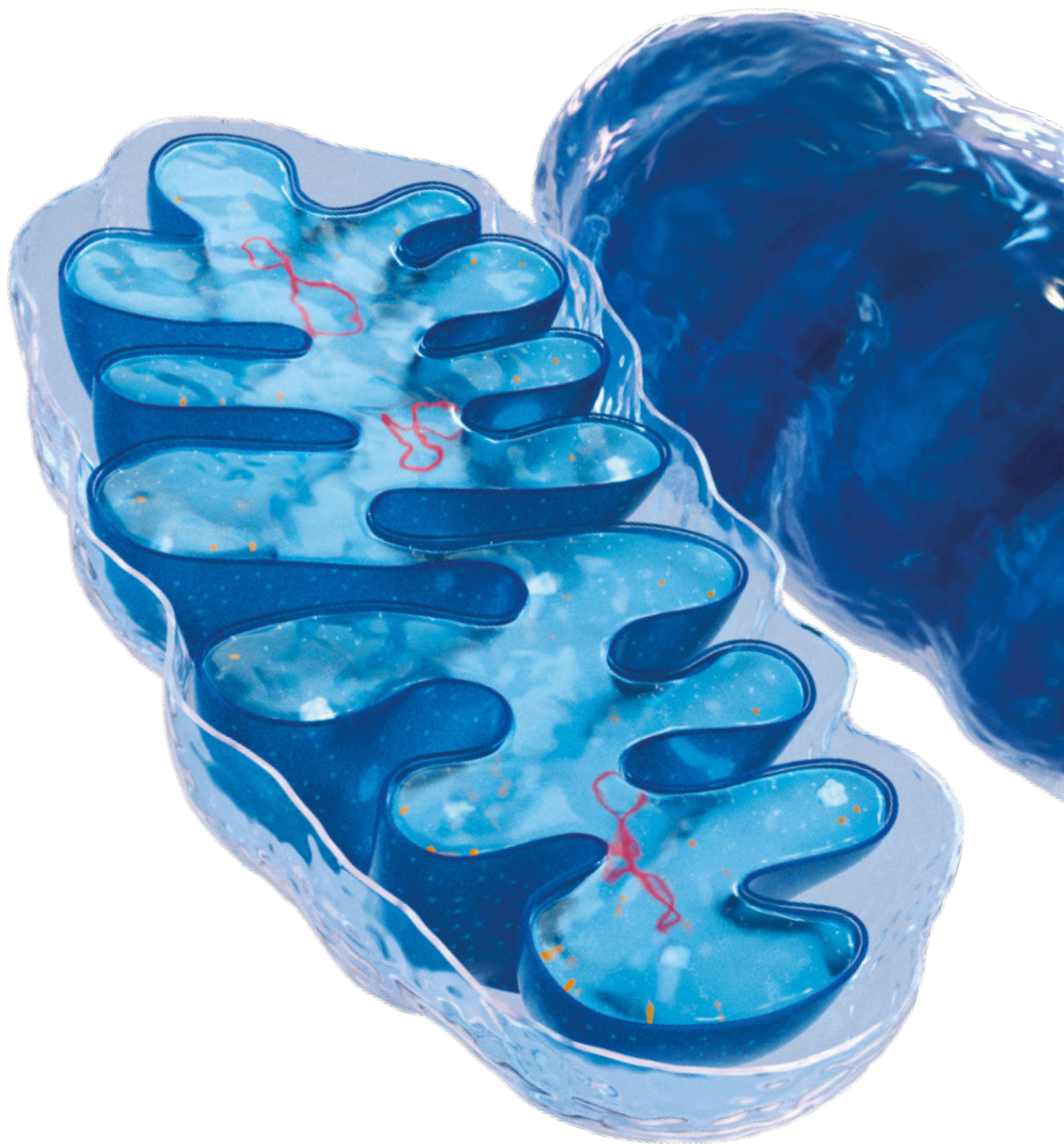
REFERÊNCIAS

1. Keene, B. W., Atkins, C. E., Bonagura, J. D., Fox, P. R., Häggström, J., Fuentes, V. L., Oyama, M. A., Rush, J. E., Stepien, R., & Uechi, M. (2019). ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), 1127-1140.
