

Mário Marcondes dos Santos

**Efeito do tratamento com benazepril e carvedilol administrado
de forma isolada e em associação com treinamento físico
supervisionado sobre a evolução clínica de cães com
insuficiência mitral crônica naturalmente adquirida**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de doutor em Ciências

Área de concentração: Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Célia Maria Cássaro
Strunz

São Paulo

2007

DEDICATÓRIA

Esta tese é dedicada

À minha esposa Fernanda, verdadeira companheira de todas as horas pela cumplicidade e apoio tão essenciais para esta conquista e à nossa filha Bruna que está por vir e de uma certa forma participou conosco durante os meses finais desta tese.

Aos meus pais Carlos e Maria Aparecida por todo o apoio e dedicação durante todas as etapas da minha vida

À Dra Célia Maria Cássaro Strunz agradeço pela oportunidade e confiança depositada em mim para elaboração desta tese. Agradeço também por ter sido uma orientadora tão presente e dedicada em todas as etapas deste trabalho e durante a sua publicação. Meus sinceros agradecimentos por todos os ensinamentos, oportunidade e amizade.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Flávio Tarasoutchi e equipe pelas orientações e apoio durante as etapas desta tese e sua publicação.

Ao Prof. Carlos Eduardo Negrão pelas sugestões tão importantes utilizadas na elaboração do protocolo de treinamento físico desta tese.

Ao Prof. Antonio de Pádua Mansur pelo auxílio e sugestões durante a tese e publicação.

Ao Prof. Múcio Tavares de Oliveira Júnior pelas sugestões e orientações durante o estudo.

Ao Dr Fábio Gazelato de Mello Franco pelas sugestões durante a fase inicial do projeto.

Às Profa. Denise Tabachi Fantoni e Profa. Sílvia Regina Gaido Cortopassi pelo apoio, estímulo, amizade e por terem gentilmente aceito nosso convite para participação na banca desta tese.

Aos Prof. Antônio Carlos Palandri Chagas, Profa. Denise Tabachi Fantoni e Prof. Flávio Tarasoutchi que muito nos acrescentaram durante a qualificação deste trabalho.

À Janete e Marli do Laboratório de Análises Clínica do InCor pela dedicação, apoio e amizade durante as etapas desta tese.

A todos os funcionários do Laboratório de Análises Clínicas do InCor pela dedicação na recepção das amostras, confecção dos exames laboratoriais, além da participação durante os preparativos da aula para qualificação.

A todos os veterinários do Hospital Veterinário Sena Madureira que me auxiliaram na elaboração dos exames realizados nos animais do presente estudo. Agradeço também a todos os funcionários da equipe de apoio do Hospital que de alguma forma me auxiliaram durante a tese.

À Profa. Vilma Zaidan Dagli pela orientação e revisão da língua inglesa no resumo da tese e publicação, além da amizade e estímulo, importantes para a elaboração deste estudo.

Aos proprietários dos cães que confiaram seus animais aos meus cuidados durante todo o protocolo científico.

SUMÁRIO

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Anexos

Lista de Abreviaturas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	9
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	10
3.1 Animais.....	10
3.1.3.4 Diagrama do estudo.....	15
3.2 Métodos de avaliação.....	16
3.3 Protocolo de treinamento físico supervisionado.....	26
3.4 Estudo de fatores prognósticos de óbito sobrevivida.....	32
3.5 Análise estatística.....	33
4. RESULTADOS.....	36
4.1 Características iniciais da amostra.....	36
4.2 Avaliação do treinamento supervisionado para os subgrupos I e II...51	
4.3 Avaliação das intercorrências e sobrevivida dos subgrupos I, II e III ao longo do protocolo.....	57

4.4 Avaliação do comportamento das variáveis dos subgrupos I, II e III ao longo do protocolo.....	60
4.5 Estudo dos fatores prognósticos de óbito.....	76
5. DISCUSSÃO.....	87
6. CONCLUSÕES.....	107
7. ANEXOS.....	108
8. REFERÊNCIAS.....	126

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Técnica de mensuração indireta da pressão arterial em cães com aparelho “Doppler”.....19
- Figura 2:** Sala de reabilitação cardíaca veterinária montada para o estudo. A figura mostra um cão com IM realizando teste ergométrico em esteira própria para a espécie.27
- Figura 3:** Monitoração da FC durante a sessão de treinamento supervisionado com auxílio do monitor de frequência cardíaca da marca Polar acoplado ao tórax do animal (A) e relógio digital do equipamento indicando a FC durante o teste (B).....31
- Figura 4:** Valores do escore de qualidade de vida (FETCH) de acordo com a classe funcional de insuficiência cardíaca (NYHA) para os animais do grupo experimental no momento basal.....41
- Figura 5:** Valores de Tn I (ng/ml) de acordo com a classe funcional de insuficiência cardíaca (NYHA) para os animais do grupo experimental no momento.....41
- Figura 6:** Valores de NE (pg/ml) de acordo com a classe funcional de insuficiência cardíaca (NYHA) para os animais do grupo experimental no momento basal.....42
- Figura 7:** Correlação entre os valores de norepinefrina (pg/ml) e os de FC pelo ECG (bpm) dos animais do grupo experimental no momento basal (Coeficiente de correlação de Spearman).43

Figura 8: Correlação entre os valores de NE (pg/ml) e os do escore de qualidade de vida (FETCH) dos animais do grupo experimental no momento basal (Coeficiente de correlação de Spearman).....	43
Figura 9: Evolução da frequência cardíaca de treinamento (bpm) nos momentos de avaliação da fase de treinamento supervisionado para o subgrupo.....	52
Figura 10: Evolução da frequência cardíaca de treinamento (bpm) nos momentos de avaliação da fase de treinamento supervisionado para o subgrupoII.....	53
Figura 11: Valores de lactato (mmol/l) mensurados antes e após os 3 testes ergométricos realizados durante a fase de treinamento supervisionado para o subgrupo I.....	54
Figura 12: Valores de lactato (mmol/l) mensurados antes e após os 3 testes ergométricos realizados durante a fase de treinamento supervisionado para o subgrupo II.....	55
Figura 13: Evolução dos valores de velocidade média de treinamento (km/h) nos momentos de avaliação da fase de treinamento supervisionado para os subgrupos I e II.....	57
Figura 14: Gráfico da curva de sobrevivência de Kaplan-Meyer, segundo o subgrupo de estudo (G1=subgrupo I, G2= subgrupo II e G3= subgrupo III).....	59

Figura 15: Evolução dos valores de pontuação do escore de qualidade de vida (FETCH) nos momentos de avaliação do estudo para os subgrupos I, II e III.	64
Figura 16: Evolução dos valores de FC estimada pelo ECG (bpm) nos momentos de avaliação do estudo para os subgrupos I, II e III.....	68
Figura 17: Modelo de regressão logística ajustado indicando a probabilidade estimada de óbito para os animais do grupo experimental separados de acordo com o ritmo cardíaco e relação AE/Ao.....	81
Figura 18: Curva ROC para a determinação do melhor valor de corte para a relação AE/Ao.....	83
Figura 19: Modelo de regressão logística ajustado indicando a probabilidade estimada de óbito para os animais do grupo experimental separados de acordo com o ritmo cardíaco e escore de qualidade de vida (FETCH).....	84
Fig 20: Curva ROC para a determinação do melhor valor de corte para o FETCH.....	86

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Valores de freqüências absolutas e relativas das variáveis de caracterização sexo e ritmo cardíaco (simpático ou parasimpático) dos 46 cães avaliados, divididos por grupo de estudo.....36

Tabela 2: Valores de média e desvio-padrão das principais variáveis clínicas e laboratoriais dos 46 cães avaliados, divididos por grupo de estudo.....37

Tabela 3: Valores de média e desvio-padrão das principais variáveis ecocardiográficas dos 46 cães avaliados, divididos segundo o grupo de estudo.....38

Tabela 4: Valores de média, desvio-padrão, mínimo, máximo e mediana das variáveis FETCH, Tn I, NE e FC (ECG) dos cães do grupo experimental no momento basal divididos por grupo de classe funcional (NYHA).....40

Tabela 5: Valores de média e desvio-padrão das variáveis clínicas, laboratoriais (sódio, uréia e creatinina) e de freqüência cardíaca estimada pelo ECG (FC) dos cães do grupo experimental divididos por subgrupo de estudo no momento basal.....45

Tabela 6: Valores de média e desvio-padrão das variáveis ecocardiográficas dos cães do grupo experimental divididos por subgrupo de estudo no momento basal.....46

Tabela 7: Valores de média, mediana e desvio-padrão das variáveis NE, Tn I e escore de qualidade de vida (FETCH) dos cães do grupo experimental divididos por subgrupo de estudo no momento basal.....	47
Tabela 8: Valores das variáveis classificatórias no momento basal.....	48
Tabela 9: Animais do grupo experimental (subgrupos I, II e III) divididos de acordo com as medicações recebidas antes do início do estudo e no começo do estudo.....	50
Tabela 10: Valores de médias, desvio-padrão, mínimo e máximo da FCtr (bpm) nos momentos de avaliação divididos por subgrupo de estudo.....	51
Tabela 11: Valores de média, desvio-padrão, mínimo e máximo de lactato (mmol/l) nos momentos de avaliação no subgrupo I.....	53
Tabela 12: Valores de média, desvio-padrão, mínimo e máximo de lactato (mmol/l) nos momentos de avaliação no subgrupo II.....	54
Tabela 13: Valores de média, desvio-padrão, mínimo e máximo da velocidade média de treinamento (km/h) nos momentos de avaliação divididos por subgrupo de estudo.....	56
Tabela 14: Valores de freqüências absolutas e relativas das variáveis de intercorrências dos 36 cães do grupo experimental divididos por subgrupo de estudo.....	58
Tabela 15: Valores de probabilidade estimada de sobrevida a cada mês dos animais do grupo experimental divididos de acordo com o subgrupo de estudo.....	60

Tabela 16: Valores de médias, desvio-padrão, mínimo e máximo de peso (kg) nos momentos de avaliação divididos por subgrupo de estudo.....	61
Tabela 17: Valores de médias, desvio-padrão, mínimo, máximo e mediana do FETCH nos momentos de avaliação, segundo o subgrupo de estudo.....	63
Tabela 18: Valores de média, mediana e desvio-padrão das variáveis laboratoriais nos 3 momentos de avaliação para os 3 subgrupos.....	65
Tabela 19: Valores de média e desvio-padrão de creatinina (mg/dl) nos 3 momentos de avaliação divididos de acordo com o subgrupo de estudo.....	66
Tabela 20: Valores de média, desvio-padrão, mínimo, máximo da FC pelo ECG (bpm) nos momentos de avaliação, segundo o subgrupo de estudo.....	68
Tabela 21: Valores de médias, desvio-padrão, mínimo e máximo dos valores de PAS (mmHg) nos momentos de avaliação, segundo o subgrupo de estudo.....	69
Tabela 22: Valores de médias, desvio-padrão, mínimo e máximo dos valores de PAD (mmHg) nos momentos de avaliação, segundo o subgrupo de estudo.....	70
Tabela 23: Valores de média e desvio-padrão das variáveis ecocardiográficas nos 3 momentos de avaliação para os 3 subgrupos.....	72
Tabela 24: Valores de freqüências absolutas e relativas do número de animais que melhoraram a CF entre os momentos de avaliação para os 3 subgrupos do estudo.....	74

Tabela 25: Valores de freqüências absolutas e relativas do ritmo simpático, segundo o subgrupo e momento de avaliação.....75

Tabela 26: Valores de freqüências absolutas e relativas do grau de regurgitação mitral (grau considerado importante) pela avaliação pelo Doppler segundo o subgrupo e momento de avaliação.....76

Tabela 27: Valores de média e desvio-padrão de algumas variáveis clínicas e laboratoriais dos 36 cães do grupo experimental no momento basal divididos por presença ou não de óbito ao longo do estudo.....77

Tabela 28: Valores de média e desvio-padrão das variáveis ecocardiográficas dos 36 cães do grupo experimental no momento basal divididos por presença ou não de óbito ao longo do estudo.....78

Tabela 29: Valores de freqüências absolutas e relativas das variáveis raça, sexo, classe funcional (NYHA), ritmo cardíaco e grau de regurgitação mitral dos cães do grupo experimental divididos por presença ou não de óbito.....80

Tabela 30: Probabilidades de óbito (PO) estimadas para alguns valores da relação AE/Ao na presença ou não de ritmo simpático para os animais do grupo experimental.....82

Tabela 31: Probabilidades de óbito (PO) estimadas para alguns valores do escore de qualidade de vida (FETCH) na presença ou não de ritmo simpático para os animais do grupo experimental85

LISTA DE ANEXOS

ANEXO A: Identificação dos animais do grupo controle e valores individuais das principais variáveis clínicas e laboratoriais.....	104
ANEXO B: Identificação dos 36 animais do grupo experimental.....	105
ANEXO C: Valores individuais dos parâmetros ecodopplercardiográficos dos animais do grupo controle.....	106
ANEXO D: Valores individuais das variáveis ecocardiográficas dos animais do subgrupo I divididos de acordo com o tempo de estudo.....	107
ANEXO E: Valores individuais das variáveis ecocardiográficas dos animais do subgrupo II divididos de acordo com o tempo de estudo.....	108
ANEXO F: Valores individuais das variáveis ecocardiográficas dos animais do subgrupo III divididos de acordo com o tempo de estudo.....	109
ANEXO G: Valores individuais das variáveis ecodopplercardiográficas dos animais do subgrupo I, divididos segundo o tempo de estudo	110
ANEXO H: Valores individuais de parâmetros ecodopplercardiográficos dos animais do subgrupo II divididos segundo o tempo de estudo.....	111
ANEXO I: Valores individuais de parâmetros ecodopplercardiográficos dos animais do subgrupo III divididos segundo o tempo de estudo.....	112
ANEXO J: Valores individuais de variáveis obtidas durante os testes ergométricos realizados ao longo da fase de treinamento supervisionado para os animais do subgrupo I.....	113

ANEXO K: Valores individuais de variáveis obtidas durante os testes ergométricos realizados ao longo da fase de treinamento supervisionado para os animais do subgrupo II.....	114
ANEXO L : Valores individuais das principais variáveis clínicas dos animais do subgrupo I divididos de acordo com o tempo de estudo.....	115
ANEXO M: Valores individuais das principais variáveis clínicas dos animais do subgrupo II divididos de acordo com o tempo de estudo.....	116
ANEXO N: Valores individuais das principais variáveis clínicas dos animais do subgrupo III divididos de acordo com o tempo de estudo.....	117
ANEXO O: Valores individuais das principais variáveis laboratoriais dos animais do subgrupo I divididos de acordo com o tempo do estudo.....	118
ANEXO P: Valores individuais das principais variáveis laboratoriais dos animais do subgrupo II divididos de acordo com o tempo do estudo.....	119
ANEXO Q: Valores individuais das principais variáveis laboratoriais dos animais do subgrupo III divididos de acordo com o tempo do estudo.....	120
ANEXO R: Questionário fetch para avaliação da qualidade de vida em cães cardiopatas com informações fornecidas pelos donos (escala de 0 a 5).....	121

LISTA DE ABREVIATURAS

IM: insuficiência mitral

IC: insuficiência cardíaca

NE: norepinefrina

SNS: sistema nervoso simpático

Tnl: troponina I

NYHA: New York Heart Association

CF: classe funcional

QV: qualidade de vida

FETCH: Functional evaluation of cardiac health

ECG: eletrocardiograma

FC: frequência cardíaca

FC tr: frequência cardíaca de treinamento

RS: ritmo simpático

TS: taquicardia sinusal

APC: contração atrial prematura

AS: arritmia sinusal

PS: parada sinusal

VE: ventrículo esquerdo

DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo

DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

EPVE: espessura da parede livre do ventrículo esquerdo na diástole

ES: espessura do septo interventricular em diástole

Fej: fração de ejeção

Fen: fração de encurtamento do ventrículo esquerdo

Ao: raiz da aorta

AE: diâmetro do átrio esquerdo

AE/Ao: relação entre AE e Ao

Na: sódio

PAS: pressão arterial sistólica

PAD: pressão arterial diastólica

SRD: sem raça definida

RD: regurgitação discreta

RDM: regurgitação discreta a moderada

RM: regurgitação moderada

RMI: regurgitação moderada a importante

RI: regurgitação importante

RESUMO

Marcondes Santos, M. **Efeito do tratamento com benazepril e carvedilol administrado de forma isolada e em associação com treinamento físico supervisionado sobre a evolução clínica de cães com insuficiência mitral crônica naturalmente adquirida [tese]**. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2007. 147 p.

