

TRANSFORMAR A SAÚDE CARDÍACA:

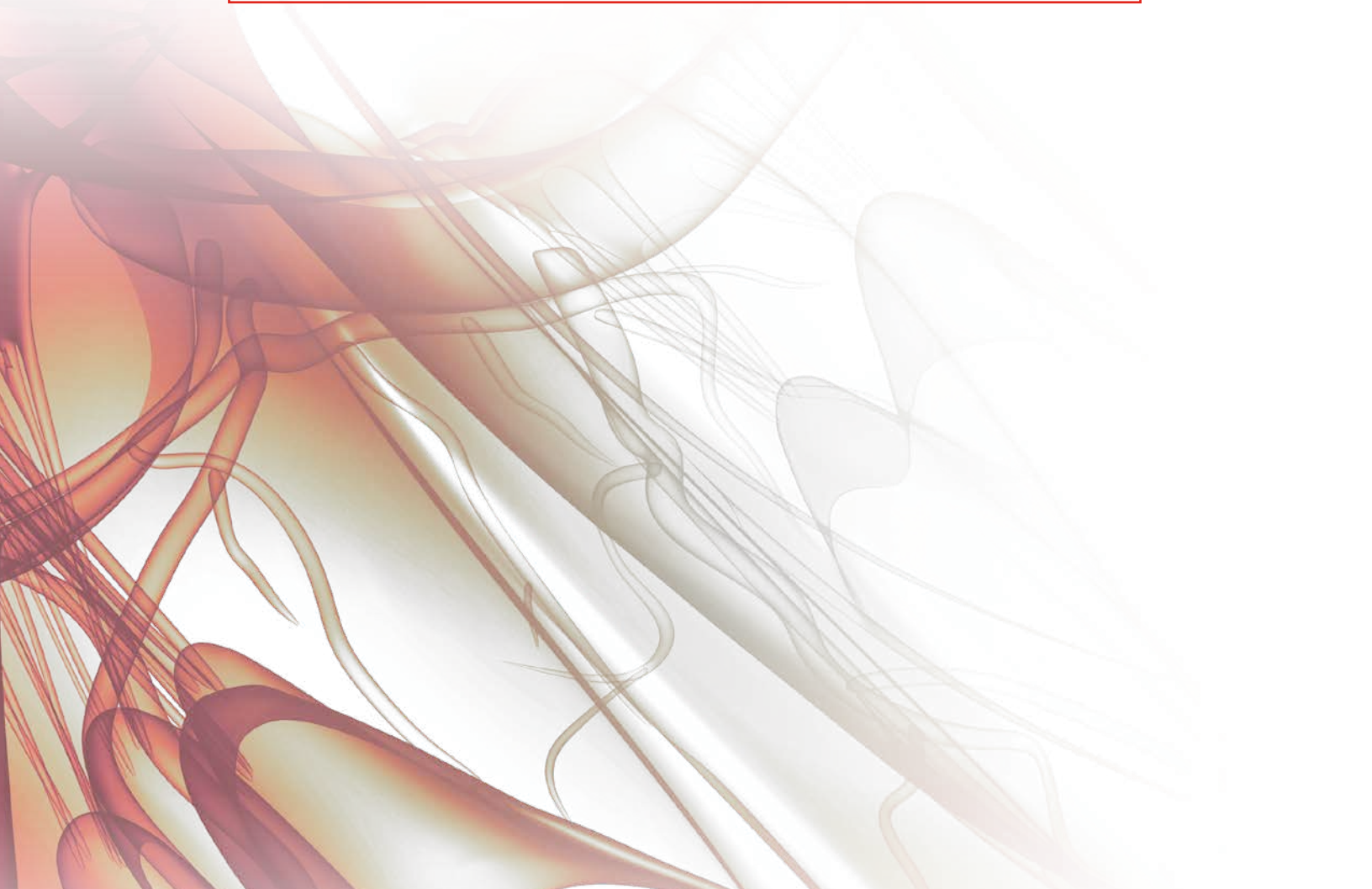
Uma Intervenção Alimentar Inovadora para
Cães com Doença Mixomatosa da Válvula
Mitral em Fase Inicial



A doença cardíaca é uma das doenças mais comuns em cães, afetando um em cada 10 pacientes caninos observados na prática de cuidados primários.¹ A causa mais comum de doença cardíaca canina adquirida é a doença mixomatosa da válvula mitral (DMVM).

Nesta condição cardíaca, a válvula mitral sofre uma degeneração progressiva que resulta num aumento do átrio e do ventrículo esquerdos, num coração menos eficiente e no risco de insuficiência cardíaca congestiva.

Embora a maioria dos cães com DMVM não tenham, e possam nunca vir a ter, insuficiência cardíaca, cerca de 30% desenvolvem uma doença cardíaca avançada.²⁻⁴ A progressão para insuficiência cardíaca implica um prognóstico muito pior e piora a qualidade de vida do cão. Uma intervenção que pudesse efetivamente abrandar a progressão da DMVM quando os cães estão numa fase inicial de doença cardíaca ajudaria estes cães a viverem vidas melhores e mais longas.



ÍNDICE

2	Corações saudáveis precisam de um aporte contínuo de energia
2	O coração insuficiente: uma crise energética
3	Perspetivas de estudos com tecnologias ómicas
4	Doença mixomatosa da válvula mitral (DMVM)
4	Compreender a DMVM
6	Progressão da DMVM
8	Estudos nutricionais inovadores para cães com DMVM em fase inicial
8	Identificação de nutrientes específicos com benefícios de proteção cardíaca
9	Estudo alimentar mostra que a alimentação com uma Combinação Protetora Cardíaca (CPC) abranda a progressão em cães com DMVM em fase inicial
11	Metabolómica: associa os benefícios clínicos dos nutrientes da CPC a alterações ao nível celular

CORAÇÕES SAUDÁVEIS PRECISAM DE UM APORTE ENERGÉTICO CONTÍNUO

O coração de um cão pode bater até um bilhão de vezes durante a sua vida.⁵ Manter o coração a bombear sob condições de constante mudança, ou seja, em repouso, a correr, estando doente ou com saúde, requer um aporte contínuo de energia, na forma de adenosina trifosfato (ATP).

O coração não consegue armazenar energia para uso futuro. Se a produção de ATP fosse subitamente interrompida, o coração apenas conseguiria contrair-se o equivalente a cerca de mais 12 batimentos.⁶

Para satisfazer estas necessidades de energia elevada, todos os cardiomiócitos contêm milhares de mitocôndrias, as fábricas celulares de produção de energia.^{7,8}

O coração de um mamífero adulto saudável normalmente obtém até 90% de ATP a partir da oxidação de ácidos gordos de cadeia longa.^{6,9}

Contudo, as mitocôndrias têm a flexibilidade metabólica de utilizar diferentes substratos energéticos para satisfazer os requisitos de ATP, dependendo da carga de trabalho cardíaco, da disponibilidade das fontes de energia ou do estado nutricional do animal.