2. Borgarelli, M., & Buchanan, J. W. (2012). Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 93-101.
3. Boswood, A., Gordon, S. G., Häggström, J., Wess, G., Stepien, R. L., Oyama, M. A., ... Watson, P. (2018). Longitudinal analysis of quality of life, clinical, radiographic, echocardiographic, and laboratory variables in dogs with early stage myxomatous mitral valve disease receiving pimobendan or placebo: the EPIC Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(1), 72-85.
4. Reynolds, C. A., Brown, D. C., Rush, J. E., Fox, P. R., Nguyenba, T. P., Lehmkuhl, L. B., Gordon, S. G., Kellihan, H. B., Stepien, R. L., Lefbom, B. K., Meier, C. K., & Oyama, M. A. (2012). Prediction of first onset of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease: the PREDICT cohort study. *Journal of Veterinary Cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 14(1), 193-202.
5. Haskins, S., Pascoe, P. J., Ilkiw, J. E., Fudge, J., Hopper, K., & Aldrich, J. (2005). Reference cardiopulmonary values in normal dogs. *Comparative Medicine*, 55(2), 156-161.
6. Lopaschuk, G. (2017). Metabolic Modulators in Heart Disease: Past, Present, and Future. *Canadian Journal of Cardiology*, 33, 838-849.
7. Fernández-Vizcarra, E., Enríquez, J. A., Pérez-Martos, A., Montoya, J., & Fernández-Silva, P. (2011). Tissue-specific differences in mitochondrial activity and biogenesis. *Mitochondrion*, 11(1), 207-213.
8. Veltri, K. L., Espiritu, M., & Singh, G. (1990). Distinct genomic copy number in mitochondria of different mammalian organs. *Journal of Cell Physiology*, 143(1), 160-164.
9. Doenst, T., Nguyen, T. D., & Abel, E. D. (2013). Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circulation Research*, 113(6), 709-724.
10. Neubauer, S. (2007). The failing heart—an engine out of fuel. *The New England Journal of Medicine*, 356(11), 1140-1151.
11. Taegtmeier, H. (2004). Cardiac metabolism as a target for the treatment of heart failure. *Circulation*, 110(8), 894-896.
12. Stanley, W. C., Recchia, F. A., & Lopaschuk, G. D. (2005). Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiological Reviews*, 85, 1093-1129.
13. Kiyuna, L. A., Albuquerque, R., Chen, C. H., Mochly-Rosen, D., & Ferreira, J. (2018). Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart failure: Challenges and opportunities. *Free Radical Biology & Medicine*, 129, 155-168.
14. Martín-Fernández, B., & Gredilla, R. (2016). Mitochondria and oxidative stress in heart aging. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, 38(4), 225-238.
15. Pashkow, F. J. (2011). Oxidative Stress and Inflammation in Heart Disease: Do Antioxidants Have a Role in Treatment and/or Prevention? *International Journal of Inflammation*, 2011, 514623.
16. Janus, I., Kandefer-Gola, M., Ciaputa, R., Noszczyk-Nowak, A., Paslawska, U., Tursi, M., & Nowak, M. (2017). Cardiomyocyte marker expression in dogs with left atrial enlargement due to dilated cardiomyopathy or myxomatous mitral valve disease. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 55(2), 52-61.
17. Jiang, L., Wang, J., Li, R., Fang, Z. M., Zhu, X. H., Yi, X., Lan, H., Wei, X., & Jiang, D. S. (2019). Disturbed energy and amino acid metabolism with their diagnostic potential in mitral valve disease revealed by untargeted plasma metabolic profiling. *Metabolomics*, 15(4), 57.