INTRODUÇÃO: Pacientes com insuficiência mitral crônica apresentam aumento da atividade simpática mesmo quando assintomáticos. Contudo, pouco se sabe sobre o efeito de drogas beta bloqueadoras ou de um programa de treinamento físico supervisionado como moduladores desta atividade simpática durante a evolução da doença. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do carvedilol e de um programa de treinamento físico aeróbico regular sobre a evolução da insuficiência mitral crônica num modelo da doença em cães. Além disso, objetivou-se analisar as principais variáveis que atuam como preditoras de óbito. **MÉTODOS:** Foram selecionados 10 cães hígidos para padronização dos parâmetros normais. Outros 36 cães com diagnóstico de insuficiência mitral crônica foram divididos em 3 subgrupos (I, II e III). Do início do estudo (T0) até os 6 meses (T2), todos receberam tratamento clínico convencional (benazepril e digoxina, codeína, diurético quando necessário), sendo que no II (n=10) e III (n=13) associou-se o carvedilol durante todo o período, e no I (n=13) e II, após os 3 meses iniciais (T1), associou-se o treinamento físico supervisionado. As

principais variáveis clínicas (número de intercorrências, peso, qualidade de vida avaliada pelo questionário FETCH, frequência e ritmo cardíacos, classe funcional de insuficiência cardíaca e pressão arterial sistólica e diastólica); laboratoriais (norepinefrina, troponina I, sódio, uréia e creatinina) e ecodopplercardiográficas foram avaliadas. RESULTADOS: Não houve diferença de sobrevida entre os 3 subgrupos. Em relação às variáveis clínicas, observou-se melhora da qualidade de vida (FETCH) nos três subgrupos: I (T0= 5,56±4,67 vs T2=2,67±3,12; p<0,05), II (T0= 11,29±5,12 vs T2= 3± 3,32; p<0,05); III (T0= 15,50±9,94 vs T1=5 ±3,21 e T0 vs T2=4,25± 2,82; p<0,05). Quanto à frequência cardíaca (em bpm) observaram-se diferenças (p=0,023) nos subgrupos: I (T0=139,44±22,97 vs T2=126,67±12,25), II (T0=128,57±31,32 vs T2=117,14± 25,63) e III (T0=142,50±53,39 vs T2=117,75±28,92). As demais variáveis clínicas, laboratoriais e ecodopplercardiográficas não apresentaram alterações. O grupo de animais que vieram a óbito apresentaram valores maiores para algumas variáveis em relação ao grupo não óbito, a saber: FETCH (23,67±9,66 vs 10,54±7,93; p<0,001), norepinefrina (684±378,12 vs 456,54±439,16 pg/ml; p=0,018) , troponina I (0,37 ±0,39 vs 0,09±0,14 ng/ml; p=0,007), frequência cardíaca (158,33 ±22,5 vs 137,29 ±36,62 bpm; p=0,041), diâmetro diastólico (4,06±1,26 vs 3,06±0,78 cm; p=0,024) e sistólico (2,19± 0,84 vs 1,60±0,51 cm; p= 0,041) ventricular esquerdo e relação do diâmetro atrial esquerdo pela raiz da aorta (2,04± 0,39 vs 1,52±0,25; p<0,001) , além de ser composto majoritariamente por machos, em classe funcional III-IV e com ritmo cardíaco simpático. Foram selecionadas como preditores de óbito as variáveis:

relação do diâmetro atrial esquerdo pela raiz da aorta, FETCH e ritmo cardíaco simpático. CONCLUSÕES: A associação do carvedilol e do programa de treinamento físico supervisionado ao tratamento convencional promoveu melhora da qualidade de vida e diminuição da FC mas não melhorou a sobrevida dos cães avaliados. As variáveis selecionadas como preditores de óbito foram: relação do diâmetro atrial esquerdo pela raiz da aorta, FETCH e ritmo cardíaco simpático.

Descritores: 1. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA 2. INSUFICIÊNCIA DA VALVA MITRAL 3. EXERCÍCIO 4. SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO 5. BETA-ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS 6. VASODILATADORES 7. QUALIDADE DE VIDA 8. CÃES

SUMMARY

Marcondes Santos, M. **Effect of benazepril and carvedilol treatment alone and in association with a supervised physical training in the development of naturally acquired chronic mitral valve regurgitation in dogs [thesis].**

São Paulo: School of Medicine , University of São Paulo, 2007 147 p.

INTRODUCTION: Sympathetic activation is present in patients having chronic mitral valve regurgitation even in asymptomatic ones. However, the effect of beta- blockers and a physical training program to modulate this sympathetic activation during this valve disease is unknown. The objective of this study has been to evaluate the effect of carvedilol and a physical aerobic training in the development of chronic mitral valve regurgitation in an experimental model of the disease in dogs. Moreover, the objective sought for some death predict variables in these dogs. **METHODS:** 10 healthy dogs were selected to evaluate the normal parameters. The other 36 chronic valve mitral regurgitation dogs were divided into 3 sub-groups (I, II e III). From the beginning of the study (T0) to 6 months (T2) all of them received the conventional treatment (Benazepril and Digoxine, codeine, diuretic when necessary). In the sub-group II (n=10) and III (n=13) the carvedilol was added to the treatment during all the study. In the sub-group I (n=13) and II, after the first 3 months (T1) the physical supervised training was added. The main clinical variables (number of interoccurrences, body weight, quality of life estimated by FETCH questionnaire, heart rate,

cardiac rhythm, functional classification of heart failure, systolic and diastolic blood pressure), laboratory variables (norepinephrine, troponin I, sodium, urea, creatinine) and echodopplercardiographic variables were evaluated. RESULTS: The analyzes of the clinic variables showed an improvement in the quality of life (FETCH) in all the sub-groups: (T0= 5,56±4,67 vs T2=2,67±3,12; p<0,05), II (T0= 11,29±5,12 vs T2= 3± 3,32; p,0,05); III (T0= 15,50±9,94 vs T1=5 ±3,21 e T0 vs T2=4,25± 2,82; p<0,05). The heart rate (beats/min) results showed differences (p=0,023) in the sub-groups I (T0=139,44±22,97 vs T2=126,67±12,25), II (T0=128,57±31,32 vs T2=117,14± 25,63) and III (T0=142,50±53,39 vs T2=117,75±28,92). However, the other clinic, laboratory and echodopplercardiographic variables did not show any differences. The group of animals that died in comparison with the survivor group showed high values in some variables, as follows: FETCH (23,67±9,66 vs 10,54±7,93; p<0,001), norepinephrine (684±378,12 vs 456,54±439,16 pg/ml; p=0,018) , troponin I (0,37 ±0,39 vs 0,09±0,14 ng/ml; p=0,007), heart rate (158,33 ±22,5 vs 137,29 ±36,62 beats/min; p=0,041), diastolic left ventricular dimension (4,06±1,26 vs 3,06±0,78 cm; p=0,024), systolic left ventricular dimension (2,19± 0,84 vs 1,60±0,51 cm; p= 0,041) and left atrium to aortic root ratio (2,04± 0,39 vs 1,52±0,25; p<0,001). The death group in its majority comprehended male dogs in functional classification III-IV having sympathetic cardiac rhythm. The selected death predict variables were: left atrium to aortic root ratio, FETCH and sympathetic cardiac rhythm. CONCLUSION: The association of carvedilol as well as supervised physical training with the conventional treatment in dogs

having chronic mitral valve regurgitation provided the improvement in quality of life but not in survival time and a decrease in the heart rate. The selected death predict variables were: left atrium to aortic root ratio, FETCH and sympathetic cardiac rhythm.

Descriptors: 1. HEART FAILURE CONGESTIVE 2. MITRAL VALVE INSUFFICIENCY 3. EXERCISE 4. SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM 5. ADRENERGIC SYSTEM BETA-ANTAGONISTS 6. VASODILATADOR AGENTS 7. QUALITY OF LIFE 8. DOGS

1. Introdução

A insuficiência mitral (IM) é uma condição clínica comum no homem evidenciada pelo refluxo sanguíneo proveniente do ventrículo esquerdo para o átrio esquerdo, pelo orifício valvar, durante a sístole ventricular. A forma crônica desta enfermidade é caracterizada inicialmente pela fase assintomática e posterior progressão da disfunção ventricular esquerda, evoluindo para a fase sintomática e início da insuficiência cardíaca congestiva (Cooper e Gersh, 1998; Keeffe e Otto, 2003; Rivera et al., 2003; Segal, 2003).

A IM foi primeiramente identificada em humanos por Corvisart em 1808 e durante 150 anos foi tratada pela administração de diuréticos e digitálicos (Katayama, 1972). Com a evolução das diferentes técnicas cirúrgicas de troca e reparação da valva o tratamento cirúrgico tem demonstrado ser o mais efetivo nas últimas 4 décadas (Cooper e Gersh, 1998). A cirurgia é indicada quando se constata indício de disfunção ventricular esquerda pelo ecocardiograma ou no início da fase sintomática mesmo na vigência de função ventricular normal (Rossi, 2006). Atualmente muitos estudos estão sendo desenvolvidos na tentativa de se estimar a melhor fase para a indicação cirúrgica, uma vez que em pacientes submetidos à cirurgia após início da disfunção ventricular esquerda, existe um aumento de complicações pós cirúrgicas e mortalidade. Por este motivo, muitos autores passaram a investigar parâmetros que pudessem ser utilizados como indicadores precoces de disfunção ventricular esquerda para otimizar o momento da indicação da cirurgia (Cooper e Gersh,

1998; Keeffe e Otto, 2003; Rivera et al., 2003; Segal, 2003; Sutton et al., 2003).

Por outro lado, pouco se sabe sobre a utilização do tratamento clínico nesta enfermidade, ficando este restrito aos casos em que existe alguma contra-indicação ao tratamento cirúrgico por comorbidades clínicas, pela recusa do paciente e, ainda, na presença de grave disfunção ventricular esquerda, hipertensão pulmonar ou disfunção ventricular direita que impeçam o tratamento cirúrgico pelo alto risco operatório (Sampaio et al., 2006). O uso de inibidores da enzima de conversão a longo prazo para prevenção de sintomas de insuficiência cardíaca (IC) na IM é ainda conflitante na literatura médica. Schon et al. (1994) mostraram redução da massa, dos volumes ventriculares e do grau de hipertrofia com emprego de quinapril. Wisenbaugh et al (1994) não encontraram efeito semelhante com captopril. Em 2003, Rivera et al. demonstraram uma melhora da performance ventricular esquerda e diminuição da regurgitação mitral apenas com a utilização do inibidor da enzima conversora de angiotensina enalapril, associado à digoxina, em pacientes humanos com sintomas brandos decorrentes da IM. Entretanto, estes mesmos autores salientam a necessidade de estudos mais prolongados com estes pacientes para que se possa constatar os benefícios do tratamento clínico a longo prazo. Sampaio et al.(2005) observaram redução do diâmetro ventricular esquerdo e volume regurgitante da valva mitral após 12 meses de tratamento com maleato de enalapril em estudo randomizado e duplo-cego. Portanto, a influência dos vasodilatadores na história natural da IM torna-se controversa; por um lado, poderiam interferir positivamente na remodelação cardíaca,

evitando a deformação ventricular e conseqüente disfunção ventricular, por outro lado, podem mascarar a monitoração da disfunção ventricular esquerda interferindo no momento da indicação cirúrgica (Sampaio e Grinberg, 2002). Até o momento não há confirmação científica de que o uso de inibidor da enzima de conversão modifique a história natural ou retarde a necessidade de cirurgia reparadora no homem e por este motivo seu uso rotineiro em pacientes assintomáticos ainda não é preconizado (Sampaio et al., 2006).

Com o aparecimento de novas drogas redutoras da pós-carga ou moduladoras neurohumorais, observou-se em diversas cardiopatias um aumento da sobrevida e melhora da capacidade hemodinâmica cardiovascular, levantando a hipótese de que estas drogas poderiam exercer algum tipo de benefício também para os pacientes com IM (Aranda, 2002).

Alguns mecanismos neuroendócrinos são ativados ao longo da IC, contribuindo para a progressão da mesma (Levine, 1982; Ware, 1990; Ware, 1994; Knight, 1997; Kittleson, 1998a; Hamlin, 1999; Belerenian, 2001). Em pacientes com IM é possível observar um aumento dos níveis de alguns marcadores da atividade neuroendócrina, mesmo naqueles assintomáticos (Sutton, 2003; Mehta, 2003; Fuji e Wakao, 2003; Sampaio et al., 2005; Marcondes Santos et al., 2006).

A concentração plasmática de norepinefrina (NE) tem sido utilizada para avaliação do tônus simpático ao longo da insuficiência cardíaca e um aumento da sua concentração pode estar correlacionado com descompensação cardíaca, severidade dos sintomas e mortalidade (Thomas e Marks, 1978,

Francis et al., 1982; Bristow, 1984; Rector et al., 1987; Ross et al., 1987; Abraham et al., 1990; Patel et al., 1991; Sato et al., 1997; Abraham, 1999; Houle e Billman, 1999; Sadanori et al., 2000). Em estudo realizado por Marcondes Santos et al. (2006) foi possível observar um aumento da concentração plasmática de norepinefrina em cães com IM naturalmente adquirida mesmo assintomáticos, mas não foi possível correlacionar estes valores com o grau de regurgitação da valva mitral e nem com o aumento atrial esquerdo. O aumento da concentração de NE foi também observado por Sampaio et al. (2005) em pacientes humanos com IM crônica oligossintomática. Mehta et al. (2003) utilizaram um novo método para medida da NE diretamente da terminação nervosa (*norepinefrine spillover*) para avaliar a ativação simpática de pacientes humanos com IM e observaram um aumento da atividade simpática mesmo nos assintomáticos, similar aos dados observados por Sampaio et al. (2005) e Marcondes Santos et al. (2006). Em 2003, num estudo realizado por Fuji e Wakao utilizou-se a análise espectral da variabilidade de frequência cardíaca para avaliação do tônus simpático de cães com IM induzida cirurgicamente e observou-se que existe uma ativação simpática precoce nestes animais. Estes autores sugerem ainda que esta ativação precoce do sistema nervoso simpático surge como um mecanismo compensatório da sobrecarga volumétrica ventricular esquerda decorrente da IM e que pode ser a responsável pela evolução da doença com uma disfunção ventricular esquerda e diminuição da contratilidade (Fuji e Wakao, 2003; Marcondes Santos et al., 2006).

Estes resultados podem sugerir que o uso de terapias moduladoras do sistema nervoso simpático (SNS) , tanto em cães, como em seres humanos, poderiam, teoricamente, promover algum efeito benéfico para estes pacientes.

O tratamento com beta-bloqueadores na insuficiência cardíaca crônica de qualquer etiologia tem demonstrado um efeito direto de modulação do sistema nervoso simpático, reduzindo os sintomas e melhorando a função cardíaca destes pacientes (Haeusler, 1990; Yue et al., 1992; Bristow, 1993; Packer et al., 1996; Kinight, 1997; Kittleson, 1998; Cleland et al., 1999; Hamlin, 1999; Sisson e Kittleson, 1999; Lotze et al., 2001; Aranda, 2002) .

Um grande programa de estudos clínicos vem sendo desenvolvido desde 1992, testando o efeito do beta-bloqueador carvedilol e o seu potencial em aumentar a sobrevida de pacientes com IC, principalmente aqueles portadores de cardiomiopatia dilatada com bons resultados (Cleland e Swedberg, 1994; Packer, et al. 1996; Cohn, 1999; Al Nasser et al., 2003).

Além do seu efeito na modulação do sistema nervoso simpático, o carvedilol tem demonstrado uma ação anti-hipertensiva, vasodilatadora e com efeitos anti-oxidantes, que também contribuiriam para a melhoria da IC (Yue et al., 1992; Packer, et al., 1996; Ruffolo Jr. Et al., 1990; Ishise et al., 1998; Bonagura, 2001). Não existem estudos controlados que definam a eficácia do carvedilol em pacientes com IM crônica primária (Aranda 2002). Alguns autores sugerem que trabalhos utilizando o carvedilol em cães poderiam ser realizados para um melhor entendimento do efeito desta medicação na evolução natural da IM (Fuji e Wakao, 2003; Marcondes Santos et al., 2006).

Tsutsui et al. em 1994 e Nemoto et al. em 2002, utilizando modelos experimentais em cães com IM induzida cirurgicamente observaram uma melhora significativa da função ventricular esquerda com aumento da contratilidade com a utilização do beta-bloqueador Atenol. Em 2003, Tallaj et al. observaram uma diminuição de NE intersticial cardíaca, após utilização de Metoprolol em cães com regurgitação mitral, induzida experimentalmente.

Muito recentemente, alguns autores têm sugerido que a associação de um programa de atividade física regular ao tratamento convencional pode contribuir para a melhora clínica na insuficiência cardíaca crônica, principalmente naqueles com disfunção ventricular esquerda, sugerindo ainda que a atividade física regular está associada a uma redução da resistência vascular periférica, o que contribui para um aumento do volume sistólico e diminuição da cardiomegalia (Hambrecht et al., 2000; Dubach et al., 2001).

Em uma meta-análise realizada por Piepoli et al. em 2004, no Departamento de Cardiologia da Imperial College School of Medicine – London, foram avaliados 801 pacientes cardiopatas: 395 tratados com um programa de atividade física regular e 406 como grupo controle. Foi possível observar neste estudo uma significativa redução da mortalidade e de internações dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica submetidos ao exercício físico. Este trabalho sugere que os benefícios do exercício físico possam estar correlacionados com a redução do tônus simpático e aumento do tônus vagal após um período de treinamento.

Ueshima et al. (2004) e Meurin et al. (2005) avaliaram o efeito de um programa de treinamento físico após tratamento cirúrgico da IM e constataram melhora da qualidade de vida e da tolerância ao exercício, respectivamente. Não existem trabalhos semelhantes em pacientes que não foram submetidos à cirurgia para investigação do efeito do exercício crônico na evolução natural da IM por se tratar de uma doença com tratamento eminentemente cirúrgico.