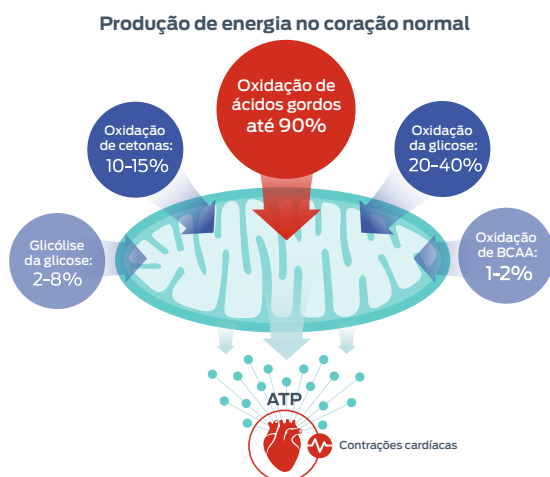


Figura 1:

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

O coração em falência: uma crise energética

A doença cardíaca corresponde a uma patologia do coração, independentemente de se afeta o músculo, as válvulas ou o metabolismo do coração. Por outro lado, a insuficiência cardíaca corresponde a sinais clínicos, como a acumulação de líquido nos pulmões ou abdômen, que ocorrem quando o coração não é capaz de compensar as alterações associadas à doença cardíaca.

A doença cardíaca nem sempre conduz a insuficiência cardíaca. O prognóstico depende da doença, da sua taxa de progressão e da saúde geral do cão.¹ Por exemplo, num estudo retrospectivo com mais de 500 cães, 70% dos cães com doença da válvula mitral não progrediram para insuficiência cardíaca. Por outro lado, cerca de 30% progrediram para uma fase pior de doença cardíaca ao longo de vários anos: 18% dos cães com DMVM desenvolveram insuficiência cardíaca sintomática no espaço de um ano e cerca de 11% dos cães assintomáticos morreram de insuficiência cardíaca no espaço de 5 anos.²

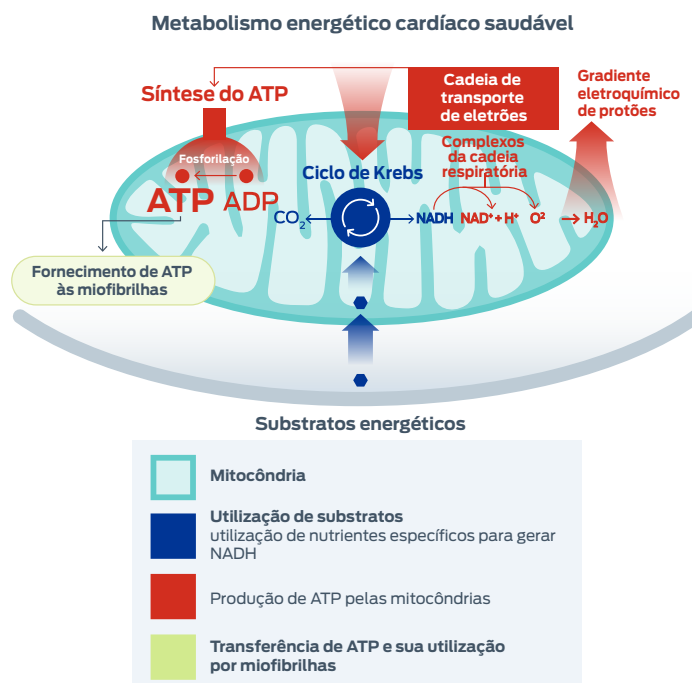


Figura 2:

As mitocôndrias convertem a energia química armazenada em ácidos gordos, glicose e outros substratos em ATP que alimenta as contrações do coração. Se não for produzida uma quantidade adequada de energia, ocorre insuficiência mecânica do coração. [Adaptado de Neubauer 2007]

Nos corações insuficientes, o comprometimento do metabolismo energético é um fator crítico.^{6,10,11} Uma breve análise de como o coração satisfaz as suas necessidades energéticas revela como a nutrição pode ter um papel fulcral no controlo da doença cardíaca.

Em geral, o metabolismo energético cardíaco tem três componentes¹⁰:

- o uso de substratos específicos para gerar energia
- a produção de ATP por fosforilação oxidativa mitocondrial
- a transferência de ATP dentro das células do músculo cardíaco (miofibrilas)

Estudos em animais e pessoas mostram que podem ocorrer alterações em qualquer, ou todos, dos três componentes do metabolismo energético cardíaco: utilização de substrato, fosforilação oxidativa ou metabolismo de ATP.¹²

Se condições de saúde adversas causarem uma disfunção das mitocôndrias, a produção de ATP torna-se menos eficiente. Tendo menos energia para alimentar a contração muscular, o coração torna-se menos eficaz.



As mitocôndrias disfuncionais também produzem mais espécies reativas de oxigênio (ROS), o que aumenta o stress oxidativo e causa danos celulares. Isto pode levar a um ciclo de produção energética progressivamente ineficaz.^{9,10,12-15}

Perspetivas de estudos com tecnologias ómicas

Estudos em pessoas e em animais têm demonstrado que a expressão de genes e os perfis de metabolitos associados ao metabolismo energético diferem significativamente entre corações saudáveis e corações doentes.¹⁶⁻²⁰

Cientistas da Purina utilizaram tecnologias transcriptômicas e metabolômica para compreender melhor as alterações ao nível molecular que ocorrem em cães com DMVM em fase inicial.¹⁸

De entre as principais alterações identificadas neste estudo de multiômica, os cientistas descobriram que:

- 54 metabolitos do soro diferiam significativamente entre cães saudáveis e com DMVM
- Mais de 1000 genes transcritos na válvula mitral e no tecido ventricular esquerdo eram expressos de forma diferente

Estas mudanças representaram alterações em vias associadas a:

- metabolismo energético e bioenergética
- stress oxidativo
- mediadores inflamatórios
- homeostase da matriz extracelular

Além disso, a expressão de genes e os níveis de metabolitos do metabolismo da glicose e da glicólise anaeróbica estavam aumentados, o que indica que os corações dos cães com DMVM estavam a usar vias de produção de ATP menos eficientes que normalmente não são usadas por um coração saudável.

Sendo semelhantes a achados de estudos sobre a insuficiência cardíaca em humanos,^{6,9,10} estas alterações sugerem que o metabolismo cardíaco em cães com DMVM se afasta do uso de ácidos gordos de cadeia longa como principal substrato para obter energia. O processo de produção de energia torna-se menos eficiente no geral.