18. Li, Q., Freeman, L. M., Rush, J. E., Huggins, G. S., Kennedy, A. D., Labuda, J. A., Laflamme, D. P., & Hannah, S. S. (2015). Veterinary Medicine and Multi-Omics Research for Future Nutrition Targets: Metabolomics and Transcriptomics of the Common Degenerative Mitral Valve Disease in Dogs. *OMICS*, 19(8), 461-470.
19. Lanfear, D. E., Gibbs, J. J., Li, J., She, R., Petucci, C., Culver, J. A., ... Gardell, S. J. (2017). Targeted Metabolomic Profiling of Plasma and Survival in Heart Failure Patients. *Journal of the American College of Cardiology, Heart failure*, 5(11), 823-832.
20. Oyama, M. A., & Chittur, S. V. (2006). Genomic expression patterns of mitral valve tissues from dogs with degenerative mitral valve disease. *American Journal of Veterinary Research*, 67(8), 1307-1318.
21. Buchanan, J. W. (1977). Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Advances in Veterinary Science*, 21, 57-106.
22. Detweiler, D. K., & Patterson, D. F. (1965). The prevalence and types of cardiovascular disease in dogs. *Annals of the New York Academies of Science*, 127, 481-516.
23. Häggström, J., Kwart, C., & Pedersen, H. D. (2005). Acquired valvular disease. In: Ettinger, S. J., Feldman, E. C., eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 6th ed. St Louis: Elsevier: 1022-1039.
24. Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon, S., Häggström, J., ... Stepien R. (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 1142-1150.
25. Häggström, J., Hansson, K., Kwart, C., & Swenson, L. (1992). Chronic valvular disease in the cavalier King Charles spaniel in Sweden. *Veterinary Record*, 131(24), 549-553.
26. Parker, H. G., & Kilroy-Glynn, P. (2012). Myxomatous mitral valve disease in dogs: does size matter? *Journal of Veterinary Cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 14(1), 19-29.
27. Fox, P. R. (2012). Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *Journal of veterinary cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 14(1), 103-126.
28. Oyama, M. A., Elliott, C., Loughran, K. A., Kossar, A. P., Castillero, E., Levy, R. J., & Ferrari, G. (2020). Comparative pathology of human and canine myxomatous mitral valve degeneration: 5HT and TGF-β mechanisms. *Cardiovascular Pathology*, 46, 107196.
29. Ayme-Dietrich, E., Lawson, R., Da-Silva, S., Mazzucotelli, J. P., & Monassier, L. (2019). Serotonin contribution to cardiac valve degeneration: new insights for novel therapies? *Pharmacological Research*, 140, 33-42.
30. Driesbaugh, K. H., Branchetti, E., Grau, J. B., Keeney, S. J., Glass, K., Oyama, M. A., Rioux, N., Ayoub, S., ... Ferrari, G. (2018). Serotonin receptor 2B signaling with interstitial cell activation and leaflet remodeling in degenerative mitral regurgitation. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 115, 94-103.
31. Côté, E., Edwards, N. J., Ettinger, S. J., Fuentes, V. L., MacDonald, K. A., Scansen, B. A., Sisson, D. D., & Abbott, J. A. (2015). Management of incidentally detected heart murmurs in dogs and cats. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17(4), 245-261.

32. Stepien, R. L., Rak, M. B., & Blume, L. M. (2020). Use of radiographic measurements to diagnose stage B2 early stage myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 256(10), 1129-1136.
33. Beaumier, A., Rush, J. E., Yang, V. K., & Freeman, L. M. (2018). Clinical findings and survival time in dogs with advanced heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(3), 944-950.
34. Borgarelli, M., Savarino, P., Crosara, S., Santilli, R. A., Chiavegato, D., Poggi, M., ... Tarducci, A. (2008). Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 120-128.
35. BENCH study group. The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo controlled, long-term clinical trial. (1999). *Journal of Veterinary Cardiology*, 1, 7-18.