Alguns trabalhos utilizando protocolos em cães para o condicionamento físico através de esteira elétrica têm sido desenvolvidos para um melhor estudo da resposta cardiovascular ao exercício físico crônico, podendo-se levantar dados importantes com estes modelos experimentais, para serem utilizados no futuro em programas de condicionamento físico em cardiopatas humanos (Tipton et al., 1974; Ritzer et al., 1980; Gwartz et al., 1989; Arokoski et al., 1993; Kittleson et al., 1996; Barro net al., 1997; Stuewe et al., 2000; Stuewe et al., 2001; Ferasin e Marcora, 2007) .

A IM naturalmente adquirida em cães é comumente observada em animais de raças pequenas e idosos (à partir de 6 anos de idade). A degeneração mixomatosa crônica de evolução lenta na doença canina é muito semelhante com a fisiopatologia da IM crônica observada no homem (Kittleson, 1998b; Häggström et al., 2005). O tratamento convencional para a doença no cão é clínico, utilizando-se medicações como inibidores da enzima de conversão, digoxina e diuréticos (Häggström et al., 2005).

A avaliação da evolução natural da insuficiência mitral num grupo de animais com a doença naturalmente adquirida poderia mimetizar mais fielmente

o quadro da doença crônica do homem quando comparado aos modelos experimentais da doença em cães com indução cirúrgica da IM. Os recentes avanços e estudos da cardiologia veterinária realizados em animais com a doença adquirida também poderiam contribuir para uma melhor avaliação clínica destes pacientes quando submetidos a diferentes protocolos terapêuticos com moduladores neurohumorais.

Os exames diagnósticos rotineiramente utilizados para avaliação dos cães com IC são eletrocardiograma, ecodopplercardiograma, radiografia torácica e mensuração da pressão arterial (Hamlin, 2005). Entretanto, outros exames como a Tn I, que pode estar relacionada com a piora da IC nesta espécie (Sleeper et al., 2001; Oyama e Sisson, 2004), NE para avaliação do tônus simpático (Marcondes Santos et al., 2006) e a utilização de um questionário específico para cães cardiopatas (Freeman et al., 2005) para avaliação da qualidade de vida podem contribuir para uma análise mais acurada da IM crônica em cães com a doença naturalmente adquirida. A associação dessas diversas variáveis diagnósticas poderiam auxiliar na monitoração dessa doença em cães submetidos a diferentes protocolos terapêuticos e de treinamento físico supervisionado para um melhor entendimento do efeito destes na evolução da IM crônica.

2. Objetivos

2.1 Primários:

Avaliar o efeito do Benazepril e Carvedilol administrado de forma isolada e em associação com um programa de treinamento físico aeróbico regular sobre a sobrevida e variáveis clínicas, laboratoriais e ecodopplercardiográficas de cães com IM crônica.

2.2 Secundários:

Avaliar as variáveis clínicas, laboratoriais e ecodopplercardiográficas como preditores de óbito para a IM crônica em cães.

3. Casuística e métodos

3.1 Animais

3.1.2 Grupo controle

Foram selecionados 10 cães hípidos com idades variadas, machos e fêmeas, com e sem definição racial, considerados clinicamente normais cadastrados no Hospital Veterinário Sena Madureira, cujos dados dos exames clínico, ecodopplercardiográfico, eletrocardiográfico e de pressão arterial excluíram sinais de doença cardíaca e que apresentaram valores normais para a espécie quanto ao perfil renal (uréia e creatinina).

Este grupo foi utilizado para melhor avaliação dos parâmetros considerados normais para a espécie em relação às principais variáveis estudadas .

3.1.3 Grupo experimental

3.1.3.1 Critério de inclusão

O Grupo experimental foi composto por 36 cães com diagnóstico ecodopplercardiográfico de insuficiência mitral crônica naturalmente adquirida (IM) provenientes do atendimento de cardiologia do Hospital Veterinário Sena Madureira e que apresentaram valores situados dentro da faixa de normalidade para os exames laboratoriais que compõem o perfil renal e hepático e para o hemograma, excluindo-se qualquer outra doença associada. Todos os proprietários dos animais autorizaram a inclusão destes no estudo que foi aprovado pela comissão de ética em pesquisa do Instituto do Coração-Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob número 2425/04/045. Todos os donos desconheciam o nome da droga em estudo e o tratamento a que estavam sendo submetidos os demais cães.

Foram selecionados somente animais com aumento atrial esquerdo (avaliação ecocardiográfica) e com grau de regurgitação mitral de discreto-moderado a importante pela avaliação do Doppler. Após seleção, os 3 subgrupos do estudo foram balanceados de acordo com a classe funcional (NYHA modificada para uso veterinário) (Sisson e Kittleson, 1999) e sexo e receberam protocolos terapêuticos distintos descritos a seguir:

3.1.3.1 Subgrupo I

Constituído por 13 cães com IM que receberam tratamento convencional até o término dos 3 primeiros meses (T1), associando-se nesta fase o programa de treinamento físico supervisionado até o término dos últimos 3 meses (T2). Como tratamento convencional utilizou-se benazepril (dose 0,3-0,5 mg/Kg a cada 24 horas), quando os animais encontravam-se em classe funcional (CF) I ou benazepril associado à digoxina (0,0055 mg/Kg a cada 12 horas, com manutenção da concentração sérica da droga entre 1-2 ng/ml) e dieta hipossódica (ração terapêutica) quando em CF= II. Todos os cães em CF= II receberam, quando necessário, tratamento com supressor de tosse (codeína na dose 0,3mg /Kg a cada 8 ou 6 horas) e diurético. O protocolo diurético utilizado foi: furosemida (dose média de 2,5mg/kg a cada 12 horas nos 3 grupos) quando em CF II e III ou furosemida associada à espironolactona e hidroclorotiazida (ambas na dose de 2mg/kg a cada 12 horas) para os cães em CF IV.

3.1.3.2 Subgrupo II

Constituído por 10 cães com IM que receberam tratamento convencional associado ao carvedilol até o término dos 3 primeiros meses (T1), associando-se nesta fase o programa de treinamento físico supervisionado até o término dos últimos 3 meses (T2).

A dose inicial do Carvedilol foi de 0,15 a 0,2 mg/kg a cada 12 horas durante 7 dias, sendo aumentada para 0,3mg/kg a cada 12 horas após avaliação da pressão arterial e frequência cardíaca (Uechi et al., 2002a). Apenas alguns animais apresentaram pressão sistólica =100 após os 7 primeiros dias em que receberam a dose inicial e por isso continuaram com a mesma dose durante os 6 meses. Durante o tratamento, aqueles que apresentaram alguma intercorrência como síncope/pré-síncope, azotemia ou hipotensão a dose do carvedilol foi diminuída e mantida nos valores iniciais.

3.1.3.3 Subgrupo III

Constituído por 13 cães com IM que receberam tratamento convencional associado ao carvedilol durante os 6 meses do estudo. Não foi realizada neste grupo a associação do programa de treinamento físico supervisionado.

Os animais em CF III-IV que necessitavam de internação foram acompanhados na unidade de terapia intensiva do Hospital Veterinário Sena Madureira.

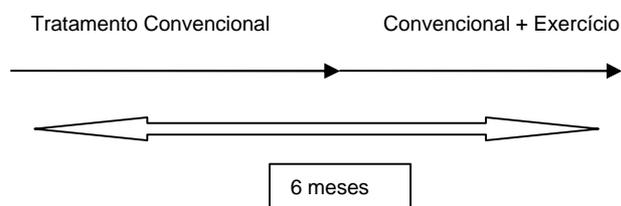
A escolha da realização do estudo apenas em cães domiciliados e não de canil experimental foi realizada com o objetivo de avaliar a qualidade de vida destes animais com informações mais acuradas fornecidas pelos seus proprietários, além de possibilitar a análise da evolução natural crônica da doença adquirida ao invés da IM induzida cirurgicamente comumente observada em estudos experimentais em cães (Tsutsui et al., 1994; Nemoto et

al., 2002; Uechi et al., 2002a) que não mimetizaria fielmente a evolução natural da IM no homem. A hipótese de que seria possível observar os efeitos do tratamento com o betabloqueador carvedilol dentro de 6 meses (tempo deste estudo) foi levantada baseada na informação da literatura de que cães com IM induzida experimentalmente apresentaram melhora da função ventricular esquerda após tratamento de 3 meses com o beta-bloqueador atenolol (Nemoto et al., 2002).

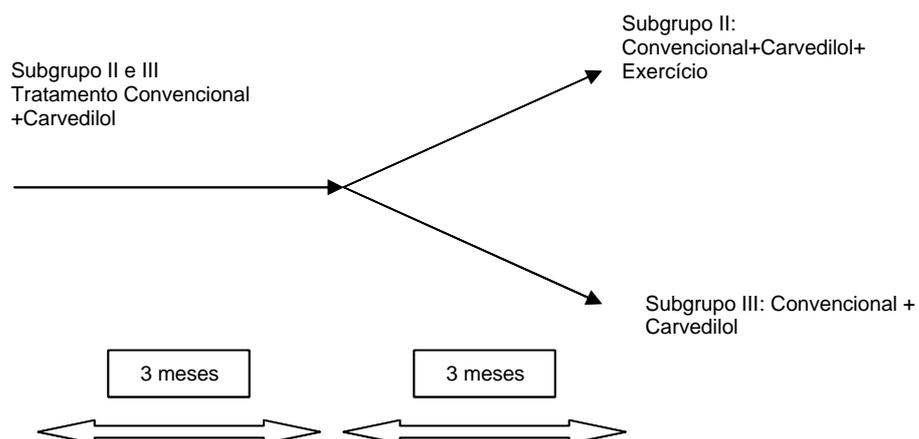
Todos os animais do grupo experimental foram avaliados nos diferentes tempos do estudo: Tempo 0- início do protocolo (basal), tempo 1: 3 meses após o início do protocolo e tempo 2- 6 meses após o início do protocolo (vide diagrama do estudo a seguir).

3.1.3.4 Diagrama do estudo

Subgrupo I



Subgrupo II e III



3.2 Métodos de avaliação

3.2.1 Avaliação clínica

3.2.1.1 Classe funcional

Todos os animais do grupo experimental foram divididos de acordo com a classe funcional de insuficiência cardíaca (NYHA modificada para o uso veterinário) (Sisson e Kittleson, 1999) , conforme quadro 1:

Quadro 1: Classe funcional NYHA modificada para uso em cães com insuficiência cardíaca congestiva.

- | | |
|------|--|
| I- | Doença cardíaca sem intolerância ao exercício ou sinais de insuficiência cardíaca (IC). Cardiomegalia discreta ou ausente no exame radiográfico ou ecocardiográfico. |
| II- | Intolerância ao exercício, porém discreta. Podem não apresentar evidência radiográfica de edema pulmonar mas uma cardiomegalia considerável é observada. |
| III- | Incluem animais com sinais de IC durante atividades normais. Exame radiográfico indicando aumento atrial esquerdo, cardiomegalia, veias pulmonares distendidas, congestão peri-hilar, infiltrado alveolar ou intersticial. Apresentam sinais de IC congestiva direita como hepatomegalia, ascite (modesta ou ausente), efusão pleural ou pericárdica, cardiomegalia. |
| IV- | IC severa. Edema pulmonar, ascite, hidrotorax, IC biventricular, cardiomegalia, apresentam sinais de IC com um mínimo de atividade. |

Os exames ecodopplercardiográficos e radiográficos utilizados na classificação dos animais foram realizados por dois médicos veterinários do setor de imagem do Hospital Veterinário Sena Madureira (um especializado na área de ecocardiografia e outro na área de radiologia) que desconheciam os tratamentos utilizados nos diferentes grupos.

3.2.1.2 Avaliação da qualidade de vida

A avaliação da qualidade de vida (QV) dos animais nos diferentes tempos do estudo foi realizada utilizando-se o questionário FETCH de QV descrito na literatura para uso em cães cardiopatas (Freeman et al., 2005). O questionário é composto por 17 questões pontuadas de 0 a 5 de acordo com as informações obtidas do proprietário do animal durante a anamnese. Quanto maior o valor do escore de pontuação obtido pior a qualidade de vida destes animais (anexo R).

3.2.1.3 Número de intercorrências

Os animais do protocolo que necessitaram de tratamento intensivo decorrentes do edema pulmonar foram internados na unidade de terapia intensiva do Hospital Veterinário Sena Madureira. O número de intercorrências como internações, azotemia, síncope e hipotensão foi compilado nos diferentes grupos do estudo para posterior análise.

3.2.1.4 Exame radiográfico

Os exames radiográficos de tórax foram realizados no setor de imagem do Hospital Veterinário Sena Madureira em aparelho de radiodiagnóstico, marca Raycenter modelo RC-300 plus, de 300 mA e 130 Kv, equipado com mesa radiológica com grade e sistema “Potter-Bucky” recipromático tipo “Par Speed”, ampola de Raios-X de anodo giratório, pelo mesmo profissional (especializado na área de radiologia veterinária) em todos os tempos.

Os animais foram posicionados em decúbito lateral direito, para a projeção látero-lateral direita e, em decúbito dorsal, para a projeção ventro-dorsal, sendo, então, utilizadas técnicas que correlacionam quilovoltagem e miliamperagem - segundo a espessura da parede torácica. As radiografias foram analisadas qualitativamente para auxiliar na determinação da classe funcional de IC de acordo com a NYHA modificada para uso veterinário (Sisson e Kittleson, 1999).

3.2.1.5 Mensuração da Pressão arterial

A pressão arterial foi avaliada indiretamente com aparelho “Doppler” vascular modelo DV-610, marca Medmega e esfigmomanômetro Taycos CE 0050 com o animal em decúbito lateral . O manguito neonatal da marca Dixtal foi posicionado logo abaixo da articulação úmero-rádio-ulnar, sendo o

transdutor colocado na região metacarpiana, sobre a artéria palmar como mostra a figura 1. A largura do manguito escolhido variou de 30 a 40% da circunferência do membro conforme recomendado na literatura veterinária (Brown e Henik, 1998; Littman e Fox, 1999).

Foram realizadas três mensurações das pressões sistólica e diastólica, sendo, então, calculadas suas médias. Considerou-se hipertensão somente se observada pressão sistólica acima de 170 mm Hg na média das 3 mensurações (Brown e Henik, 1998; Littman e Fox, 1999).

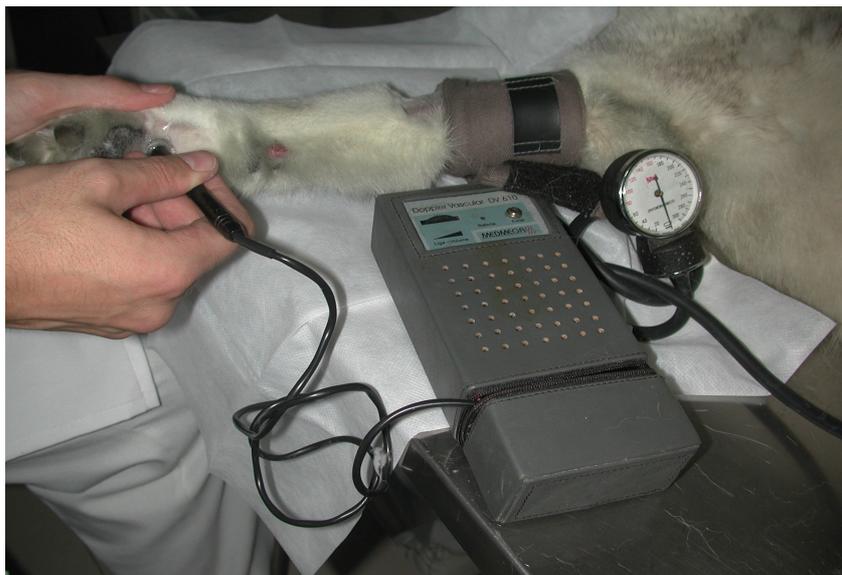


Figura 1: Técnica de mensuração indireta da pressão arterial em cães com aparelho “Doppler”

3.2.1.6 Exame eletrocardiográfico

O exame eletrocardiográfico foi realizado em aparelho modelo E.C.G.-6, marca Ecafix utilizado na rotina de cardiologia do Hospital Veterinário, com os animais posicionados em decúbito lateral direito, com os membros mantidos em ângulo de 90° em relação ao corpo, sobre uma superfície isolante elétrica.

Foram realizadas as derivações bipolares DI, DII, DIII e as unipolares aumentadas aVR, aVL e aVF, além das derivações pré-cordiais CV₅RL (rV₂), CV₆LL (V₂), CV₆LU (V₄) e V₁₀, avaliando-se apenas os parâmetros de ritmo e frequência cardíaca (Edwards, 1987; Tilley, 1992).

A frequência cardíaca (batimentos por minuto) foi calculada na derivação DII, contando-se o número de complexos QRS, em três segundos, e multiplicando-se por 20 (vinte) na velocidade de registro de 50 mm/s (Edwards, 1987). Para análise estatística os ritmos observados no estudo foram divididos em simpáticos (ritmos:RS= ritmo sinusal, TS= taquicardia sinusal, RS+APC= ritmo sinusal+contração atrial prematura) e parasimpáticos (ritmos: AS= arritmia sinusal; AS+PS= arritmia sinusal+parada sinusal)

3.2.2 Avaliação ecodopplercardiográfica

O exame ecodopplercardiográfico foi realizado utilizando-se aparelho Aloka®-SSD 650 , com transdutor de 5 MHz, microconvexo (modo B, modo B + modo M, modo M); além da impressora SONY modelo UP 890-CE para registro dos dados utilizados na rotina do setor de imagem do Hospital Veterinário Sena Madureira, seguindo as recomendações da “Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology – American College of Veterinary Internal Medicine” (Thomas et al., 1993; Boon, 1998; Moïse e Fox, 1999). Todos os exames foram executados pelo mesmo profissional, especialista em ecocardiografia veterinária deste setor.