Quando o coração saudável passa a coração insuficiente, as mitocôndrias mudam a utilização de substratos de energia

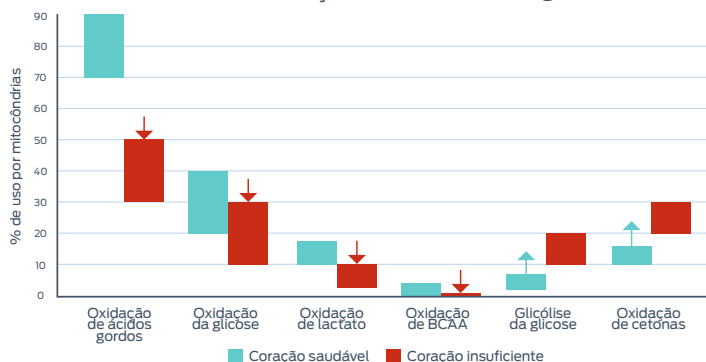


Figura 3:

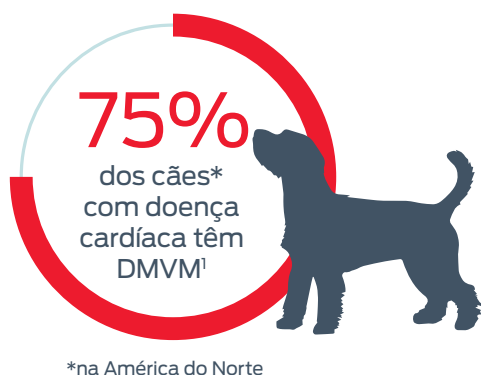
Este gráfico mostra a mudança nas fontes de energia utilizadas pelas mitocôndrias no coração insuficiente.

Esta bioenergética alterada permite perspetivar a possibilidade de intervenções nutricionais. A investigação sugere que nutrientes que ofereçam fontes alternativas de energia e que abordem outras alterações metabólicas detetadas na DMVM possam transformar o controlo da saúde cardíaca.

DOENÇA MIXOMATOSA DA VÁLVULA MITRAL (DMVM)

Compreender a DMVM

A doença mixomatosa da válvula mitral é a doença cardíaca canina mais comum, representando cerca de 75% das doenças cardíacas adquiridas em cães.^{1,21-23} A maior incidência ocorre em cães idosos de raças pequenas em média com menos de 20 quilogramas de peso.^{1,24}



As raças de cães pequenos como caniches miniatura, dachshunds, yorkshire-terriers e whippets, têm predisposição para DMVM e quase 100% dos cavalier-king-charles-spaniels desenvolvem esta condição cardíaca.^{25,26} Umhas poucas raças de cães grandes, como os pastores-alemães e os doberman-pinschers, poderão também sofrer doença desta válvula.²

A válvula mitral mantém o fluxo sanguíneo num só sentido, do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo.

Com a degeneração mixomatosa, formam-se nódulos ao longo dos bordos da válvula normalmente fina e translúcida. À medida que a DMVM vai progredindo, o tecido da válvula fica mais espesso e já não forma uma selagem eficaz quando o coração contrai. Esta selagem “vazante” permite que o sangue regurgite para o átrio esquerdo.

Com o tempo, a válvula em degeneração e a regurgitação mitral crescente levam a um aumento do átrio esquerdo, uma remodelação compensatória do ventrículo esquerdo e a insuficiência cardíaca. Cerca de 30% dos cães com DMVM também têm insuficiência da válvula tricúspide.²⁷

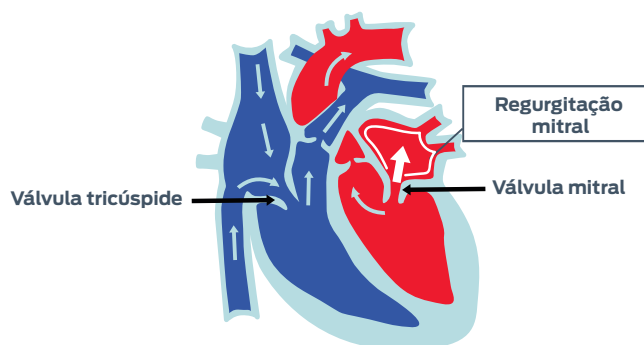


Figura 4:

Com a DMVM, a válvula mitral torna-se progressivamente mais espessa e menos eficaz na manutenção do fluxo de sangue num só sentido, do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo. Esta regurgitação mitral leva a uma remodelação do coração e, em última instância, ao risco de insuficiência cardíaca.

Ao nível molecular, um passo crucial no desenvolvimento da DMVM é a transformação de células específicas na matriz extracelular da válvula. Estudos mostram que as células intersticiais valvulares (CIV) se transformam em miofibroblastos ativos, afetando a estrutura flexível (e a função) da válvula.²⁸ O mecanismo por detrás destas alterações ainda não é conhecido, mas parece que a serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5HT) tem um papel

importante na patogênese da doença. Uma melhor compreensão de como a serotonina ajuda a desencadear a ativação de CIV poderá levar a um melhor controle da DMVM no futuro.^{29,30}

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

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

O diagnóstico de DMVM subclínica baseia-se em auscultação e sinalização. Na maioria dos cães, a doença cardíaca é detetada quando se ausculta um sopro sistólico apical esquerdo durante um exame de rotina.^{1,31} O diagnóstico pode também ser apoiado por radiografia torácica para calcular o índice cardíaco vertebral (ICV) base, avaliar o tamanho do coração e avaliar eventuais alterações pulmonares.

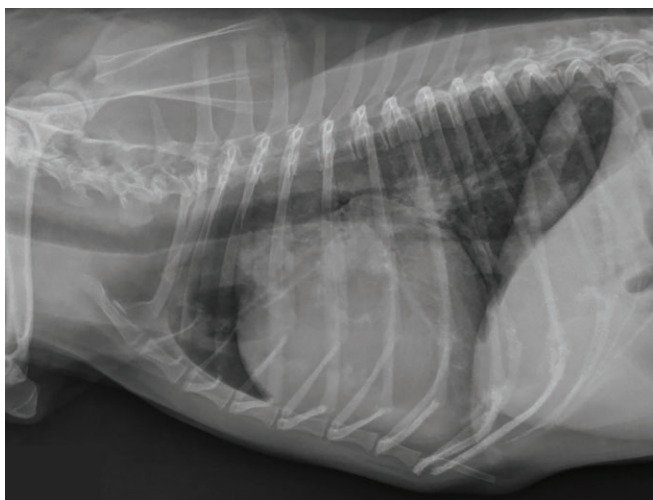


Figura 5: Radiografia torácica lateral direita de um cão com DMVM em fase B2, de acordo com o ACVIM. Imagem cedida por: Rebecca Stepien, DVM, MS, DACVIM (Cardiologia) Universidade de Wisconsin, EUA

Embora estudos recentes demonstrem que o diagnóstico da DMVM pode ser confirmado com radiografias³², o ecocardiograma ainda é considerado o método de referência para a avaliação da estrutura e função cardíacas.