36. Ettinger, S. J., Benitz, A. M., Ericsson, G. F., Cifelli, S., Jernigan, A. D., Longhofer, S. L., Trimboli, W., & Hanson, P. D. (1998). 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 the American Veterinary Medical Association*, 213(11), 1573-1577.
37. Häggström, J., Boswood, A., O'Grady, M., Jöns, O., Smith, S., Swift, S., ... DiFruscia, R. (2008). Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(5), 1124-1135.
38. Lewis, T. W., Wiles, B. M., Llewellyn-Zaidi, A. M., Evans, K. M. & O'Neill, D. G. (2018). Longevity and mortality in Kennel Club registered dog breeds in the UK in 2014. *Canine Genetics and Epidemiology*, 5, 10.
39. Gordon, S. G., Saunders, A. B., & Wesselowski, S. R. (2017). Asymptomatic Canine Degenerative Valve Disease: Current and Future Therapies. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 47(5), 955-975.
40. Miller, W. L., Borgeson, D. D., Grantham, J. A., Luchner, A., Redfield, M. M., & Burnett, J. C., Jr (2015). Dietary sodium modulation of aldosterone activation and renal function during the progression of experimental heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 17(2), 144-150.
41. DiNicolantonio, J. J., Chatterjee, S., & O'Keefe, J. H. (2016). Dietary Salt Restriction in Heart Failure: Where Is the Evidence? *Progress in Cardiovascular Diseases*, 58(4), 401-406.
42. Kong, Y. W., Baqar, S., Jerums, G., & Ekinci, E. I. (2016). Sodium and Its Role in Cardiovascular Disease - The Debate Continues. *Frontiers in Endocrinology*, 7, 164.
43. Pedersen, H. D. (1996). Effects of mild mitral valve insufficiency, sodium intake, and place of blood sampling on the renin-angiotensin system in dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 37(1), 109-118.
44. Rush, J. E., Freeman, L. M., Brown, D. J., Brewer, B. P., Ross, J. N., Jr, & Markwell, P. J. (2000). Clinical, echocardiographic, and neurohormonal effects of a sodium-restricted diet in dogs with heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(5), 513-520.
45. Freeman, L. M. (2009). The pathophysiology of cardiac cachexia. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 3, 276-281.
46. Freeman, L. M. (2012). Cachexia and sarcopenia: emerging syndromes of importance in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(1), 3-17.
47. Ineson, D. L., Freeman, L. M., & Rush, J. E. (2019). Clinical and laboratory findings and survival time associated with cardiac cachexia in dogs with congestive heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(5), 1902-1908.
48. Dupont, J., Dedeysne, L., Dalle, S., Koppo, K., & Gielen, E. (2019). The role of omega-3 in the prevention and treatment of sarcopenia. *Aging Clinical and Experimental Research*, 31(6), 825-836.
49. Freeman, L. M., Rush, J. E., Kehayias, J. J., Ross, J. N. Jr, Meydani, S. N., Brown, D. J., ... Roubenoff, R. (1998). Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12(6), 440-448.
50. Gorjao, R., Dos Santos, C., Serdan, T., Diniz, V., Alba-Loureiro, T. C., Cury-Boaventura, M. F., Hatanaka, E., Levada-Pires, A. C., Sato, F. T., Pithon-Curi, T. C., Fernandes, L. C., Curi, R., & Hirabara, S. M. (2019). New insights on the regulation of cancer cachexia by N-3 polyunsaturated fatty acids. *Pharmacology & Therapeutics*, 196, 117-134.
51. Robinson, S. M., Reginster, J. Y., Rizzoli, R., Shaw, S. C., Kanis, J. A., Bautmans, I., ... Cooper, C., & ESCEO working group (2018). Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia? *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 37(4), 1121-1132.