Os animais foram previamente tricotomizados na região do hemitórax direito (do 4º ao 6º espaço intercostal) e do hemitórax esquerdo (do 4º ao 7º espaço intercostal), entre o bordo esternal e articulação costochondral.

Os animais permaneceram em decúbito lateral direito ou esquerdo e o coração avaliado por ecocardiografia bidimensional e modo-M, nas janelas acústicas: para-esternal direita - planos longitudinal e transverso; para-esternal esquerda apical - planos longitudinal e para-esternal esquerdo - plano longitudinal e transverso (Thomas et al., 1993; Boon, 1998).

Foram mensurados e calculados os seguintes parâmetros em modo M, seguindo especificações e levando em consideração os valores de referência de Boon (1998), Moïse e Fox (1999), Bonagura (1983) e Brown et al. (2003)

- diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE);
- diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE)
- espessura da parede livre do ventrículo esquerdo na diástole (EPVE);
- espessura do septo interventricular em diástole (ES);
- fração de ejeção (Fej) , calculada através da fórmula:

$$Fej= \frac{DVEd^3 - DVEs^3}{DVEs^3}$$

- fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (Fen), calculada através da fórmula: $Fen= \frac{[(DDVE - DSVE) / DDVE] \times 100}{100}$;
- raiz da aorta (Ao);
- diâmetro do átrio esquerdo (AE);
- relação entre AE e Ao (AE/Ao)

O grau de regurgitação da valva mitral dos animais com IM foi avaliado pelo “Doppler” pulsátil de acordo com a característica do fluxo regurgitante e com a % da área total deste fluxo no átrio esquerdo (discreto=<20%, moderado=20-50%, importante >50%) (Boon,1998). Foram selecionados apenas animais com aumento atrial esquerdo.

3.2.3 Avaliação laboratorial

3.2.3.1 Coleta e dosagem de norepinefrina plasmática

A coleta foi realizada pela fixação de cateter na veia safena (Marcondes Santos et al., 2006) ou diretamente da veia jugular através de agulha (Levine et al., 1982; Uechi et al. 2002b), após avaliação do método que implicasse em menor estresse para o animal. Para obtenção do material foi realizada contenção e manutenção do cão em repouso de 15 a 20 minutos em decúbito lateral em sala climatizada com ar condicionado, com os animais junto de seus donos. Nos animais em que a coleta foi realizada pela fixação do cateter, este foi primeiramente fixado na veia safena, com solução heparinizada (0,5ml) e bandagem protetora para somente depois iniciar o período de repouso, evitando o aumento dos níveis de catecolaminas decorrente da fixação do cateter (Bühler et al., 1978; Benedict et al., 1996). A amostra de sangue foi colhida em seringa plástica com capacidade para 5 ml, desprezando-se os primeiros 0,5 ml de sangue heparinizado (quando coletados pelo cateter fixado) ou diretamente (quando coletados da veia jugular) e, a seguir, transferida para tubos de vidro com anticoagulante específico (glutathiona/EGTA- 20µl do anticoagulante para cada ml de sangue). A amostra foi centrifugada em centrífuga refrigerada da marca Beckman, Spinchron R (Palo Alto, CA, USA), durante 10 minutos a 3000

rpm a 4 ° C (Mastrocinque, 2000). O mesmo padrão de coleta escolhido no início do protocolo para cada animal (via cateter ou direto) foi seguido durante todos os tempos de avaliação do estudo.

As amostras de plasma foram congeladas a -80° C e processadas em até 12 meses

A determinação da NE plasmática foi feita por meio do método de cromatografia líquida de alta pressão com detecção eletroquímica, Waters-modelo 464, Milford, MA, USA, nas dependências do Laboratório Análises Clínicas do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Yui et al., 1980; Krstulovic, 1982; Davies e Molyneux 1982; Bouloux et al., 1985).

3. 2.3.2 Dosagem de troponina I

Quatro mililitros de sangue colhidos por cateter pré-fixado foram utilizados na obtenção do soro destinado à realização do teste. A dosagem foi feita em equipamento automatizado, modelo Immulite 1000 da Diagnostic Product Corporation (DPC, Los Angeles, CA, USA) utilizando-se o kit da mesma marca, nas dependências do Laboratório Análises Clínicas do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.2.3.3 Hemograma e bioquímica sérica

As contagens globais de hemácias e leucócitos e diferenciais de leucócitos e a contagem de plaquetas foram realizadas utilizando-se sistema automatizado, modelo XT-2000 I, marca Sysmex ,Kobe, Japão.

Para as dosagens de fosfatase alcalina (ALP), aspartato aminotransferase (AST) alanino aminotransferase (ALT), gama-glutamilttransferase (GGT), proteína total e albumina, uréia e creatinina foram utilizados kits específicos para equipamento automatizado Dimension RXL, marca Dade Behring (Newark, DE, EUA).

As dosagens de eletrólitos foram realizadas por eletrodo seletivo em equipamento Dimension RXL, marca Dade Behring (Newark, DE, EUA).

Todas essas análises foram realizadas nas dependências do Laboratório Análises Clínicas do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.3 Protocolo de treinamento físico supervisionado

O treinamento físico supervisionado foi realizado em sala de reabilitação cardíaca montada no Hospital Veterinário Sena Madureira de acordo com as recomendações descritas por Freitas (2004), utilizando ar condicionado para controle da temperatura ambiente durante o exercício, ponto de oxigenoterapia e equipamentos de emergência (drogas e materiais de emergência, sonda endotraqueal, ambú e desfibrilador elétrico). O exercício foi realizado utilizando-se esteira elétrica própria para cães da marca Fisicow-dog com controle digital de velocidade (em km/h) e a monitoração cardíaca foi feita através de aparelho de ergometria marca Cradiobyt acoplado a um microcomputador e/ou monitor de frequência cardíaca (Polar) como mostra a figura 2 a seguir.

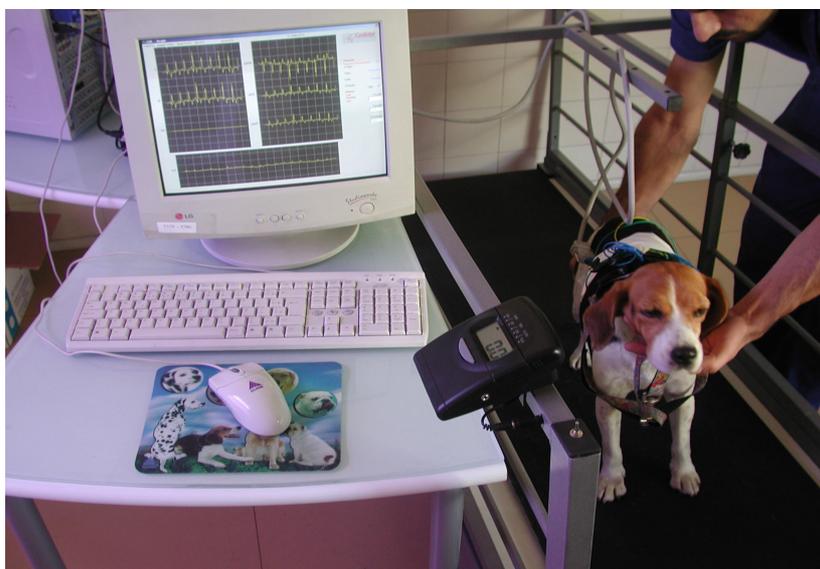


Figura 2: Sala de reabilitação cardíaca veterinária montada para o estudo. A figura mostra um cão com IM realizando teste ergométrico em esteira própria para a espécie.

Optou-se pela realização do treinamento físico com duração de 20 minutos com frequência de duas vezes por semana durante 3 meses, possibilitando a maior aderência dos donos dos cães ao protocolo já que foi necessária a permanência destes junto ao animal durante todas as sessões de treinamento.

3.3.1 Fase de adaptação à esteira

Para realização da atividade física, nos primeiros 15 dias que antecederam o programa, os animais foram treinados e ambientados para

caminhar na esteira. Para isto, os donos dos animais permaneceram sentados em frente da esteira estimulando-os para o exercício com ou sem auxílio de iscas ou petiscos de treinamento durante apenas 10 minutos por sessão de adaptação utilizando-se a velocidade mínima da esteira (2,1 km/h). As sessões de adaptação foram realizadas 2-3 vezes por semana durante 7-15 dias. Apenas 1 animal não se adaptou ao treinamento na esteira e foi retirado do grupo. Os demais se adaptaram em média após uma semana.

Passada esta fase de adaptação à esteira, com os animais já acostumados, a fase de treinamento supervisionado foi iniciada com treinamento ininterrupto durante os 20 minutos conforme protocolo que será descrito a seguir.

3.3.2 Teste de esforço

Após a fase de adaptação à esteira, os animais foram submetidos a teste de esforço. Para maior segurança, primeiramente o teste de esforço foi padronizado em 5 animais do grupo controle que passaram pela adaptação à esteira. Os animais inicialmente foram monitorados pela ergometria antes do início do teste para determinação da frequência cardíaca basal, através de fixação de eletrodo adesivo na pele e pelo auxílio de monitor de FC (Polar). O ritmo e frequência cardíaca foram avaliados no repouso e durante o exercício. Considerou-se a frequência cardíaca máxima do teste de esforço quando o animal apresentava sinais de cansaço tentando parar o treinamento e

aumentando a frequência respiratória ou ofegação similar ao descrito por Hamlim et al (1996). Para os animais do grupo experimental, o teste de esforço foi realizado da mesma forma, porém com maior cuidado referente à inquietação, ofegação e aumento da frequência cardíaca. Quando o animal apresentava sinais de inquietação com frequência cardíaca já atingindo valores maiores que os basais, a velocidade da esteira era diminuída e considerava-se neste momento a frequência cardíaca máxima atingida no teste. Se o animal não apresentava sinais de inquietação ou ofegação a velocidade era mantida ou levemente aumentada até observados tais sinais. A coloração da mucosa lingual foi constantemente avaliada e se constatada qualquer alteração de coloração (cianose ou palidez) a velocidade era diminuída gradativamente até recuperação da coloração normal mesmo se o animal não demonstrasse sinais de inquietação ou ofegação.

O teste de esforço foi realizado aumentando-se a velocidade da esteira gradativamente (aumento de aproximadamente 1km/h) a cada 2 minutos após adaptação inicial com velocidade de 2,1 km/h durante 5 minutos. Nenhum animal do protocolo apresentou arritmia ou descompensação cardíaca devido à realização dos testes ou do treinamento físico.

A frequência cardíaca de treinamento (FC_{tr}) foi calculada através da FC de reserva (Alves et al., 2006). Considerou-se FC de reserva a diferença entre a FC de repouso e a FC máxima do teste de esforço. A FC_{tr} foi calculada utilizando-se 50 a 70% da FC de reserva somada à FC de repouso como mostra a fórmula:

$$FC_{tr} = (FC_{máxima} - FC_{repouso}) \times 50-70\% + FC_{repouso} \text{ (Alves et al., 2006)}$$

3.3.3 Teste com mensuração de lactato

Após cálculo da FC de treinamento, no início da fase de exercício supervisionado (T1), os cães foram submetidos a um novo teste ergométrico com mensuração de lactato para confirmação da realização de exercício aeróbico. As velocidades médias da esteira foram anotadas durante a sessão de 20 minutos de exercício com a FC de treinamento. O sangue para mensuração do lactato foi coletado por punção da veia safena após rápido e leve garroteamento antes do início do teste (repouso) e em até 15 minutos do término do teste (logo após exercício) (Arokoski et al. 1993). Utilizou-se para mensuração do lactato um aparelho portátil, modelo Accusport, marca Roche, Basileia, Suíça.

Nestes testes, a verificação da FC de treinamento foi realizada apenas com auxílio de monitor de frequência cardíaca (Polar) ajustado ao tórax do animal com auxílio de pinça cirúrgica (figura 3 a seguir).



Figura 3: Monitoração da FC durante a sessão de treinamento supervisionado com auxílio do monitor de frequência cardíaca da marca Polar acoplado ao tórax do animal (A) e relógio digital do equipamento indicando a FC durante o teste (B).

A velocidade média da prescrição dos treinamentos supervisionados de 20 minutos foi calculada no T1 após realização do primeiro teste ergométrico com lactato. Considerou-se a velocidade de treinamento aeróbico aquela em que o animal atingia a FC de treinamento calculada no teste de esforço, sem elevação significativa dos valores de lactato sanguíneo após o exercício (Kittleson et al., 1996). O programa de treinamento físico supervisionado iniciou-se com a velocidade média para treinamento aeróbico calculada no T1 e mantida durante os 20 minutos de treinamento realizado duas vezes por semana até realização do segundo teste com a dosagem de lactato em 45 dias. No segundo teste, as velocidades médias para treinamento considerado aeróbico eram novamente calculadas e os animais permaneciam mais 45 dias com esta nova velocidade até realização do último teste com lactato ao final do estudo (T2).

3.4 Estudo dos fatores prognósticos de óbitos e sobrevida

Para esta avaliação foram compiladas as datas dos óbitos dos animais em cada grupo para estudo e comparação da sobrevida em meses. Foram ainda testados como fatores prognósticos de óbito algumas variáveis clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas avaliadas no momento basal deste estudo.

3.5 Análise estatística

Foram utilizados os testes estatísticos descritos a seguir (Rosner, 1986; Hosmer e Lemeshow, 1989). Foram considerados estatisticamente significantes os resultados cujos níveis descritivos (valores de p) foram inferiores a 0,05.

- Teste t de Student para amostras independentes, quando comparados dois grupos em relação a uma variável quantitativa e a suposição de normalidade não foi rejeitada.

- Teste não-paramétrico de Mann-Whitney para amostras independentes, quando comparados dois grupos em relação a uma variável quantitativa e a suposição de normalidade foi rejeitada.

- Teste exato de Fisher, quando comparados os grupos em relação a suas proporções, e ocorreram durante a execução do teste frequências esperadas menores do que 5.

- Análise de Variância (ANOVA) com medidas repetidas, quando comparados os três grupos em relação a uma variável quantitativa analisados ao longo das condições de estudo e a suposição de normalidade não foi rejeitada.

- Análise de Variância (ANOVA) a um fator, quando comparados três grupos em relação a uma variável quantitativa e a suposição de normalidade não foi rejeitada.

- Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis, quando comparados três grupos em relação a uma variável quantitativa e a suposição de normalidade foi rejeitada.

- Teste qui-quadrado, quando comparados os três grupos em relação a suas proporções.

- Teste não-paramétrico de Friedman e Kruskal-Wallis, quando comparados os três grupos em relação a uma variável quantitativa analisadas ao longo das condições de estudo e a suposição de normalidade foi rejeitada. Nesta análise utilizou-se a correção de Bonferroni quando aplicado o teste de Kruskal-Wallis, devido à utilização do mesmo grupo em três comparações, assim, neste caso, foram consideradas significantes as diferenças com $p < 0,016 (=0,05/3)$.

- O Coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para o estudo da correlação entre duas variáveis quantitativas e quando a suposição de normalidade foi rejeitada, foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman.

- Teste não-paramétrico de McNemar, para o estudo da evolução das proporções ao longo das avaliações realizadas.

- Para o estudo da sobrevida (em meses) entre os diferentes grupos foi utilizada a Curva de Kaplan-Meier. Para a obtenção dos fatores prognósticos de óbito foi realizado um estudo em duas etapas. Na primeira etapa foram estudadas as variáveis univariadamente e na segunda foi realizada análise multivariada. Assim, foram realizados cruzamentos de cada variável e a presença ou não de óbito sendo selecionadas para a segunda etapa as

variáveis que forneceram $p < 0,15$. Na segunda etapa foi feito o ajuste de um modelo de regressão logística com processo de seleção de variáveis “stepwise” onde observa-se uma entrada e saída sucessiva de variáveis no modelo até se obter o “melhor” ajuste. Após a obtenção do modelo final foram calculados os valores de “odds ratio”.

Este modelo de regressão logística, foi ajustado um modelo do tipo:

$$\log (p/(1-p)) = a + b \cdot x_1 + c \cdot x_2 + d \cdot x_3 + \dots$$

Onde: p = probabilidade de ocorrência de óbito,

a, b, c, d, \dots = parâmetros a serem estimado pelo modelo

x_1, x_2, x_3, \dots = variáveis analisadas.

4. Resultados

4.1 Características iniciais da amostra

4.1.1 Comparação entre os grupos controle (saudável) e experimental (doente)

Para melhor avaliação dos parâmetros considerados normais para a espécie em relação às principais variáveis estudadas optou-se por compará-las com um grupo controle (saudável) no momento basal.

Para as variáveis de caracterização sexo e ritmo cardíaco (simpático ou parassimpático) avaliado pelo eletrocardiograma (ECG) não foi possível encontrar diferença estatisticamente significativa como mostra a tabela 1

Tabela 1: Valores de freqüências absolutas e relativas das variáveis de caracterização sexo e ritmo cardíaco (simpático ou parasimpático) dos 46 cães avaliados, divididos por grupo de estudo

Variável	Categoria	Grupo				p*
		Controle (n=10)		Experimental (n=36)		
		n	%	n	%	
Sexo	Masculino	5	50,0	23	63,9	0,480
Ritmo	Simpatico	4	40,0	14	38,9	1,000

(*) nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher.