De acordo com as diretrizes de consenso do Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária (ACVIM), os cães com DMVM classificam-se com uma de quatro fases com base em achados clínicos e avaliação ecocardiográfica. Este esquema de fases foi desenvolvido, e atualizado, por um painel de cardiologistas veterinários para associar a gravidade das alterações morfológicas cardíacas e sinais clínicos a tratamento adequados para cada fase.^{1,24}

ESQUEMA DE CLASSIFICAÇÃO DA ACVIM PARA A DMVM

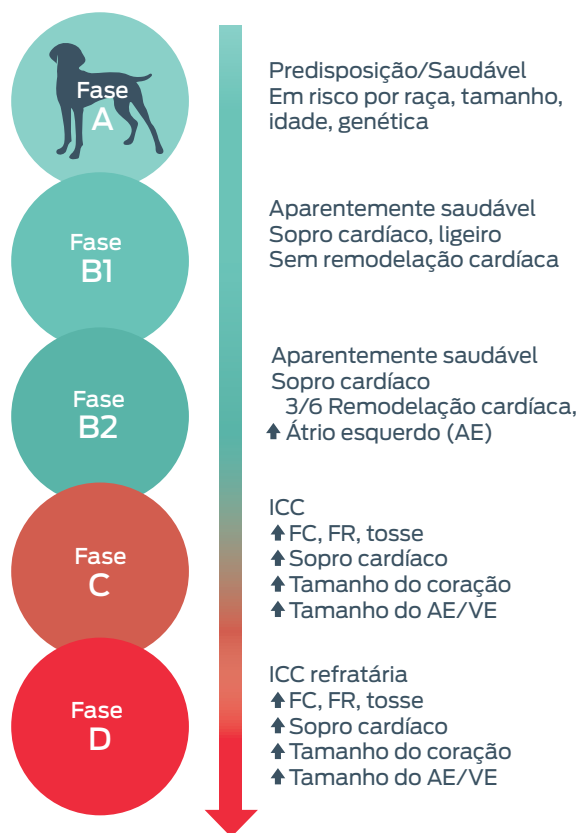


Figura 6: As diretrizes de consenso do ACVIM para classificar cães com DMVM foram adaptadas a partir de sistemas de classificação funcionais para a doença cardíaca em pessoas e cães, incluindo sistemas desenvolvidos pela Associação do Coração de Nova Iorque (NYHA) e pelo Conselho Internacional de Saúde Cardíaca em Pequenos Animais (ISACHC).

Comparativamente a cães com DMVM em fase inicial, os que têm sinais de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) têm um tempo de sobrevivência bastante mais curto.³²⁻³⁷

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

Quando os cães sofrem de insuficiência cardíaca clínica, os objetivos são controlar os sinais clínicos, atrasar uma maior progressão e manter a qualidade de vida. A maioria dos cães recebem alguma combinação terapêutica médica com diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), bloqueadores do recetor de aldosterona e/ou inotrópicos positivos.^{1,24,39}

As recomendações para o controlo alimentar de cães com DMVM são atualmente dirigidas para fases mais tardias da doença, depois de ocorrer a insuficiência cardíaca, e focam-se no controlo dos sinais clínicos.

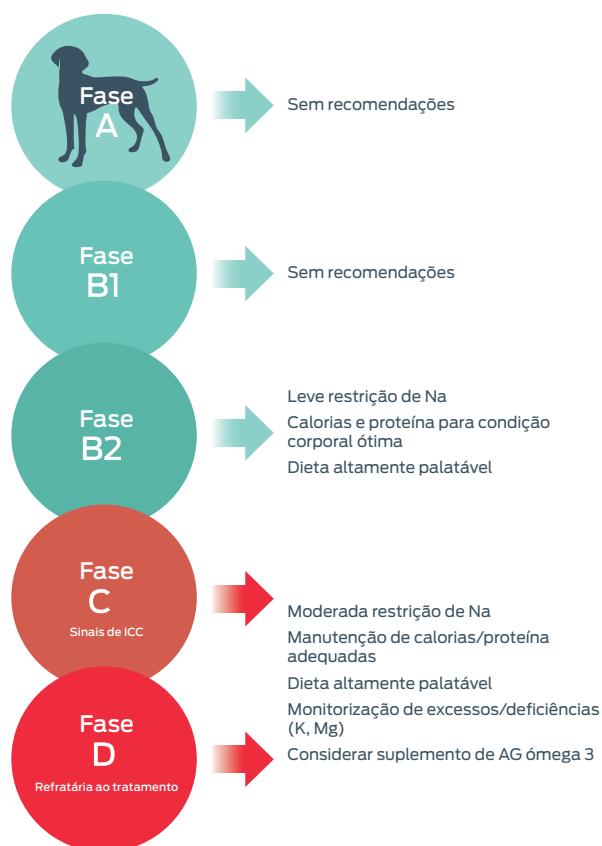


Figura 7:
Este diagrama destaca as recomendações atuais da ACVIM para o controlo nutricional de cães com DMVM.¹

Estas recomendações incluem:

- manter o consumo proteico e calórico
- controlar os níveis de potássio, tendo em conta as perdas causadas por medicação diurética
- restringir moderadamente o consumo de sódio para mitigar a acumulação de líquidos

Embora estudos em pessoas tenham associado o consumo elevado de sal a uma pressão arterial alta e, consequentemente, impactos negativos na saúde cardíaca, estudos em cães não demonstraram que o sódio contribuisse para causar doença cardíaca. A restrição excessiva de sódio deve ser evitada por estimular a ativação da aldosterona, o que pode ter efeitos adversos.⁴⁰ Contudo, a restrição moderada de sódio pode ajudar a controlar sinais de acumulação de líquidos na insuficiência cardíaca. (O débito cardíaco reduzido na insuficiência cardíaca estimula o sistema renina-angiotensina e leva a uma maior retenção de líquidos.)⁴¹⁻⁴⁴

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

Todas estas recomendações têm como objetivo reduzir a carga de trabalho do coração insuficiente e controlar os sinais clínicos.

Progressão da DMVM

A taxa de progressão de uma fase da DMVM para a seguinte é variável e difícil de prever. No entanto, o prognóstico é mais favorável em cães com DMVM em fases iniciais, sem sinais de insuficiência cardíaca congestiva (ICC).^{1,34,52}

Vários estudos descrevem possíveis biomarcadores para a previsão da progressão da DMVM. A identificação de fatores prognósticos que sejam facilmente adquiríveis através de uma análise ao sangue pode ajudar os médicos veterinários no controlo de cães com DMVM e ajudar a informar os donos de cães sobre as consequências prováveis para o seu animal de companhia.⁵³