52. Moonarmart, W., Boswood, A., Luis Fuentes, V., Brodbelt, D., Souttar, K., & Elliott, J. (2010). N-terminal pro B-type natriuretic peptide and left ventricular diameter independently predict mortality in dogs with mitral valve disease. *The Journal of Small Animal Practice*, 51(2), 84-96.
53. Mattin, M. J., Brodbelt, D. C., Church, D. B., & Boswood, A. (2019). Factors associated with disease progression in dogs with presumed early stage degenerative mitral valve disease attending primary care veterinary practices in the United Kingdom. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 445-454.
54. Boswood, A., Dukes-McEwan, J., Loureiro, J., James, R. A., Martin, M., Stafford-Johnson, M., Smith, P., Little, C., & Attree, S. (2008). The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac disease. *The Journal of Small Animal Practice*, 49(1), 26-32.
55. Fine, D. M., DeClue, A. E., & Reiner, C. R. (2008). Evaluation of circulating amino terminal-pro-B-type natriuretic peptide concentration in dogs with respiratory distress attributable to congestive heart failure or primary pulmonary disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(11), 1674-1679.
56. Oyama, M. A., Fox, P. R., Rush, J. E., Rozanski, E. A., & Lesser, M. (2008). Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(10), 1496-1503.
57. Tarnow, I., Olsen, L. H., Kvarn, C., Hoglund, K., Moesgaard, S. G., Kamstrup, T. S., Pedersen, H. D., & Häggström, J. (2009). Predictive value of natriuretic peptides in dogs with mitral valve disease. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 180(2), 195-201.
58. Chetboul, V., & Tissier, R. (2012). Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 127-148.

59. Serres, F., Pouchelon, J. L., Poujol, L., Lefebvre, H. P., Trumel, C., Daste, T., ... Chetboul, V. (2009). 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*, *11*(2), 103-21.
60. Chan, I. P., Wu, S. Y., Chang, C. C., & Chen, W. Y. (2019). Serial measurements of cardiac troponin I in heart failure secondary to canine mitral valve disease. *The Veterinary Record*, *185*(11), 343.
61. Hezzell, M. J., Falk, T., Olsen, L. H., Boswood, A., & Elliott, J. (2014). Associations between N-terminal procollagen type III, fibrosis and echocardiographic indices in dogs that died due to myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, *16*(4), 257-264.
62. Hori, Y., Iguchi, M., Hirakawa, A., Kamiya, Z., Yamano, S., Ibaragi, T., ... Yuki, M. (2020). Evaluation of atrial natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations for assessment of disease severity in dogs with naturally occurring mitral valve disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *256*(3), 340-348.
63. Ljungvall, I., & Häggström, J. (2016). Adult-onset valvular heart disease. In: Ettinger, S. J., & Feldman, E. C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Disease of the Dog and Cat*. Philadelphia: WB Saunders, pp: 1249-1265.
64. Polizopoulou, Z. S., Koutinas, C. K., Dasopoulou, A., Patsikas, M., York, M., Roman, I., ... O'Brien, P. J. (2014). Serial analysis of serum cardiac troponin I changes and correlation with clinical findings in 46 dogs with mitral valve disease. *Veterinary Clinical Pathology*, *43*(2), 218-225.
65. Toaldo, B., Romito, G., Guglielmini, C., Diana, A., Pelle, N. G., Contiero, B., & Cipone, M. (2018). Prognostic value of echocardiographic indices of left atrial morphology and function in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *32*(3), 914-921.
66. Borgarelli, M., & Haggstrom, J. (2010). Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: Natural history, clinical presentation and therapy. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, *40*, 651-663.
67. Häggström, J., Hoglund, K., & Borgarelli, M. (2009). An update on treatment and prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. *Journal of Small Animal Practice*, *50*(Suppl 1), 25-33.
68. Oyama, M. A., Rush, J. E., O'Sullivan, M. L., Williams, R. M., Rozanski, E. A., Petrie, J. P., Sleeper, M. M., & Brown, D. C. (2008). Perceptions and priorities of owners of dogs with heart disease regarding quality versus quantity of life for their pets. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *233*(1), 104-108.