As principais variáveis clínicas e laboratoriais foram também comparadas no momento basal e foi possível observar que os grupos controle versus experimental diferiram em relação à idade, norepinefrina (NE), troponina I (TnI) e sódio (Na), para as quais o grupo controle apresentou valores significativamente menores como mostram os dados da tabela 2

Tabela 2: Valores de média e desvio-padrão das principais variáveis clínicas e laboratoriais dos 46 cães avaliados, divididos por grupo de estudo

	Grupo		p
	Controle (n=10)	Experimental (n=36)	
Idade (anos)	7,20 ± 2,57	10,67 ± 1,96	< 0,001 ^(a)
Peso (kg)	10,78 ± 6,50	7,72 ± 4,59	0,096 ^(a)
NE (pg/ml)	230,40 ± 124,70	532,40 ± 428,40	0,004 ^(b)
Tn I (ng/ml)	0,02 ± 0,05	0,19 ± 0,28	0,030 ^(b)
Na(mEq/l)	145,10 ± 1,60	147,00 ± 4,00	0,033 ^(a)
Uréia (mg/dl)	44,40 ± 15,36	57,54 ± 29,85	0,071 ^(a)
Creatinina (mg/dl)	0,79 ± 0,21	0,90 ± 0,29	0,259 ^(a)
FC (ECG)(bpm)	122,50 ± 24,86	144,30 ± 33,79	0,065 ^(a)
PAS (mmHg)	129,60 ± 10,46	135,50 ± 24,85	0,275 ^(a)
PAD mmHg)	83,70 ± 4,85	80,06 ± 16,93	0,274 ^(a)

NE= norepinefrina; Tn I= troponina I; Na= sódio; FC= frequência cardíaca; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica (a) nível descritivo de probabilidade teste t de Student (b) nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Mann-Whitney

As principais variáveis ecocardiográficas dos 2 grupos quando analisadas e comparadas no momento basal apresentaram diferenças em relação à Fen, Fej e relação AE/Ao. O grupo controle apresentou valores de Fen, Fej e relação AE/Ao significativamente menores que os do grupo experimental como mostram os dados da tabela 3;

Tabela 3: Valores de média e desvio-padrão das principais variáveis ecocardiográficas dos 46 cães avaliados, divididos segundo o grupo de estudo

	Grupo						p*
	Controle (n=10)			Experimental (n=36)			
ES (cm)	0,68	±	0,09	0,60	±	0,14	0,112
EP VE (cm)	0,68	±	0,10	0,60	±	0,14	0,103
DDVE (cm)	3,06	±	0,59	3,39	±	1,06	0,203
DSVE (cm)	1,87	±	0,41	1,80	±	0,69	0,771
Fen (%)	39,00	±	4,58	47,67	±	6,74	< 0,001
Fej	0,73	±	0,06	0,80	±	0,07	0,015
AE/Ao	1,03	±	0,05	1,69	±	0,39	< 0,001

ES= espessura do septo interventricular em diástole; EPVE= espessura da parede livre do ventrículo esquerdo na diástole; DDVE= diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE= diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; Fen= fração de encurtamento do ventrículo esquerdo; Fej= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AE/Ao= relação entre AE e Ao (*) nível descritivo de probabilidade do teste t de Student

4.1.2 Análise das variáveis do grupo experimental

4.1.2.1 Associação entre a classe funcional (NYHA) e as variáveis escore de qualidade de vida (FETCH), Tn I, NE e frequência cardíaca do grupo experimental no momento basal

Pela análise dos resultados constatou-se a existência de uma associação entre a classe funcional e os valores de FETCH, Tn I e NE . O grupo com CF III-IV apresentou valores significativamente maiores para estas variáveis quando comparados ao grupo com CF I-II como mostra a tabela 4 e as figura 4, 5 e 6, a seguir.

Tabela 4: Valores de média, desvio-padrão, mínimo, máximo e mediana das variáveis FETCH, Tn I, NE e FC (ECG) dos cães do grupo experimental no momento basal divididos por grupo de classe funcional (NYHA).

Variável	Grupo segundo classe funcional	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	Mediana	p*
FETCH	I-II	21	9,48	7,55	2,00	31,00	7,00	< 0,001 ^(b)
	III-IV	15	22,53	9,34	9,00	41,00	21,00	
Tn I (ng/dl)	I-II	21	0,09	0,13	0,00	0,44	0,00	0,020 ^(b)
	III-IV	14	0,33	0,38	0,00	1,25	0,30	
NE (pg/ml)	I-II	21	353,14	242,91	140,00	1320,00	295,00	0,002 ^(b)
	III-IV	15	783,27	508,74	214,00	1670,00	607,00	
FC (ECG) (bpm)	I-II	21	136,43	34,68	60,00	190,00	140,00	0,098 ^(a)
	III-IV	15	155,33	30,21	100,00	230,00	150,00	

Tn I= troponina I; NE= norepinefrina; FC= frequência cardíaca;

(a) nível descritivo de probabilidade do teste t de Student;

(b) nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Mann-Whitney

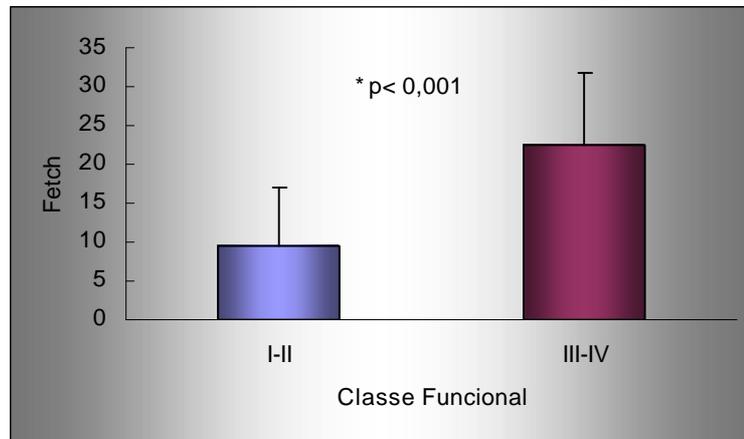


Figura 4: Valores do escore de qualidade de vida (FETCH) de acordo com a classe funcional de insuficiência cardíaca (NYHA) para os animais do grupo experimental no momento basal (* nível descritivo de probabilidade do teste de Mann-Whitney).

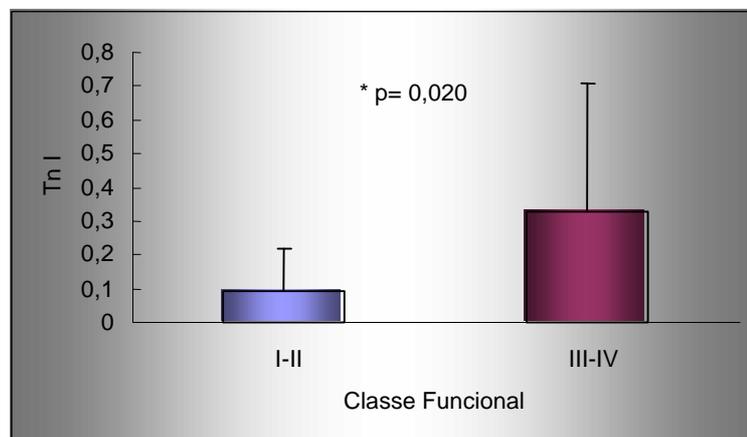


Figura 5: Valores de Tn I (ng/ml) de acordo com a classe funcional de insuficiência cardíaca (NYHA) para os animais do grupo experimental no momento basal. (* nível descritivo de probabilidade do teste de Mann-Whitney).

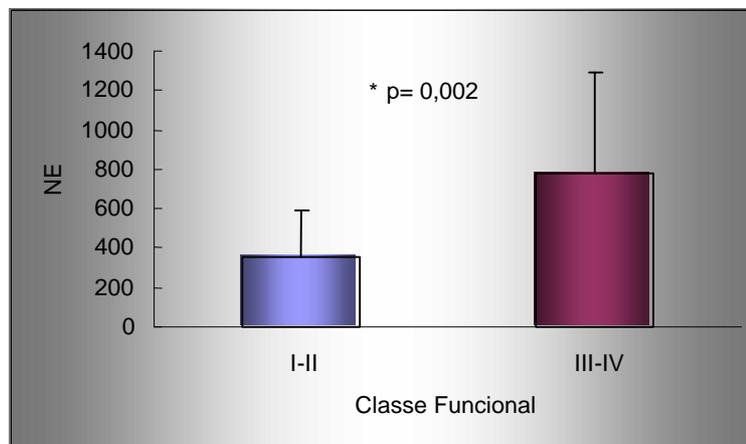


Figura 6: Valores de NE (pg/ml) de acordo com a classe funcional de insuficiência cardíaca (NYHA) para os animais do grupo experimental no momento basal. (* nível descritivo de probabilidade do teste de Mann-Whitney).

4.1.2.2 Correlação entre Norepinefrina e as demais variáveis obtidas para o grupo experimental no momento basal

Avaliou-se a correlação da NE com as seguintes variáveis: idade, peso, Tnl, Na, FC (ECG), PAS, PAD, FETCH, ES, EPVE, DDVE, DSVE, Fen, Fej e AE/Ao. Através do coeficiente de correlação de Spearman foi possível observar que existe uma correlação positiva e significativa entre a NE e FC (ECG) e FETCH, ou seja, quanto maior o valor de NE maior o valor destas variáveis e vice-versa como indicam as figuras 7 e 8 a seguir relacionadas:

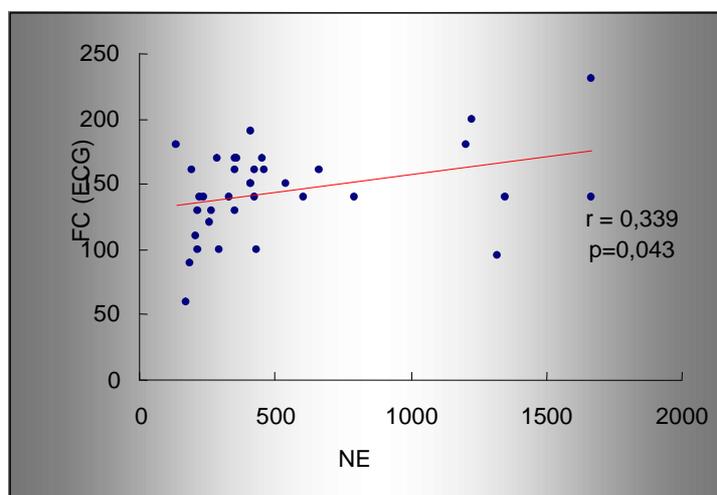


Figura 7: Correlação entre os valores de norepinefrina (pg/ml) e os de FC pelo ECG (bpm) dos animais do grupo experimental no momento basal (Coeficiente de correlação de Spearman).

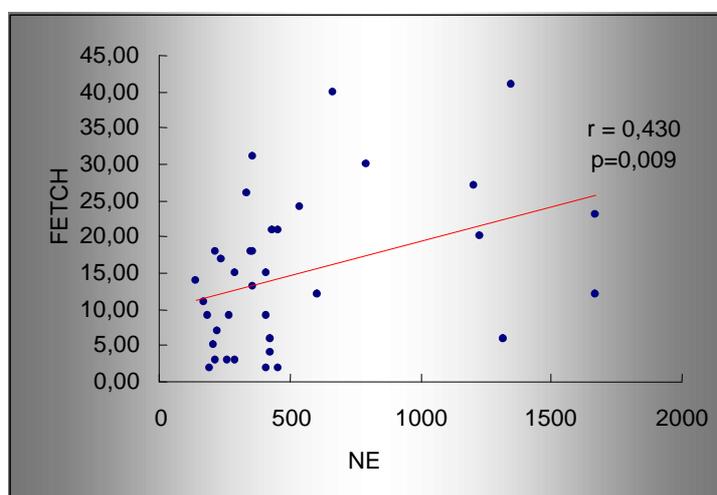


Figura 8: Correlação entre os valores de NE (pg/ml) e os do escore de qualidade de vida (FETCH) dos animais do grupo experimental no momento basal (Coeficiente de correlação de Spearman).

4.1.3 Análise das variáveis do grupo experimental divididas segundo subgrupo de estudo

4.1.3.1 Comparação entre as variáveis estudadas para os subgrupos I, II e III no momento basal

Os valores das principais variáveis clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas dos subgrupos I, II e III encontram-se nas tabelas 5, 6, 7 e 8, e indicam a ausência de diferença estatística no momento basal (T0), comprovando a homogeneidade dos subgrupos no início do protocolo em relação às variáveis estudadas.

Tabela 5: Valores de média e desvio-padrão das variáveis clínicas, laboratoriais (sódio, uréia e creatinina) e de frequência cardíaca estimada pelo ECG (FC) dos cães do grupo experimental divididos por subgrupo de estudo no momento basal.

	Subgrupo			p*
	I n=13	II n=10	III n=13	
Idade (anos)	10,31 ± 2,06	10,80 ± 1,69	10,92 ± 2,14	0,714
Peso (Kg)	6,85 ± 5,26	9,16 ± 5,01	7,47 ± 3,52	0,490
Na † (mEq/l)	148,50 ± 4,74	145,20 ± 3,36	146,92 ± 3,35	0,156
Uréia (mg/dl)	47,92 ± 22,49	58,00 ± 35,37	65,36 ± 30,72	0,330
Creatinina (mg/dl)	0,94 ± 0,26	0,96 ± 0,41	0,82 ± 0,22	0,437
FC (ECG) (bpm)	148,08 ± 27,50	133,00 ± 26,69	149,23 ± 43,49	0,472
PAS (mmHg)	126,62 ± 17,55	147,50 ± 21,76	135,08 ± 30,54	0,135
PAD ‡ (mmHg)	74,92 ± 11,66	89,00 ± 15,95	78,00 ± 20,86	0,125

Na= sódio; FC= frequência cardíaca; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica.

(*) nível descritivo de probabilidade da ANOVA a um fator

(†) para Na (mEq/l): subgrupo I (n=12)

(‡) para PAD (mmHg): subgrupo III (n=11)

Tabela 6: Valores de média e desvio-padrão das variáveis ecocardiográficas dos cães do grupo experimental divididos por subgrupo de estudo no momento basal

	Subgrupo			p*
	I n=13	II n=10	III n=13	
ES (cm)	0,55 ± 0,11	0,60 ± 0,16	0,65 ± 0,15	0,153
EPVE (cm)	0,54 ± 0,10	0,60 ± 0,16	0,65 ± 0,15	0,102
DDVE (cm)	3,28 ± 1,21	3,63 ± 0,86	3,32 ± 1,10	0,719
DSVE (cm)	1,75 ± 0,81	1,96 ± 0,58	1,73 ± 0,66	0,697
Fen (%)	47,77 ± 5,07	47,50 ± 7,50	47,69 ± 8,05	0,996
Fej	0,80 ± 0,06	0,79 ± 0,08	0,79 ± 0,07	0,931
AE/Ao	1,63 ± 0,33	1,64 ± 0,29	1,80 ± 0,50	0,504

ES= espessura do septo interventricular em diástole; EPVE= espessura da parede livre do ventrículo esquerdo na diástole; DDVE= diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE= diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; Fen= fração de encurtamento do ventrículo esquerdo; Fej= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Ao= raiz da aorta; AE= diâmetro do átrio esquerdo; AE/Ao= relação entre AE e Ao

(*) nível descritivo de probabilidade da ANOVA a um fator

Tabela 7: Valores de média, mediana e desvio-padrão das variáveis NE, Tn I e escore de qualidade de vida (FETCH) dos cães do grupo experimental divididos por subgrupo de estudo no momento basal

	Subgrupo			p*
	I n=13	II n=10	III n=13	
NE (pg/ml)	531,31 ± 420,51	526,50 ± 451,82	537,92 ± 452,99	0,987
Tn I (ng/dl)	0,16 ± 0,29	0,10 ± 0,14	0,27 ± 0,34	0,218
FETCH	9,85 ± 8,23	14,50 ± 7,93	20,31 ± 12,11	0,051

NE= norepinefrina; Tn I= troponina I

(*) nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis

Tabela 8: Valores das variáveis classificatórias no momento basal

Variável	Categoria	Subgrupo						p*
		I (n=13)		II (n=10)		III (n=13)		
		n	%	n	%	n	%	
Raça	Basset hound	1	7,7	0	0,0	0	0,0	0,668
	Beagle	0	0,0	1	10,0	0	0,0	
	Cocker	0	0,0	0	0,0	1	7,7	
	Daschund	0	0,0	0	0,0	1	7,7	
	Lhasa Apso	0	0,0	0	0,0	1	7,7	
	Pinscher	1	7,7	1	10,0	1	7,7	
	Poodle	10	76,9	5	50,0	8	61,5	
	SRD	1	7,7	3	30,0	1	7,7	
Sexo	Macho	9	69,2	6	60,0	8	61,5	0,914
CF	I	3	23,1	2	20,0	2	15,4	0,979
	II	6	46,2	3	30,0	5	38,5	
	III	3	23,1	4	40,0	5	38,5	
	IV	1	7,7	1	10,0	1	7,7	
Ritmo	AS	8	61,5	7	70,0	6	46,2	0,773
	AS+PS	1	7,7	0	0,0	0	0,0	
	RS	3	23,1	3	30,0	6	46,2	
	TS	1	7,7	0	0,0	1	7,7	
Doppler	RD	0	0,0	0	0,0	1	7,7	0,121
	RDM	2	15,4	1	10,0	0	0,0	
	RM	3	23,1	4	40,0	7	53,9	
	RMI	4	30,8	0	0,0	0	0,0	
	RI	4	30,8	5	50,0	5	38,5	

SRD= sem raça definida, CF=classe funcional, AS= arritmia sinusal, PS= parada sinusal, RS= ritmo sinusal, TS= taquicardia sinusal, RD= regurgitação discreta, RDM=discreta a moderada, RM=moderada,RMI-moderada a importante e RI= importante (*) nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher.