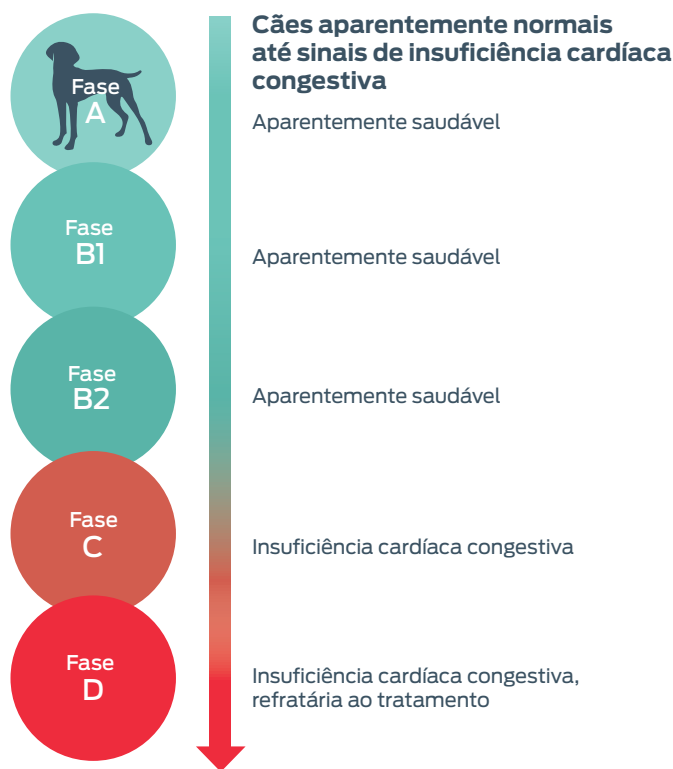


Figura 8:

Com base no esquema de classificação do ACVIM para cães com DMVM, os cães não apresentam sinais clínicos até sofrerem insuficiência cardíaca congestiva.

Dois biomarcadores com algum valor demonstrado para cães com DMVM são: O terminal N do pró-peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) e a troponina I cardíaca (cTnI).

O NT-proBNP é um marcador de stress da parede do miocárdio secundário a uma sobrecarga de pressão ou volume. Foi demonstrado que este peptídeo natriurético ajuda a diferenciar a ICC de doenças respiratórias primárias.⁵⁴⁻⁵⁷ Alguns estudos mostram que o NT-proBNP também poderá ter um valor prognóstico na DMVM em fase inicial.^{53,58,59}

As troponinas cardíacas são libertadas para a corrente sanguínea após uma lesão nas células musculares cardíacas. São marcadores sensíveis e específicos de lesão cardíaca independentemente da causa subjacente. Alguns estudos mostram que os níveis plasmáticos de cTnI se encontram anormalmente aumentados em cães com DMVM moderada e grave e que a concentração de cTnI está

negativamente associada ao prognóstico. No entanto, este marcador está mais associado à mortalidade em geral do que à associada a causas especificamente cardíacas.^{53,60-64}

Muitos fatores estão associados à progressão da DMVM, incluindo: idade, género, intensidade do sopro cardíaco, grau de prolapso da válvula, gravidade das lesões da válvula, grau de regurgitação da válvula mitral, grau de dilatação do átrio esquerdo, gravidade da hipertrofia excêntrica e rutura das cordas tendíneas.^{3,21,25,34,57,65}

Destes fatores, o grau de dilatação do átrio esquerdo (DAE) parece ser o indicador mais consistente de progressão.^{39,66,67}

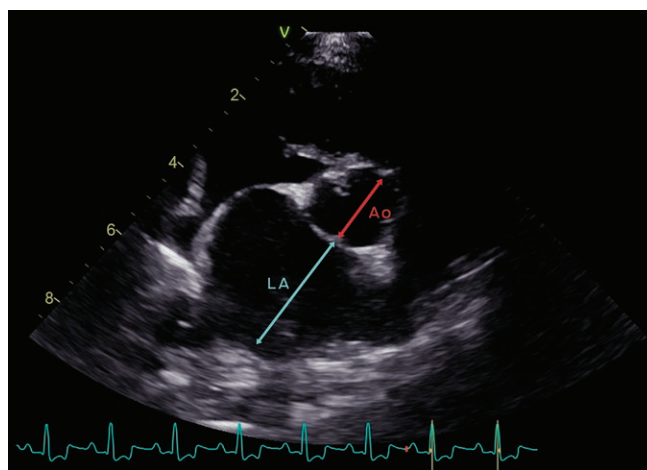


Figura 9:

Medição ecocardiográfica do diâmetro atrial esquerdo (AE) e da raiz da aorta (Ao) Imagem cedida por: Rebecca Stepien, DVM, MS, ACVIM (Cardiologia) Universidade de Wisconsin, EUA

O DAE é avaliado com base no rácio de diâmetro atrial esquerdo por diâmetro da raiz da aorta (AE/Ao), medidos por ecocardiografia.

Quando ocorre progressão, a esperança de vida e a qualidade de vida do cão diminuem. Portanto, o objetivo é abrandar ou evitar a progressão da DMVM.

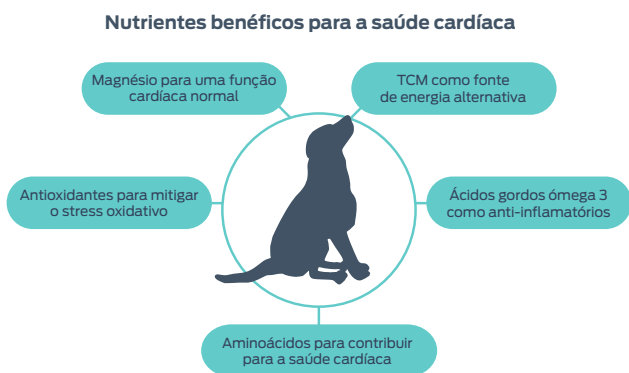
Os donos priorizam a qualidade de vida em relação à quantidade em cães com doença cardíaca.⁶⁸

ESTUDOS NUTRICIONAIS INOVADORES PARA CÃES COM DMVM EM FASE INICIAL

Embora tenham sido demonstrados os papéis benéficos de muitos nutrientes na saúde cardíaca, a nutrição é muitas vezes ignorada no controlo da doença cardíaca. Com o objetivo de abrandar a progressão da doença em cães com DMVM em fase inicial, antes de os cães apresentarem sinais de ICC, cientistas da Purina desenvolveram uma combinação de nutrientes que pode abordar alterações metabólicas cruciais que já tinham sido identificadas por eles em cães com DMVM.

Identificação de nutrientes específicos com benefícios de proteção cardíaca

Com base nas perspetivas de investigações ómicas anteriores, cientistas da Purina formularam **uma combinação protetora cardíaca (CPC) de nutrientes que incluem triglicerídeos de cadeia média (TCM) como fonte alternativa de energia, ômega 3 para ajudar a reduzir a inflamação, vitamina E e outros antioxidantes, e ainda aminoácidos e minerais cruciais importantes para a saúde e função cardíacas.**



Os ácidos gordos de cadeia longa são o principal substrato utilizado pelas mitocôndrias cardíacas saudáveis para gerar energia. Na doença cardíaca, o metabolismo energético torna-se menos eficiente, particularmente em relação a ácidos gordos de cadeia longa.^{9,10,69}



Os TCM são prontamente hidrolisados em ácidos gordos de cadeia média (AGCM), que fornecem um substrato mais disponível para a energia celular.