69. van der Vusse, G. J., van Bilsen, M., & Glatz, J. F. (2000). Cardiac fatty acid uptake and transport in health and disease. *Cardiovascular Research*, *45*(2), 279-93.
70. Labarthe, F., Khairallah, M., Bouchard, B., Stanley, W.C., & Des Rosiers, C. (2005). Fatty acid oxidation and its impact on response of spontaneously hypertensive rat hearts to an adrenergic stress: benefits of a medium-chain fatty acid. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *288*(3), H1425-36.
71. Labarthe, F., Gélinas, R., & Des Rosiers, C. (2008). Medium-chain fatty acids as metabolic therapy in cardiac disease. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, *22*(2), 97-106.
72. Montgomery, M. K., Osborne, B., Brown, S. H., Small, L., Mitchell, T. W., Cooney, G. J., & Turner, N. (2013). Contrasting metabolic effects of medium-versus long-chain fatty acids in skeletal muscle. *Journal of Lipid Research*, *54*(12), 3322-3333.
73. Bach, A. C., & Babayan, V. K. (1982). Medium-chain triglycerides: an update. *American Journal of Clinical Nutrition*, *36*(5), 950-962.
74. Saifudeen, I., Subhadra, L., Konnottil, R., & Nair, R. R. (2017). Metabolic Modulation by Medium-Chain Triglycerides Reduces Oxidative Stress and Ameliorates CD36-Mediated Cardiac Remodeling in Spontaneously Hypertensive Rat in the Initial and Established Stages of Hypertrophy. *Journal of Cardiac Failure*, *23*(3), 240-251.
75. Bauer, J. E. (2006). Metabolic basis for the essential nature of fatty acids and the unique dietary fatty acid requirements of cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *229*(11), 1729-1732.
76. Billman, G. E., Hallaq, H., & Leaf, A. (1994). Prevention of ischemia-induced ventricular fibrillation by omega 3 fatty acids. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *91*(10), 4427-4430.
77. Billman, G. E., Kang, J. X., & Leaf, A. (1999). Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation*, *99*(18), 2452-2457.
78. Freeman, L. M. (2010). Beneficial effects of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. *Journal of Small Animal Practice*, *51*(9), 462-470.
79. London, B., Albert, C., Anderson, M. E., Giles, W. R., Van Wagoner, D. R., Balk, E., ..., Lathrop, D. A. (2007). Omega-3 fatty acids and cardiac arrhythmias: prior studies and recommendations for future research: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Office Of Dietary Supplements Omega-3 Fatty Acids and their Role in Cardiac Arrhythmogenesis Workshop. *Circulation*, *116*(10), e320-e335.
80. Smith, C. E., Freeman, L. M., Rush, J. E., Cunningham, S. M., & Biourge, V. (2007). Omega-3 fatty acids in Boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *21*(2), 265-273.
81. Sanderson S. L. (2006). Taurine and carnitine in canine cardiomyopathy. *The Veterinary Clinics of North America; Small Animal Practice*, *36*(6), 1325-viii.
82. Schaffer, S., Solodushko, V., & Azuma, J. (2000). Taurine-deficient cardiomyopathy: role of phospholipids, calcium and osmotic stress. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *483*, 57-69.
83. Schaffer, S. W., Jong, C. J., Ramila, K. C., & Azuma, J. (2010). Physiological roles of taurine in heart and muscle. *Journal of Biomedical Science*, *17* Suppl 1(Suppl 1), S2.
84. Eley, D. W., Lake, N., & ter Keurs, H. E. D. J. (1994). Taurine depletion and excitation contraction coupling in rat myocardium. *Circulation Research*, *74*(6), 11210-11219.