4.1.3.2 Comparação dos protocolos terapêuticos para os subgrupos I, II e III

Pela análise dos resultados da tabela 9 a seguir foi possível observar que os animais dos subgrupos I, II e III não diferiram estatisticamente em relação às medicações que recebiam antes do início do estudo. Referente às medicações no começo do protocolo, os animais do subgrupo I diferiram do subgrupo II e III apenas quanto ao uso do carvedilol.

Tabela 9: Animais do grupo experimental (subgrupos I, II e III) divididos de acordo com as medicações recebidas antes do início do estudo e no começo do estudo

Medicações antes do início do estudo (descontinuadas)	I (n=13)	II (n=10)	III (n=13)	p
Vasodilator	5	7	5	0,237 ^(a)
Digoxina	0	1	2	0,479 ^(b)
Furosemida	3	3	4	1,000 ^(b)
Espironolactona	1	1	1	1,000 ^(b)
Hidroclorotiazida	0	1	0	0,278 ^(b)
Medicações no início do estudo				
Vasodilador	13	10	13	-
Digoxina	10	8	11	1,000 ^(b)
Codeína	10	8	11	1,000 ^(b)
Furosemida	10	8	11	1,000 ^(b)
Espironolactona	1	1	1	1,000 ^(b)
Hidroclorotiazida	1	1	1	1,000 ^(b)
Carvedilol	0	10	13	< 0,001 ^(b)

(a) nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado

(b) nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

4.2 Avaliação do treinamento supervisionado para os subgrupos I e II

4.2.1 Estudo da FC de treinamento (FCtr)

Através do teste ANOVA com medidas repetidas observou-se que os 2 subgrupos estudados (I e II) apresentaram diferença de comportamento ($p=0,011$) para a FCtr. Além disso, enquanto o subgrupo I não apresentou alteração significativa da FCtr ($p=0,091$) ao longo das 3 avaliações, para o subgrupo II houve mudança significativa da FCtr ($p=0,011$), aonde o momento T1 difere dos momentos 45 dias ($p=0,009$) e T2 ($p=0,025$) e o momento 45 dias não difere do momento T2 ($p=0,871$) como mostra a tabela 10 e figura 9 e 10.

Tabela 10: Valores de médias, desvio-padrão, mínimo e máximo da FCtr (bpm) nos momentos de avaliação divididos por subgrupo de estudo

Subgrupo	Momento	n	Média	dp	Mínimo	Máximo
I	T1	9	177,22	18,56	150,00	200,00
	45dias	9	175,00	18,20	155,00	210,00
	T2	9	170,00	14,36	150,00	190,00
II	T1	7	170,00	22,73	125,00	200,00
	45 dias	7	152,14	15,24	125,00	170,00
	T2	7	151,71	9,78	137,00	165,00

T1: início da fase de treinamento (3 meses de protocolo), 45dias: 45 dias após o início da fase de treinamento, T2: final dos 3 meses da fase de treinamento (6 meses de protocolo).

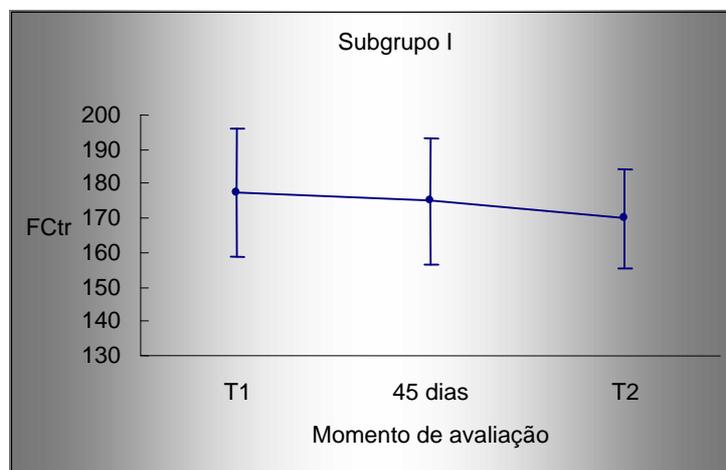


Figura 9: Evolução da frequência cardíaca de treinamento (bpm) nos momentos de avaliação da fase de treinamento supervisionado para o subgrupo I

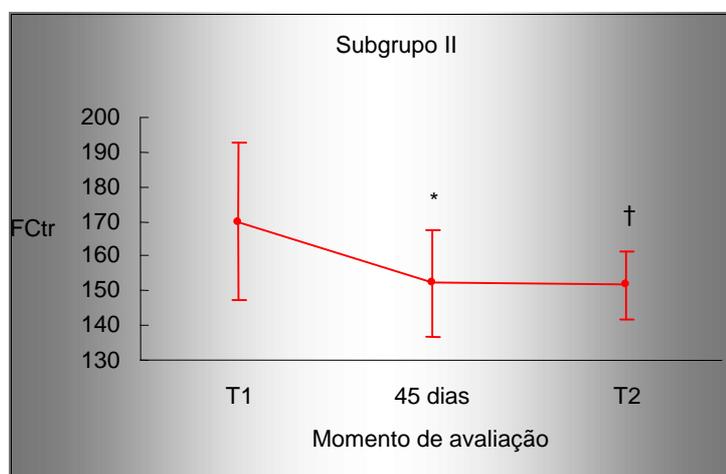


Figura 10: Evolução da frequência cardíaca de treinamento (bpm) nos momentos de avaliação da fase de treinamento supervisionado para o subgrupo II. * Diferença entre o momento T1 e 45 dias ($p=0,009$). † Diferença entre o momento T1 e T2 ($p=0,025$).

4.2.2 Estudo do lactato

Para confirmação do treinamento aeróbico foram realizados 3 testes ergométricos ao longo do estudo (cada um com duração de 20 minutos com mensuração de lactato antes e após o exercício com velocidade média de treinamento selecionada de acordo com a FCtr). As tabelas 11 e 12 e figuras 11 e 12 mostram que não houve alteração significativa dos níveis de lactato antes e após os testes ergométricos em nenhum dos momentos avaliados para os subgrupos I e II.

Tabela 11: Valores de média, desvio-padrão, mínimo e máximo de lactato (mmol/l) nos momentos de avaliação no subgrupo I.

Momento	Momento	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	p*
T1	Antes	9	3,58	0,84	2,40	4,80	0,398
	Após	9	3,90	1,03	2,50	6,10	
45 dias	Antes	9	3,44	0,43	2,80	4,20	0,339
	Após	9	3,64	0,61	2,90	4,40	
T2	Antes	9	3,33	0,42	2,50	3,90	0,527
	Após	9	3,59	1,14	2,00	6,10	

T1: início da fase de treinamento (3 meses de protocolo), 45dias: 45 dias após início da fase de treinamento, T2: final dos 3 meses da fase de treinamento (6 meses de protocolo), (*) nível descritivo de probabilidade do teste t pareado

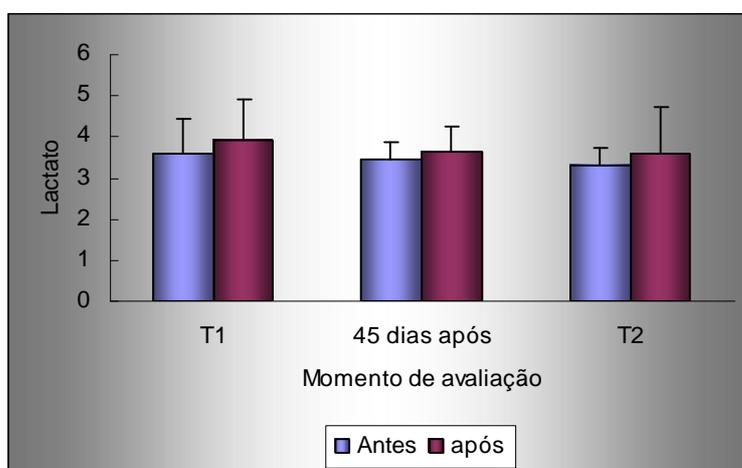


Figura 11: Valores de lactato (mmol/l) mensurados antes e após os 3 testes ergométricos realizados durante a fase de treinamento supervisionado para o subgrupo I (não houve diferença estatística antes e após treinamento nos 3 momentos de avaliação, $p > 0,05$, teste t pareado)

Tabela 12: Valores de média, desvio-padrão, mínimo e máximo de lactato (mmol/l) nos momentos de avaliação no subgrupo II.

Momento	Momento	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	p*
T1	Antes	7	2,97	0,54	1,90	3,40	0,924
	Após	7	2,94	0,77	1,90	3,90	
45 dias	Antes	7	3,00	0,52	2,20	3,90	0,296
	Após	7	3,30	0,65	2,30	4,40	
T2	Antes	7	2,66	0,21	2,40	3,00	0,376
	Após	7	2,81	0,60	2,20	3,90	

T1: início da fase de treinamento (3 meses de protocolo), 45dias: 45 dias após início da fase de treinamento, T2: final dos 3 meses da fase de treinamento (6 meses de protocolo), (*) nível descritivo de probabilidade do teste t pareado

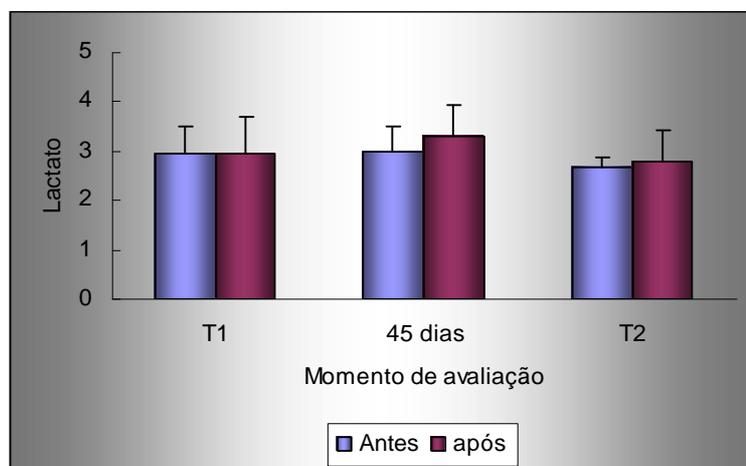


Figura 12: Valores de lactato (mmol/l) mensurados antes e após os 3 testes ergométricos realizados durante a fase de treinamento supervisionado para o subgrupo II (não houve diferença estatística antes e após treinamento nos 3 momentos de avaliação, $p > 0,05$, teste t pareado)

4.2.3 Análise da velocidade média de treinamento para os subgrupos I e II

Para avaliação do condicionamento físico dos animais durante a fase de treinamento as velocidades médias utilizadas ao longo deste período (calculadas durante os testes ergométricos) foram compiladas e através do teste ANOVA observou-se que os subgrupos não apresentaram entre si diferença de comportamento ao longo das avaliações ($p=0,727$), tão pouco diferença significativa nas médias dos momentos T1, 45 dias e T2 ($p=0,884$). Os dois subgrupos apresentaram alteração significativa durante o estudo ($p <$

0,001). Assim, para os dois subgrupos, o momento T1 diferiu significativamente dos momentos 45 dias ($p=0,001$) e T2 ($p< 0,001$) e o momento 45 dias diferiu do momento T2 ($p< 0,001$). Nos dois subgrupos observou-se o acréscimo significativo da velocidade média de treinamento ao longo dos momentos como mostra a tabela 13 e figura 13

Tabela 13: Valores de média, desvio-padrão, mínimo e máximo da velocidade média de treinamento (km/h) nos momentos de avaliação divididos por subgrupo de estudo.

Subgrupo	Momento	n	Média	dp	Mínimo	Máximo
I	T1	9	2,60	0,61	2,10	3,50
	45 dias	9	3,00	0,86	2,10	4,50
	T2	9	3,49	1,13	2,10	5,30
II	T1	7	2,56	0,68	2,10	4,00
	45 dias	7	3,11	0,77	2,50	4,00
	T2	7	3,60	0,90	2,70	4,90

T1: início da fase de treinamento (3 meses de protocolo), 45dias: 45 dias após início da fase de treinamento, T2: final dos 3 meses da fase de treinamento (6 meses de protocolo)

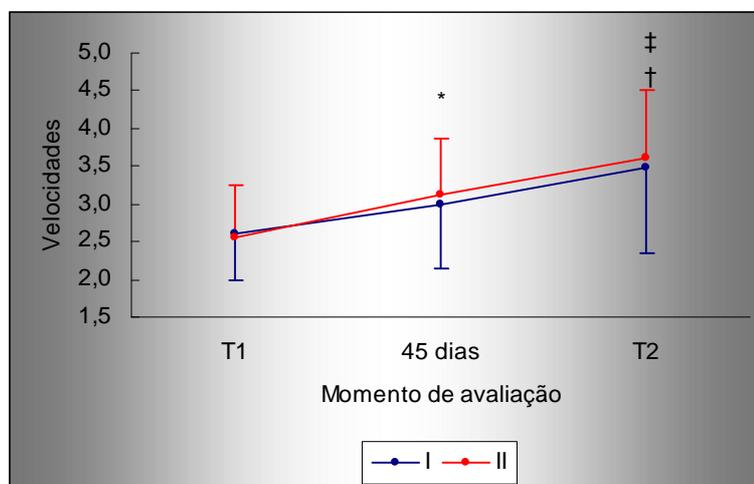


Figura 13: Evolução dos valores de velocidade média de treinamento (km/h) nos momentos de avaliação da fase de treinamento supervisionado para os subgrupos I e II. * Diferença entre o momento T1 e 45 dias para os dois subgrupos ($p=0,001$, ANOVA). †Diferença entre o momento 45 dias e T2 para os dois subgrupos ($p<0,001$, ANOVA). ‡Diferença entre o momento T1 e T2 para os dois subgrupos ($p<0,001$).

4.3 Avaliação das intercorrências e sobrevida dos subgrupos I, II e III ao longo do protocolo

4.3.1 Intercorrências

As principais intercorrências observadas nos animais do grupo experimental durante o protocolo foram: síncope/pré-síncope, hipotensão,

azotemia, internações devido IC e óbitos. Foi possível observar que os subgrupos não diferiram estatisticamente em relação ao número de intercorrências como indica a tabela 14

Tabela 14: Valores de freqüências absolutas e relativas das variáveis de intercorrências dos 36 cães do grupo experimental divididos por subgrupo de estudo

Presença de	Subgrupo						p*
	I (n=13)		II (n=10)		III (n=13)		
	n	%	n	%	n	%	
Síncope/pré-síncope	2	15,4	1	10,0	6	46,2	0,130
Hipotensão	1	7,7	3	30,0	6	46,2	0,101
Azotemia	0	0,0	2	20,0	3	23,1	0,227
Internações	2	15,4	1	10,0	3	23,1	0,859
Óbito	4	30,8	3	30,0	5	38,5	1,000

(*) nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher.

4.3.2 Sobrevida

Para verificar se os subgrupos apresentaram diferença em relação à sobrevida, foi construída a curva de Kaplan-Meyer (fig 14) por meio da qual observou-se que a sobrevida dos cães nos 3 subgrupos em 6 meses de evolução não apresentou diferenças significativas (teste de log-rank, $p=0,887$).

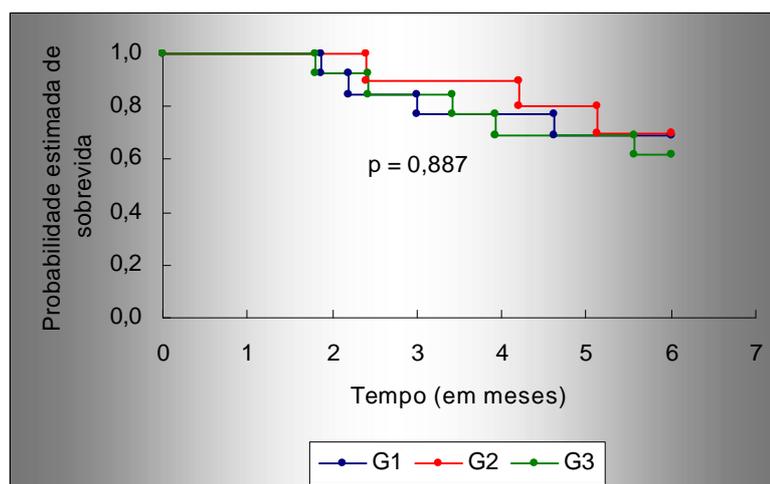


Figura 14: Gráfico da curva de sobrevida de Kaplan-Meyer, segundo o subgrupo de estudo (G1=subgrupo I, G2= subgrupo II e G3= subgrupo III)

Na tabela a seguir apresentam-se os valores de probabilidade estimada de sobrevida a cada mês nos três subgrupos estudados.