Tendo uma cadeia de carbono mais curta, os AGCM oferecem uma fonte de energia mais disponível por não requererem transportadores da membrana para o transporte para dentro das células e mitocôndrias.^{70,71} Por outro lado, os ácidos gordos de cadeia longa precisam de cofatores de carnitina para o transporte para dentro das mitocôndrias.⁷²

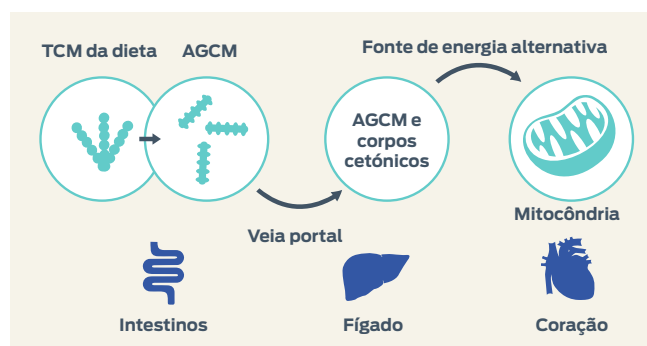


Figura 10:

Os triglicéridos de cadeia média (TCM) da dieta podem oferecer uma fonte de energia alternativa para as mitocôndrias cardíacas. Os TCM são metabolizados em AGCM, que não precisam de transportadores para entrar nas mitocôndrias para produzir ATP.

Estudos também demonstraram que os TCM reduzem os ROS mitocondriais e citoplasmáticos e podem ter um impacto favorável na progressão da doença cardíaca.^{70,73,74}



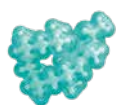
Os ácidos gordos ômega 3 de cadeia longa, especialmente o ácido eicosapentaenoico (EPA), têm demonstrado vários benefícios cardíacos. Estudos mostram que os ômega 3 de óleo de peixe ajudam a reduzir os mediadores inflamatórios e o stress oxidativo, estabilizar arritmias cardíacas em cães, reduzir a pressão arterial e reduzir a remodelação cardíaca.^{49, 75-80}



A taurina é o aminoácido mais abundante no tecido cardíaco. Embora não seja um nutriente essencial para cães, estudos mostraram que a taurina tem um papel crucial na manutenção da contratilidade do músculo cardíaco e da homeostase.⁸¹⁻⁸³ A investigação também associou deficiências ao desenvolvimento de doença cardíaca.⁸¹

Níveis baixos de taurina foram associados a reduções na sensibilidade do músculo cardíaco ao cálcio e à perda de miofibrilhas.⁸³⁻⁸⁵ Embora o mecanismo exato da cardiomiopatia por deficiência em taurina ainda seja desconhecido, foi reportada doença cardíaca responsiva à taurina nas seguintes raças: cocker-spaniel-americano, golden-retriever, doberman-pinscher e terra-nova.⁸¹

A lisina e a metionina são aminoácidos precursores para a biossíntese de carnitina, um peptídeo que ajuda no transporte de AGCL para o interior das mitocôndrias.^{86, 87}



A vitamina E é um antioxidante bem estabelecido, tem propriedades anti-inflamatórias e também pode influenciar a expressão de genes de modo a ajudar a prevenir a doença cardíaca.^{86,88,89}

Enquanto antioxidante, a vitamina E expulsa radicais livres ao prevenir a sua formação ou ao removê-los antes de poderem causar danos.

Embora os radicais livres sejam uma consequência do metabolismo celular normal, se estes ROS não forem devidamente eliminados, ocorre stress oxidativo. Um aumento no stress oxidativo leva a danos nas membranas celulares, danos no ADN e desnaturação proteica.

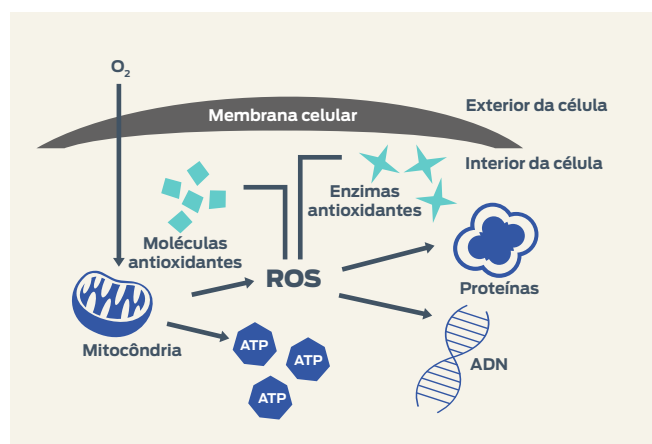


Figura 11: Os antioxidantes conseguem reduzir o impacto de espécies reativas de oxigênio (ROS) e prevenir danos nas proteínas celulares, membranas celulares ou ADN.

Estudos mostraram que os antioxidantes até podem ser mais importantes na doença cardíaca por os níveis de ROS aumentarem sob condições de disfunção mitocondrial, uma característica crítica da insuficiência cardíaca.⁹⁰⁻⁹³

Um estudo recente mostrou que a atividade do superóxido dismutase, um eliminador comum de radicais livres, diminuía gradualmente em cães com fases avançadas de doença da válvula mitral.⁹⁴



O magnésio é um mineral que se sabe ter vários papéis na manutenção de uma função cardíaca saudável. Nas células cardíacas, forma

um complexo com o ATP para levar esta energia molecular para fora da mitocôndria. De entre os seus papéis, o magnésio oferece uma ação antiarritmica e atua como antioxidante. Nas pessoas, níveis inadequados de magnésio estão associados a insuficiência cardíaca e um maior risco de doenças cardiovasculares.⁹⁵⁻⁹⁸

Estudo alimentar mostra que a alimentação com uma Combinação Protetora Cardíaca (CPC) abranda a progressão em cães com DMVM em fase inicial

Um estudo de intervenção alimentar de seis meses, controlado com placebo, demonstrou a eficácia de uma CPC de nutrientes em abrandar a progressão da doença e ajudar a melhorar a função cardíaca em cães com uma fase inicial (fase B1 ou B2) de DMVM.⁹⁹

Este ensaio alimentar aleatorizado com ocultação incluiu 19 cães com doença cardíaca em fase B1 ou B2. Os cães foram divididos em dois grupos aleatorizados por idade, sexo, raça, peso corporal e grau de sopro, e depois foram alimentados com uma dieta completa e equilibrada que podia ser uma dieta de controlo (CON) ou a dieta suplementada com CPC. Todos os cães que estivessem a tomar medicação cardíaca antes da inclusão no estudo mantiveram a mesma medicação ao longo do estudo. Avaliaram-se todos os cães com ecocardiografias em três momentos: no início, aos três meses e aos seis meses.