85. Lake, N. (1993). Loss of cardiac myofibrils: mechanism of contractile deficits induced by taurine deficiency. *American Journal of Physiology*, *264*, H1323-H1326.
86. Kim, H. K., & Han, S. N. (2019). Vitamin E: Regulatory role on gene and protein expression and metabolomics profiles. *IUBMB life*, *71*(4), 442-455.

87. Wang, Z., Liu, Y., Liu, G., Lu, H., & Mao, C. (2018). L-Carnitine and heart disease. *Life Sciences*, 184, 88-97.
88. Han, S. N., Adolffson, O., Lee, C. K., Prolla, T. A., Ordovas, J. & Meydani, S. N. (2004). Vitamin E and Gene Expression in Immune Cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1031, 96-101.
89. Saboori, S., Koohdani, F., Nematipour, E., Yousefi Rad, E., Saboor-Yaraghi, A. A., Javanbakhht, M. H., Eshraghian, M. R., Ramezani, A., & Djalali, M. (2016). Beneficial effects of omega-3 and vitamin E coadministration on gene expression of SIRT1 and PGC1 α and serum antioxidant enzymes in patients with coronary artery disease. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*, 26(6), 489-494.
90. Birringer, M., & Lorkowski, S. (2019). Vitamin E: regulatory role of metabolites. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology, Life*, 71(4), 479-486.
91. Pryor, W. A. (2000). Vitamin E and heart disease: basic science to clinical intervention trials. *Free Radical Biology & Medicine*, 28(1), 141-164.
92. Sagols, E., & Priymenko, N. (2011). Oxidative stress in dog with heart failure: the role of dietary fatty acids and antioxidants. *Veterinary Medicine International*, 180206.
93. Sozen, E., Demirel, T., & Ozer, N. K. (2019). Vitamin E: regulatory role in the cardiovascular system. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life*, 71(4), 507-515.
94. Michałek, M., Tabiś, A., Cepiel, A., & Noszczyk-Nowak, A. (2020). Antioxidative enzyme activity and total antioxidant capacity in serum of dogs with degenerative mitral valve disease. *Canadian Journal of Veterinary Research = Revue canadienne de recherche veterinaire*, 84(1), 67-73.
95. Del Gobbo, L. C., Imamura, F., Wu, J. H., de Oliveira Otto, M. C., Chiuve, S. E., & Mozaffarian, D. (2013). Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, 98(1), 160-173.
96. Freeman, L. M., Rush, J. E., & Markwell, P. J. (2006). Effects of dietary modification in dogs with early chronic valvular disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 1116-1126.
97. Qu, X., Jin, F., Hao, Y., Li, H., Tang, T., Wang, H., Yan, W., & Dai, K. (2013). Magnesium and the risk of cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*, 8(3), e57720.
98. Tardy, A. L., Pouteau, E., Marquez, D., Yilmaz, C., & Scholey, A. (2020). Vitamins and Minerals for Energy, Fatigue and Cognition: A Narrative Review of the Biochemical and Clinical Evidence. *Nutrients*, 12(1), E228.
99. Li, Q., Heaney, A., Langenfeld-McCoy, N., Boler, B. V., & Laflamme, D. P. (2019). Dietary intervention reduces left atrial enlargement in dogs with early early stage myxomatous mitral valve disease: a blinded randomized controlled study in 36 dogs. *BMC Veterinary Research*, 15(1), 425.
100. Dickson, D., Caivano, D., Matos, J. N., Summerfield, N., & Rishniw, M. (2017). Two dimensional echocardiographic estimates of left atrial function in healthy dogs and dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 19, 469-479.
101. Li, Q., Laflamme, D. P., & Bauer, J. E. (2020). Serum untargeted metabolomic changes in response to dietary intervention on dogs with early stage myxomatous mitral valve disease. *PLoS One*, 15(6), e0234404.



Secção transversal da mitocôndria



Advancing Science for Pet Health

Saiba mais em
www.purinainstitute.com