Tabela 15: Valores de probabilidade estimada de sobrevivência a cada mês dos animais do grupo experimental divididos de acordo com o subgrupo de estudo

Mês	Subgrupo		
	I	II	III
0	1,00	1,00	1,00
1	1,00	1,00	1,00
2	0,92	0,90	0,92
3	0,85	0,90	0,85
4	0,77	0,90	0,69
5	0,69	0,70	0,62
6	0,69	0,70	0,62

4.4 Avaliação do comportamento das variáveis dos subgrupos I, II e III ao longo do protocolo

Para a análise do comportamento das variáveis ao longo de todos os momentos do protocolo (T0=basal, T1= 3meses e T2= 6 meses) foi necessário retirar do estudo os animais que vieram a óbito dentro do período de avaliação e por isto não apresentavam todas as informações em relação aos tempos estudados. Portanto, a análise foi realizada somente com os dados dos animais que sobreviveram durante todo o protocolo como mostram os itens a seguir.

4.4.1 Estudo do peso

Pela Análise de Variância com medidas repetidas (ANOVA) dos 3 subgrupos (I, II e III) observou-se que os mesmos não apresentaram diferença de comportamento ($p=0,354$) e não diferiram nas médias dos três momentos avaliados ($p=0,437$). Não houve alteração desta medida ao longo das avaliações para os três grupos ($p=0,770$). A tabela 16 mostra os valores das médias, desvio padrão, mínimo e máximo do peso em relação ao tempo e aos grupos estudados.

Tabela 16: Valores de médias, desvio-padrão, mínimo e máximo de peso (kg) nos momentos de avaliação divididos por subgrupo de estudo.

Subgrupo	Momento	n	Média	dp	Mínimo	Máximo
I	Basal	9	5,96	2,40	2,90	10,25
	3 meses	9	5,96	2,44	3,00	10,45
	6 meses	9	5,84	2,36	2,90	10,05
II	Basal	7	8,61	6,01	3,45	21,00
	3 meses	7	8,81	6,86	3,20	23,40
	6 meses	7	8,83	7,17	3,10	24,15
III	Basal	8	8,38	4,06	3,00	14,00
	3 meses	8	8,22	4,05	3,00	13,60
	6 meses	8	8,73	4,38	3,00	15,00

4.4.2 Estudo do escore de qualidade de vida (questionário FETCH)

A análise do escore de pontuações do questionário de qualidade de vida (FETCH) indicou que houve alteração significativa deste nos três subgrupos.

Nos subgrupos I e II, o momento basal diferiu significativamente do momento 6 meses ($p < 0,05$) com diminuição de valores. As demais comparações não apresentaram diferença significativa. Entretanto, para o subgrupo II foi possível observar uma tendência ($p < 0,10$) de diminuição dos valores de FETCH no momento 3 meses enquanto que para o subgrupo I não existiu esta tendência ($p > 0,20$) neste momento.

No subgrupo III o momento basal diferiu significativamente dos momentos 3 meses e 6 meses ($p < 0,05$) com diminuição de valores. As demais comparações não apresentaram diferença significativa

Através do teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis observou-se que os três subgrupos não diferiram em relação ao momento basal ($p = 0,051$), 3 meses ($p = 0,403$) e 6 meses ($p = 0,414$).

A tabela 17 mostra os valores das médias, desvio padrão, mínimo, máximo e mediana dos escores de pontuação do FETCH em relação ao tempo e aos subgrupos estudados e a figura 15 mostra a evolução dos valores dos escores (FETCH) ao longo dos tempos de avaliação para os três subgrupos

Tabela 17: Valores de médias, desvio-padrão, mínimo, máximo e mediana do FETCH nos momentos de avaliação, segundo o subgrupo de estudo.

Subgrupo	Momento	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	Mediana	p*
I	Basal	9	5,56	4,67	2,00	17,00	4,00	
	3 meses	9	4,78	5,56	0,00	18,00	2,00	0,014
	6 meses	9	2,67	3,12	0,00	10,00	2,00	
II	Basal	7	11,29	5,12	5,00	21,00	9,00	
	3 meses	7	4,29	2,75	2,00	10,00	4,00	< 0,001
	6 meses	7	3,00	3,32	0,00	9,00	4,00	
III	Basal	8	15,50	9,94	2,00	31,00	16,50	
	3 meses	8	5,00	3,21	0,00	9,00	4,50	< 0,001
	6 meses	8	4,25	2,82	0,00	9,00	4,00	

(*) nível descritivo do teste não-paramétrico de Friedman.

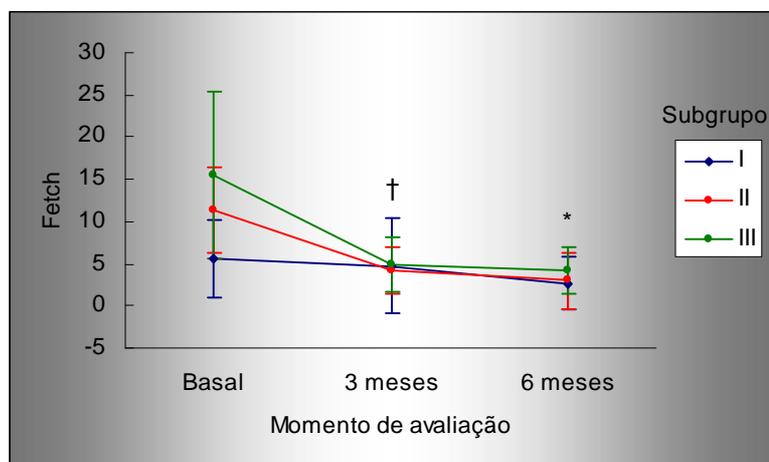


Figura 15: Evolução dos valores de pontuação do escore de qualidade de vida (FETCH) nos momentos de avaliação do estudo para os subgrupos I, II e III.

*Diferença entre o momento basal e 6 meses para os subgrupos I, II e III ($p < 0,05$, ANOVA). †Diferença entre o momento basal e 3 meses para o subgrupo III ($p < 0,05$, ANOVA).

4.4.3 Estudo das variáveis laboratoriais

Pela análise dos resultados expostos na tabela 18 observou-se que não houve alteração estatisticamente significativa para as variáveis: NE, Tn I, Na e uréia nos três subgrupos de acordo com o teste não-paramétrico de Friedman. Verificou-se também por meio de outro teste não-paramétrico, Kruskal-Wallis, que para essas mesmas variáveis os três subgrupos não diferiram ao longo das avaliações, ou seja, nos momentos basal, 3 meses e 6 meses.

Tabela 18: Valores de média, mediana e desvio-padrão das variáveis laboratoriais nos 3 momentos de avaliação para os 3 subgrupos

	SUBGRUPO I (n=9)			SUBGRUPO II (n=7)			SUBGRUPO III (n=8)		
	Basal	3 meses	6 meses	Basal	3 meses	6 meses	Basal	3 meses	6 meses
NE (pcg/ml)	417,56; 262,00 ± 354,02	313,22; 302,00 ± 148,31	327,11; 306,00 ± 223,14	474,71; 268,00 ± 538,64	325,14; 227,00 ± 218,48	368,00; 426,00 ± 228,64	484,50; 328,00 ± 488,45	257,88; 239,50 ± 117,31	289,63; 261,50 ± 113,44
Tn I (ng/ml)	0,10; 0,00 ± 0,17	0,12; 0,08 ± 0,13	0,08; 0,00 ± 0,17	0,07; 0,00 ± 0,12	0,03; 0,00 ± 0,07	0,08; 0,00 ± 0,10	0,12; 0,08 ± 0,14	0,10; 0,08 ± 0,11	0,14; 0,20 ± 0,12
Na * (mEq/l)	148,89; 148,00 ± 5,09	145,33; 146,00 ± 3,97	147,67; 147,00 ± 1,73	144,00; 145,50 ± 3,58	144,67; 144,50 ± 1,21	146,00; 147,00 ± 2,31	147,63; 147,50 ± 2,45	147,13; 147,50 ± 2,80	147,38; 147,00 ± 2,07
Uréia (mg/dl)	44,00; 46,00 ± 15,82	40,33; 36,00 ± 11,59	55,00; 49,00 ± 29,30	41,57; 29,00 ± 26,27	63,00; 45,00 ± 57,09	49,00; 30,00 ± 35,66	52,84; 42,35 ± 25,61	100,38; 50,00 ± 106,41	72,88; 54,50 ± 56,57

NE= norepinefrina; Tn I= troponina I; Na= sódio. * Para o Na (mEq/l): Subgrupo II (n=6)

Para análise dos resultados da variável creatinina foi utilizado o teste ANOVA com medidas repetidas. Por essa análise observou-se que os 3 subgrupos não apresentaram diferença de comportamento ($p=0,233$) e não diferiram nas médias dos três momentos avaliados ($p=0,926$). Não houve também alteração desta medida ao longo das avaliações para os três grupos ($p=0,092$). Os valores de médias, desvio-padrão, mínimo, máximo dos resultados de creatinina encontram-se na tabela 19

Tabela 19: Valores de média e desvio-padrão de creatinina (mg/dl) nos 3 momentos de avaliação divididos de acordo com o subgrupo de estudo

Subgrupo	Momento	n	Média	dp
I	Basal	9	0,91	0,13
	3 meses	9	0,83	0,27
	6 meses	9	0,97	0,37
II	Basal	7	0,80	0,19
	3 meses	7	0,89	0,30
	6 meses	7	0,90	0,14
III	Basal	8	0,75	0,23
	3 meses	8	1,01	0,61
	6 meses	8	1,00	0,44

4.4.4 Estudo da frequência cardíaca estimada pelo eletrocardiograma- FC (ECG)

Através do teste ANOVA com medidas repetidas observou-se que os grupos não apresentaram diferença de comportamento ($p=0,569$) e não diferiram nas médias dos três momentos avaliados ($p=0,585$). Houve alteração desta medida ao longo das avaliações para os três subgrupos ($p=0,035$). O momento basal não diferiu do momento 3 meses ($p=0,169$) e diferiu do momento 6 meses ($p=0,023$); o momento 3 meses não diferiu do momento 6 meses ($p=0,166$). Portanto, o momento 6 meses é significativamente menor do que o momento basal nos três grupos. Os valores de médias, desvio-padrão, mínimo, máximo e mediana dos valores de FC estimados pelo ECG encontram-se na tabela 20. A figura 16 mostra o gráfico de comportamento desta variável ao longo dos tempos do estudo para os três subgrupos.

Tabela 20: Valores de média, desvio-padrão, mínimo, máximo da FC pelo ECG (bpm) nos momentos de avaliação, segundo o subgrupo de estudo.

Subgrupo	Momento	n	Média	dp	Mínimo	Máximo
I	Basal	9	139,44	22,97	95,00	170,00
	3 meses	9	138,89	16,16	120,00	170,00
	6 meses	9	126,67	12,25	100,00	140,00
II	Basal	7	128,57	31,32	90,00	180,00
	3 meses	7	124,29	23,70	90,00	160,00
	6 meses	7	117,14	25,63	80,00	150,00
III	Basal	8	142,50	53,39	60,00	230,00
	3 meses	8	118,75	30,44	70,00	160,00
	6 meses	8	117,75	28,92	80,00	165,00

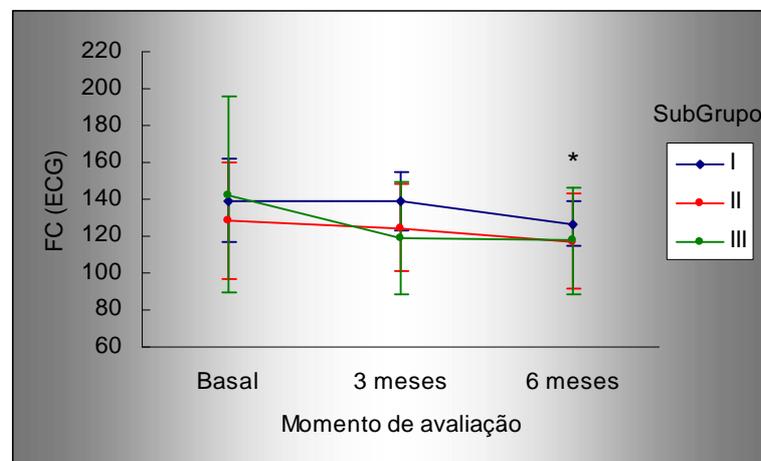


Figura 16: Evolução dos valores de FC estimada pelo ECG (bpm) nos momentos de avaliação do estudo para os subgrupos I, II e III. *Diferença entre o momento basal e 6 meses para os subgrupos I, II e III ($p=0,023$, ANOVA).

4.4.5 Estudo da pressão arterial sistólica (PAS)

Através da Análise de Variância com medidas repetidas (ANOVA) observou-se que os subgrupos não apresentaram diferença de comportamento ($p=0,271$) e não diferiram nas médias dos três momentos avaliados ($p=0,623$). Não houve também alteração desta medida ao longo das avaliações para os três subgrupos ($p=0,068$). Os valores de médias, desvio-padrão, mínimo, máximo e mediana apresentam-se na tabela 21.

Tabela 21: Valores de médias, desvio-padrão, mínimo e máximo dos valores de PAS (mmHg) nos momentos de avaliação, segundo o subgrupo de estudo.

Subgrupo	Momento	n	Média	dp	Mínimo	Máximo
I	Basal	9	123,33	18,54	100,00	150,00
	3 meses	9	127,22	19,54	110,00	170,00
	6 meses	9	126,22	14,49	90,00	140,00
II	Basal	6	151,67	22,29	120,00	180,00
	3 meses	6	128,33	26,39	90,00	160,00
	6 meses	6	118,33	24,01	90,00	160,00
III	Basal	8	138,25	31,47	90,00	180,00
	3 meses	8	124,75	30,69	80,00	180,00
	6 meses	8	121,88	15,14	100,00	150,00

4.4.6 Estudo da pressão arterial diastólica (PAD)

Através da Análise de Variância com medidas repetidas observou-se que os subgrupos não apresentam diferença de comportamento ($p=0,656$) e não diferem nas médias dos três momentos avaliados ($p=0,545$). Não houve alteração desta medida ao longo das avaliações para os três subgrupos ($p=0,534$). Os valores de médias, desvio-padrão, mínimo, máximo e mediana da PAD encontram-se na tabela 22

Tabela 22: Valores de médias, desvio-padrão, mínimo e máximo dos valores de PAD (mmHg) nos momentos de avaliação, segundo o subgrupo de estudo.

Subgrupo	Momento	n	Média	dp	Mínimo	Máximo
I	Basal	9	73,89	11,67	60,00	90,00
	3 meses	9	82,22	17,16	60,00	110,00
	6 meses	9	77,11	12,30	50,00	92,00
II	Basal	6	88,00	8,37	80,00	100,00
	3 meses	6	82,00	8,37	70,00	90,00
	6 meses	6	76,00	16,73	60,00	100,00
III	Basal	8	81,14	21,93	43,00	100,00
	3 meses	8	84,86	18,00	55,00	110,00
	6 meses	8	81,00	6,86	72,00	90,00

4.4.7 Avaliação das variáveis ecocardiográficas ao longo dos tempos do estudo

Pela análise dos resultados das variáveis ecocardiográficas pelo teste ANOVA para medidas repetidas constatou-se que os 3 subgrupos em estudo não apresentaram diferença de comportamento e não diferiram nas médias dos três momentos avaliados: basal, 3 e 6 meses . Não houve também alteração destas variáveis ao longo das avaliações (basal, 3 e 6 meses) para os três subgrupos. Os resultados apresentam-se na tabela 23, a seguir.

Tabela 23: Valores de média e desvio-padrão das variáveis ecocardiográficas nos 3 momentos de avaliação para os 3 subgrupos

	SUBGRUPO I (n=9)			SUBGRUPO II (n=7)			SUBGRUPO III (n=8)		
	Basal	3 meses	6 meses	Basal	3 meses	6 meses	Basal	3 meses	6 meses
ES (cm)	0,56 ± 0,13	0,54 ± 0,11	0,57 ± 0,13	0,57 ± 0,18	0,56 ± 0,18	0,57 ± 0,14	0,69 ± 0,16	0,64 ± 0,14	0,66 ± 0,11
EPVE (cm)	0,54 ± 0,11	0,54 ± 0,11	0,57 ± 0,13	0,57 ± 0,18	0,57 ± 0,17	0,57 ± 0,14	0,69 ± 0,16	0,64 ± 0,14	0,66 ± 0,11
DDVE (cm)	2,94 ± 0,67	2,93 ± 0,66	3,02 ± 0,61	3,21 ± 0,62	3,27 ± 0,65	3,31 ± 0,72	3,06 ± 1,05	3,21 ± 0,91	3,23 ± 0,87
DSVE (cm)	1,51 ± 0,36	1,53 ± 0,43	1,61 ± 0,35	1,73 ± 0,52	1,69 ± 0,53	1,80 ± 0,49	1,60 ± 0,67	1,86 ± 0,57	1,70 ± 0,54
Fen (%)	48,89 ± 3,89	48,33 ± 5,05	47,00 ± 3,77	48,29 ± 8,08	49,29 ± 5,85	46,29 ± 4,07	48,38 ± 9,49	42,75 ± 2,92	47,63 ± 5,93
Fej	0,82 ± 0,04	0,80 ± 0,05	0,80 ± 0,04	0,81 ± 0,09	0,82 ± 0,07	0,79 ± 0,05	0,80 ± 0,09	0,76 ± 0,04	0,80 ± 0,06
AE/Ao	1,50 ± 0,26	1,54 ± 0,25	1,54 ± 0,32	1,56 ± 0,28	1,64 ± 0,41	1,57 ± 0,21	1,50 ± 0,25	1,54 ± 0,30	1,53 ± 0,17

ES= espessura de septo interventricular na sístole; EPVE=espessura da parede livre do ventrículo esquerdo na diástole; DDVE=diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE=diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; Fen= fração de encurtamento do ventrículo esquerdo; Fej= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Ao= raiz da aorta; AE= diâmetro do átrio esquerdo; AE/Ao= relação entre AE e Ao.