Embora a DMVM seja uma doença cardíaca de progressão variável, no espaço de seis meses, os resultados do estudo mostraram que a progressão da doença em cães com DMVM abrandou nos cães suplementados com a CPC.

Resultados do estudo alimentar

Progressão da DMVM da fase B1 para a B2 do ACVIM

Durante o estudo de 6 meses, nenhum dos cães alimentados com a CPC mostrou progressão da doença cardíaca DMVM. Por outro lado, mais de um terço dos cães a fazerem a dieta de controlo progrediram da fase B1 para a B2.

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

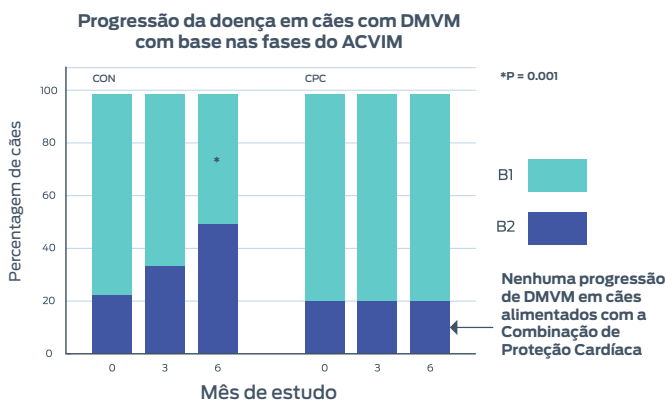


Figura 12:

Durante o estudo de intervenção alimentar de 6 meses, mais de um terço dos cães com CON progrediram da fase B1 para a fase B2 do ACVIM. Nenhum dos cães alimentados com a CPC progrediu. (* $P < 0,001$)

Tamanho do átrio esquerdo

O indicador independente mais fiável de DMVM é a dilatação do átrio esquerdo, medida pelo rácio de diâmetro atrial esquerdo por raiz da aorta (AE/Ao) através de ecocardiografia.^{66,100}

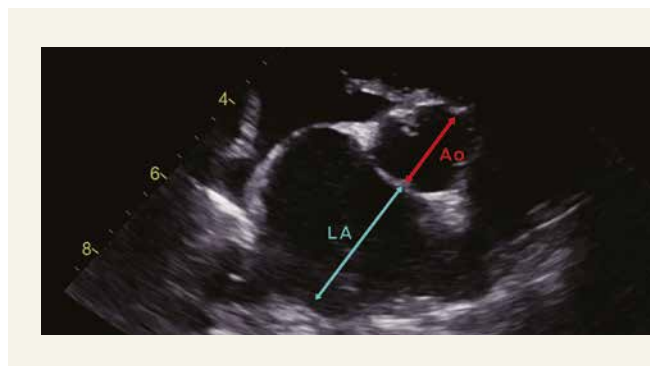


Figura 13:

Medição ecocardiográfica do átrio esquerdo (AE) e da raiz da aorta (Ao) num cão com fase B2 de DMVM. Imagem cedida por: Rebecca Stepien, DVM, MS, ACVIM (Cardiologia) Universidade de Wisconsin, EUA.

Os resultados do estudo mostraram que os cães alimentados com a CON tinham uma dilatação significativa do átrio esquerdo, com um aumento médio de 10% na DAE e no rácio AE/Ao.

Por outro lado, o tamanho do átrio esquerdo nos cães alimentados com a CPC mostrou uma redução média de cerca de 3%. Estes resultados foram significativos, $P < 0,05$.

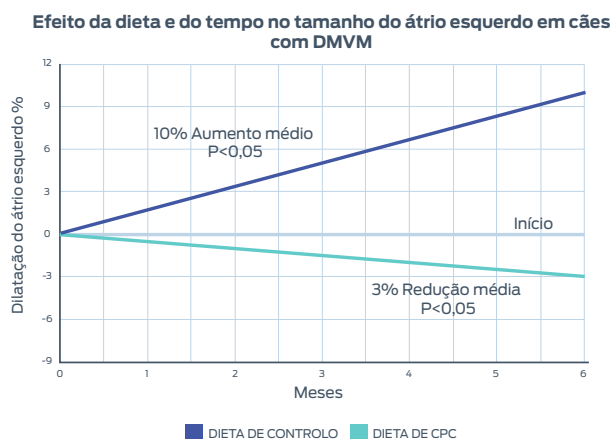


Figura 14:

Gráfico de alterações no tamanho do átrio em cães alimentados com CON vs. cães alimentados com CPC durante o estudo de intervenção alimentar de 6 meses.

Estas alterações significativas no tamanho do átrio esquerdo começaram a partir dos 3 meses no estudo alimentar.

Regurgitação mitral

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

Neste estudo, 30% dos cães alimentados com a CPC tinham uma RM menos grave e apenas 10% pioraram. Por outro lado, os cães alimentados com CON não mostraram melhorias e 25% pioraram.

Estes resultados foram significativos: P = 0.041

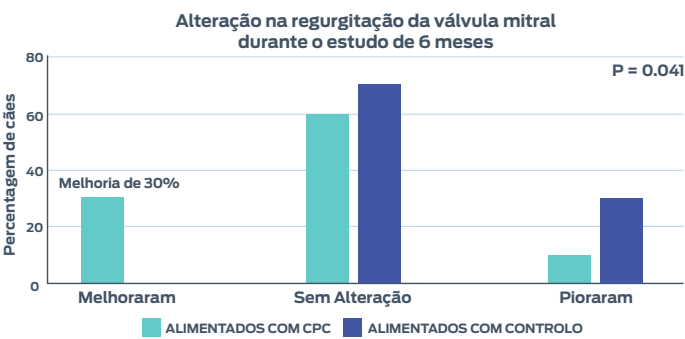


Figura 15: Este gráfico mostra alterações na gravidade da regurgitação mitral em cães alimentados com CON vs. cães alimentados com CPC durante o estudo de intervenção alimentar de 6 meses.

Metabolómica: associa os benefícios clínicos dos nutrientes da CPC a alterações ao nível celular

Numa investigação de seguimento, cientistas da Purina analisaram os metabolitos no soro sanguíneo de cães que participaram no estudo alimentar.¹⁰¹

Com base em mais de 100 metabolitos diferenciais, os resultados mostraram que os benefícios clínicos

demonstrados durante o estudo alimentar também estavam associados a alterações positivas ao nível metabólico:

- melhoria na utilização de ácidos gordos e na bioenergética
- redução nos marcadores de inflamação
- redução no stress oxidativo

Alterações significativas nos metabolitos do grupo CPC	Impacto na saúde cardíaca
↑ 2,7 vezes mais alfa-aminobutirato	Modula o balanço de glutatona; a glutatona protege contra o stress oxidativo, especialmente no coração.
↑ 2 vezes mais arginina e citrulina	Estes aminoácidos são precursores da biossíntese de óxido nítrico. O óxido nítrico atua principalmente contra o stress oxidativo e ajuda a otimizar a função de bombeamento cardíaco.
↑ 3 vezes mais caprato	Trata-se de um ácido gordo de cadeia média (AGCM) com 10 carbonos. Os AGCM dos TCM são fontes de energia que entram diretamente nas mitocôndrias. Não requerem transportadores especiais ou vias com carnitina.
↑ 2,5 vezes mais desoxicarnitina	Um aminoácido que é o precursor imediato da biossíntese de carnitina. A principal função da carnitina é transportar AG de cadeia longa para as mitocôndrias para produção de energia.
↑ Ceramidas e esfingomielinas com ácidos gordos de cadeia muito longa	A investigação em humanos mostrou um menor risco de insuficiência cardíaca quando havia um aumento das ceramidas e esfingomielinas com AGCML.
↓ Margarato e palmitato de metilo	Estes AG estiveram associados a alterações no diâmetro atrial esquerdo, uma dimensão crucial para a progressão da DMVM. Os cães com níveis mais baixos de margarato e palmitato de metilo mostraram menor dilatação do diâmetro atrial esquerdo e, portanto, menor progressão da DMVM.
↓ maior redução nos rácios de ácidos gordos ómega 6 e ómega 3	A inflamação tem um papel importante na doença cardiovascular. Os AG ómega 3, como o ácido eicosapentaenoico, têm importantes efeitos anti-inflamatórios/antiaglomeração, ao passo que os AG ómega 6, como o ácido araquidónico, são geralmente pró-inflamatórios.
↓ Acilcarnitinas: oleoilcarnitina, adipoilcarnitina e margaroilcarnitina	Sugere uma melhoria na utilização de gordura cardíaca.

Esta sequência de estudos demonstra que a intervenção alimentar com uma combinação de nutrientes específica formulada para abordar alterações metabólicas cruciais identificadas em cães com DMVM foi capaz de melhorar dimensões cardíacas cruciais e abrandar a progressão da doença cardíaca subclínica. Acima de tudo, os efeitos combinados destes nutrientes alcançaram eficácia documentada.

A nutrição equilibrada sempre teve um papel crucial na manutenção da saúde cardíaca. Agora, uma abordagem nutricional inovadora oferece benefícios clínicos a cães com DMVM em fase inicial. Estudos demonstraram que os efeitos sinérgicos de uma combinação singular de nutrientes podem ajudar a melhorar a função cardíaca e abrandar a progressão em cães com doença mixomatosa da válvula mitral.

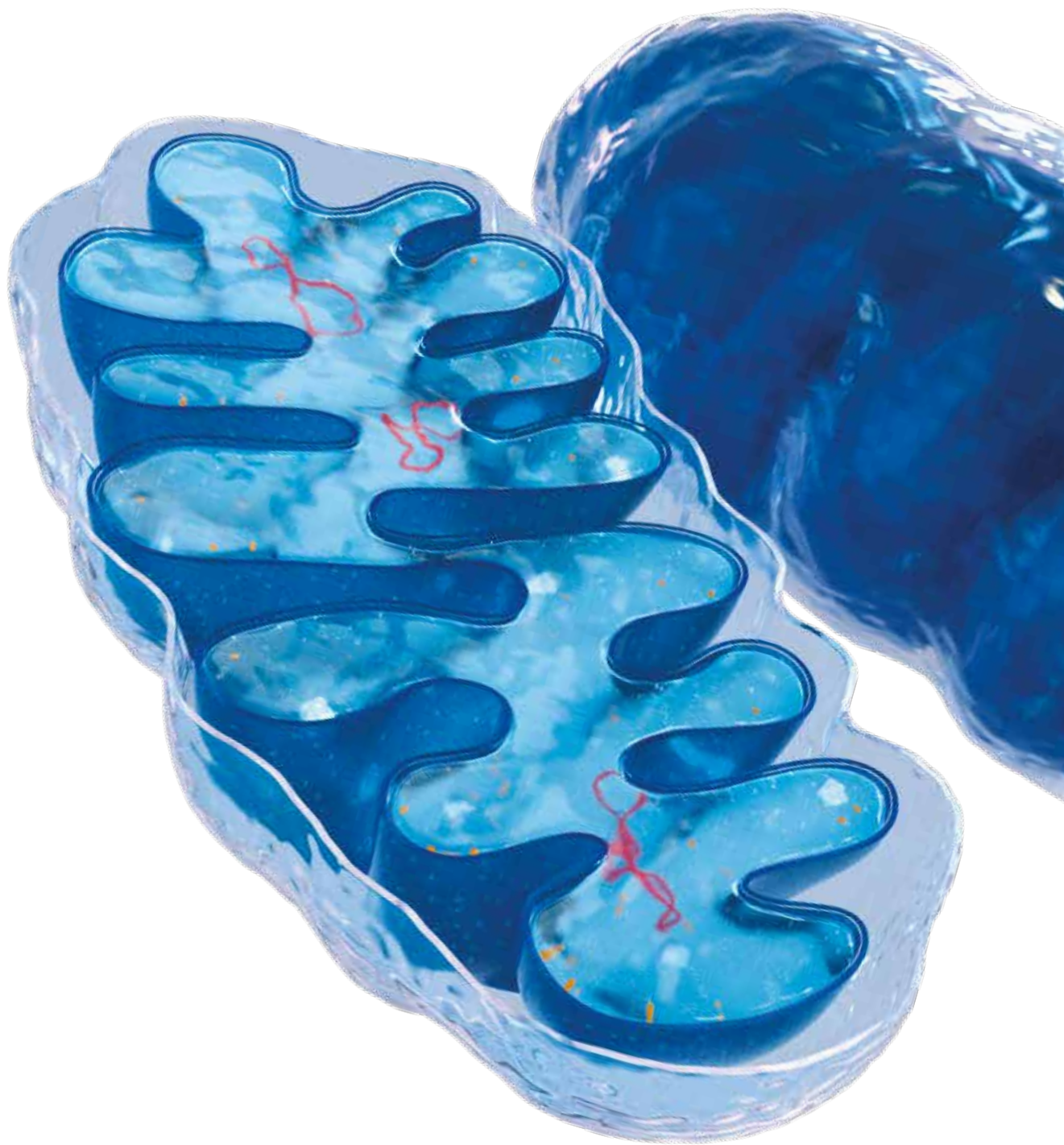
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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., Kvart, 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., Kvart, 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., ... DiFrancia, 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., Dedeyne, 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., & ESCO 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., & Reinero, 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., Kvart, 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., Javanbakht, 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.



Corte transversal de uma mitocôndria



Advancing Science for Pet Health

Saiba mais em
PurinaInstitute.com

AS MARCAS COMERCIAIS DA PURINA PERTENCEM À SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A.
AS RESTANTES MARCAS COMERCIAIS SÃO PROPRIEDADE DOS SEUS RESPECTIVOS DETENTORES. RG/CRCR