4.4.8 Avaliação das variáveis classificatórias (classe funcional, ritmo cardíaco e grau de regurgitação mitral avaliado pelo Doppler) ao longo dos tempos do estudo para os 3 subgrupos

4.4.8.1 Classe funcional (CF) de insuficiência cardíaca (NYHA)

Para os animais do subgrupo I observou-se uma melhora da CF (de III-II) em apenas 1 animal (11,1%) quando comparado o momento basal versus momento 3 meses. Se comparado o momento 3 meses com o 6 meses no mesmo subgrupo observou-se mudança de II para I em 3 animais (33,3%). Entretanto, a análise estatística desses resultados (teste qui-quadrado) não indicou diferença significativa ($p=0,257$). Para os animais do subgrupo II, do momento basal para 3 meses, houve melhora da CF em 4 animais (2 de II-I e 2 de III-II) (57,1%). Neste mesmo subgrupo, quando comparados os momentos 3 meses com o 6 meses, não se observou nenhuma alteração. Comparadas as proporções dos animais que apresentaram melhora de CF neste subgrupo constatou-se que a diferença foi estatisticamente significante ($p=0,018$). Para os animais do subgrupo III, entre os momentos basal e 3 meses, em 37,5% (3 casos) houve uma mudança de CF de III para II. Já entre os momentos 3 e 6 meses observou-se melhora de apenas 1 animal (de II-I) (12,5%). Quando comparadas estatisticamente, entretanto, as proporções de melhora de CF neste subgrupo não diferiram ($p=0,12$), como mostram os dados da tabela 24.

Tabela 24: Valores de freqüências absolutas e relativas do número de animais que melhoraram a CF entre os momentos de avaliação para os 3 subgrupos do estudo

Subgrupo	Animais com melhora de CF Basal X 3 meses		Animais com melhora de CF 3 meses X 6 meses		p*
	n	%	n	%	
	I (n=9)	1	11,1	3	
II (n=7)	4	57,1	0	0	0,018
III (n=8)	3	37,5	1	12,5	0,12

* Nível descritivo de propabilidade do teste qui-quadrado

4.4.8.2 Ritmo cardíaco (simpático ou parasimpático)

Pela análise dos resultados (tabela 25) observou-se que os 3 subgrupos não apresentaram diferença significativa em relação ao ritmo nos três momentos avaliados. Também não houve alteração significativa do ritmo simpático para os subgrupos I, II e III ao longo das avaliações realizadas (teste não-paramétrico de McNemar: Basal x 3 meses; Basal x 6 meses e 3 x 6 meses).

Tabela 25: Valores de freqüências absolutas e relativas do ritmo simpático, segundo o subgrupo e momento de avaliação

Momento	Subgrupo						p
	I		II		III		
	n	%	n	%	n	%	
Basal	4	30,8	3	30,0	7	53,9	0,383 ^(a)
3 meses	2	20,0	2	22,2	5	50,0	0,404 ^(b)
6 meses	1	11,1	2	28,6	2	33,3	0,550 ^(b)

(a) nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado.

(b) nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher.

4.4.8.2 Grau de regurgitação mitral avaliado pelo Doppler

Em relação ao grau de regurgitação mitral estimada pelo Doppler a análise dos resultados (tabela 26) não apresentou diferença significativa para os grupos nos três momentos avaliados.

Além disso, não houve alteração significativa do grau de regurgitação mitral (Doppler) para os subgrupos I, II e III ao longo das avaliações realizadas (teste não-paramétrico de McNemar: Basal x 3 meses; Basal x 6 meses e 3 x 6 meses).

Tabela 26: Valores de freqüências absolutas e relativas do grau de regurgitação mitral (grau considerado importante) pela avaliação pelo Doppler segundo o subgrupo e momento de avaliação

Momento	Subgrupo						p
	I		II		III		
	n	%	n	%	n	%	
Basal	8	61,5	5	50,0	5	38,5	0,500 ^(a)
3 meses	5	50,0	5	55,6	5	45,5	1,000 ^(b)
6 meses	4	44,4	4	57,1	2	25,0	0,515 ^(b)

(a) nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado.

(b) nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher.

4.5 Estudo dos fatores prognósticos de óbito

4.5.1 Análise univariada

A tabela 27 descrita a seguir indica os testes estatísticos realizados para algumas variáveis clínicas e laboratoriais do estudo no momento basal, separadas por presença ou não de óbito ao longo do estudo. Pela análise destes resultados observou-se que o grupo com óbito apresentou valores

significativamente maiores das variáveis: FETCH, NE, Tn I e FC (ECG) em comparação com o outro grupo no momento basal.

Tabela 27: Valores de média e desvio-padrão de algumas variáveis clínicas e laboratoriais dos 36 cães do grupo experimental no momento basal divididos por presença ou não de óbito ao longo do estudo

	Óbito						p
	Não (n=24)			Sim (n=12)			
Idade (anos)	10,5	±	2,17	11,00	±	1,48	0,478 ^(a)
Peso (kg)	7,54	±	4,24	8,07	±	5,41	0,748 ^(a)
FETCH	10,54	±	7,93	23,67	±	9,66	< 0,001 ^(b)
NE (pg/ml)	456,54	±	439,16	684,00	±	378,12	0,018 ^(b)
Tn I (ng/ml)	0,09	±	0,14	0,37	±	0,39	0,007 ^(b)
Na (mEq/l)	147,25	±	4,19	146,36	±	3,60	0,550 ^(a)
FC (ECG) (bpm)	137,29	±	36,62	158,33	±	22,50	0,041 ^(a)
PAS (mmHg)	134,83	±	26,18	136,75	±	23,01	0,831 ^(a)
PAD (mmHg)	79,29	±	15,33	81,90	±	21,09	0,689 ^(a)

(a) nível descritivo de probabilidade do teste t de Student

(b) nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Mann-Whitney

As principais variáveis ecocardiográficas também foram analisadas no momento basal e separadas por presença ou não de óbito ao longo do estudo e observou-se que o grupo com óbito diferiu em relação a DDVE, DSVE, e AE/Ao (tabela 28). O grupo com óbito apresentou valores significativamente maiores das variáveis DDVE, DSVE e AE/Ao no momento basal quando comparados aos do outro grupo.

Tabela 28: Valores de média e desvio-padrão das variáveis ecocardiográficas dos 36 cães do grupo experimental no momento basal divididos por presença ou não de óbito ao longo do estudo

	Óbito						p*
	Não (n=24)			Sim (n=12)			
ES VE (cm)	0,60	±	0,16	0,59	±	0,09	0,807
EP VE (cm)	0,60	±	0,16	0,59	±	0,09	0,842
DDVE (cm)	3,06	±	0,78	4,06	±	1,26	0,024
DSVE (cm)	1,60	±	0,51	2,19	±	0,84	0,041
Fen (%)	48,54	±	7,05	45,92	±	5,98	0,277
Fej	0,81	±	0,07	0,77	±	0,06	0,161
AE/Ao	1,52	±	0,25	2,04	±	0,39	< 0,001

(*) nível descritivo de probabilidade do teste t de Student

Em relação às variáveis: raça, sexo, classe funcional (NYHA), ritmo cardíaco e grau de regurgitação mitral (avaliado pelo Doppler), foi possível observar um aumento estatisticamente significativo na porcentagem de óbito entre animais do sexo masculino, CF III-IV e ritmo simpático como mostra a tabela 29, a seguir.

Tabela 29: Valores de freqüências absolutas e relativas das variáveis raça, sexo, classe funcional (NYHA), ritmo cardíaco e grau de regurgitação mitral dos cães do grupo experimental divididos por presença ou não de óbito

Variável	Categoria	Óbito				p
		Não (n=24)		Sim (n=12)		
		n	%	n	%	
	Basset hound	0	0,0	1	8,3	0,186 ^(b)
	Beagle	0	0,0	1	8,3	
	Cocker	1	4,2	0	0,0	
	Daschund	0	0,0	1	8,3	
	Lhasa Apso	1	4,2	0	0,0	
	Pinscher	1	4,2	2	16,7	
	Poodle	17	70,8	6	50,0	
	SRD	4	16,7	1	8,3	
Sexo	Macho	12	50,0	11	91,7	0,025 ^(b)
CF	III-IV	6	25,0	9	75,0	0,004 ^(a)
Ritmo	Simpatico	3	12,5	9	75,0	<0,001 ^(a)
Doppler	RD	1	4,2	0	0,0	0,185 ^(b)
	RDM	3	12,5	0	0,0	
	RM	11	45,8	3	25,0	
	RMI	3	12,5	1	8,3	
	RI	6	25,0	8	66,7	

(a) nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado

(b) nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher.

4.5.2 Análise multivariada com todas as variáveis

As variáveis FETCH, NE, Tn I, FC (ECG), DDVE, DSVE, AE/Ao, sexo macho, CF III-IV e ritmo simpático foram analisadas utilizando-se um modelo de regressão logística ajustado pela seleção das variáveis por “stepwise”. As medidas selecionadas foram AE/Ao ($p=0,019$) e presença ou não de ritmo simpático ($p=0,027$).

Graficamente temos:

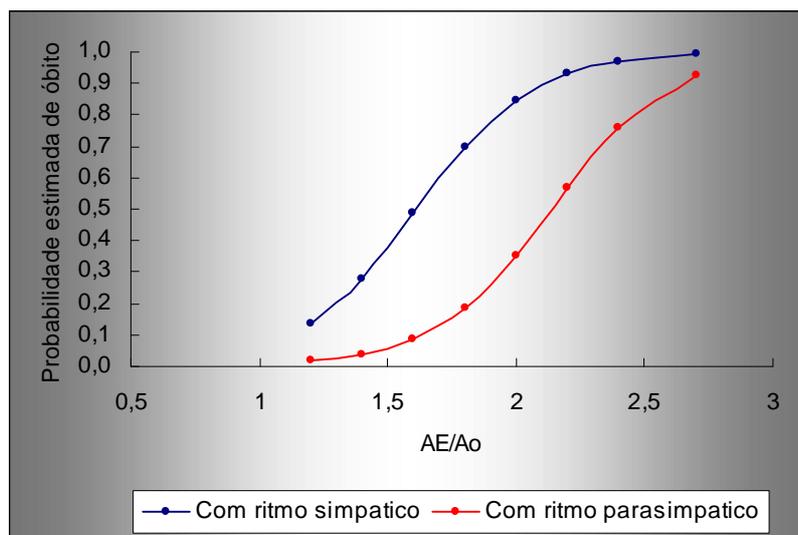


Figura 17: Modelo de regressão logística ajustado indicando a probabilidade estimada de óbito para os animais do grupo experimental separados de acordo com o ritmo cardíaco e relação AE/Ao. $[\log(p/(1-p)) = -9,45 + 4,42 \cdot AE/Ao + 2,32 \cdot \text{ritmo simpático}]$.

A figura 17 e a tabela 30 indicam as probabilidades de óbito estimadas para alguns valores de AE/Ao na presença ou não de ritmo simpático.

Tabela 30: Probabilidades de óbito (PO) estimadas para alguns valores da relação AE/Ao na presença ou não de ritmo simpático para os animais do grupo experimental

AE/Ao	PO	PO
	com ritmo simpático	com ritmo parasimpático
1,2	0,14	0,02
1,4	0,28	0,04
1,6	0,49	0,08
1,8	0,70	0,18
2,0	0,85	0,35
2,2	0,93	0,57
2,4	0,97	0,76
2,7	0,99	0,92

Por meio da curva ROC (figura 18) obteve-se um ponto de corte para AE/Ao igual a 1,70, que nos forneceu os seguintes índices de eficiência:

Sensibilidade = 60,0%

Especificidade = 85,7%

Valor preditivo + = 75%

Valor preditivo - = 75,0%

Acurácia = 75,0%

“Odds ratio” = 9,00 (IC a 95%: 1,82 ; 44,59)

Portanto os cães que apresentam AE/Ao maior ou igual a 1,70 possuem 9 vezes maior chance de óbito do que os que possuem AE/Ao abaixo de 1,70.

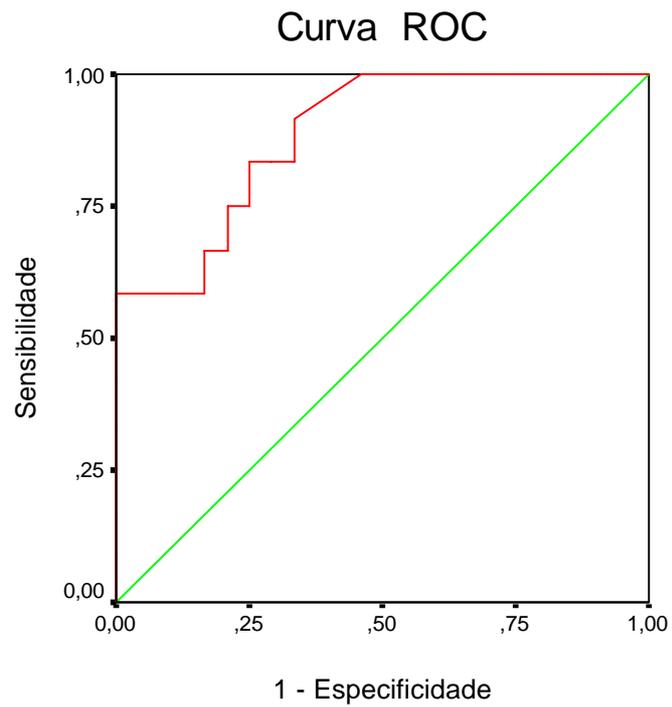


Fig 18: Curva ROC para a determinação do melhor valor de corte para a relação AE/Ao. Área sob a curva = 0,887.

4.5.3 Análise multivariada sem as variáveis ecocardiográficas

As variáveis clínicas e laboratoriais, FETCH, FC (ECG), NE, Tn I, sexo masculino, CF III-IV e ritmo simpático, foram analisadas utilizando-se o mesmo modelo de regressão logística ajustado com a seleção das variáveis por “stepwise”. As medidas selecionadas foram as variáveis clínicas: presença ou não de ritmo simpático ($p=0,022$) e FETCH ($p=0,036$).

Graficamente temos:

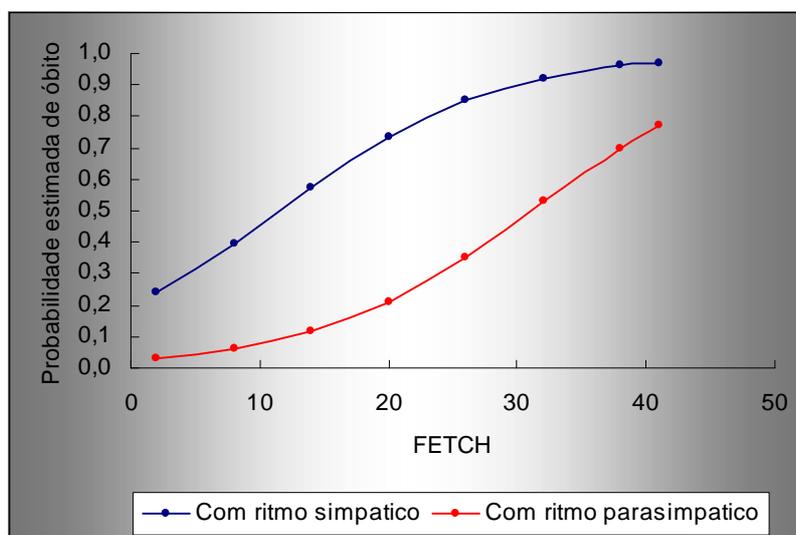


Figura 19: Modelo de regressão logística ajustado indicando a probabilidade estimada de óbito para os animais do grupo experimental separados de acordo com o ritmo cardíaco e escore de qualidade de vida (FETCH). $[\log(p/(1-p)) = -1,95 + 2,34 \cdot \text{Ritmo simpático} + 0,12 \cdot \text{FETCH}]$

A figura 19 e a tabela 31 indicam as probabilidades de óbito estimadas para alguns valores de escore de qualidade de vida (FETCH) na presença ou não de ritmo simpático.

Tabela 31: Probabilidades de óbito (PO) estimadas para alguns valores do escore de qualidade de vida (FETCH) na presença ou não de ritmo simpático para os animais do grupo experimental

FETCH	PO	PO
	com ritmo simpático	com ritmo parasimpático
2	0,24	0,03
8	0,40	0,06
14	0,57	0,12
20	0,73	0,21
26	0,85	0,35
32	0,92	0,53
38	0,96	0,70
41	0,97	0,77

Por meio da curva ROC (figura 20) obteve-se um ponto de corte para FETCH igual a 17, que nos forneceu os seguintes índices de eficiência:

Sensibilidade = 60,0%

Especificidade = 85,7%

Valor preditivo + = 75%

Valor preditivo - = 75,0%

Acurácia = 75,0%

“Odds ratio” = 9,00 (IC a 95%: 1,82 ; 44,59)

Portanto os cães que apresentam FETCH maior ou igual a 17 possuem 9 vezes maior chance de óbito do que os que possuem FETCH abaixo de 17.

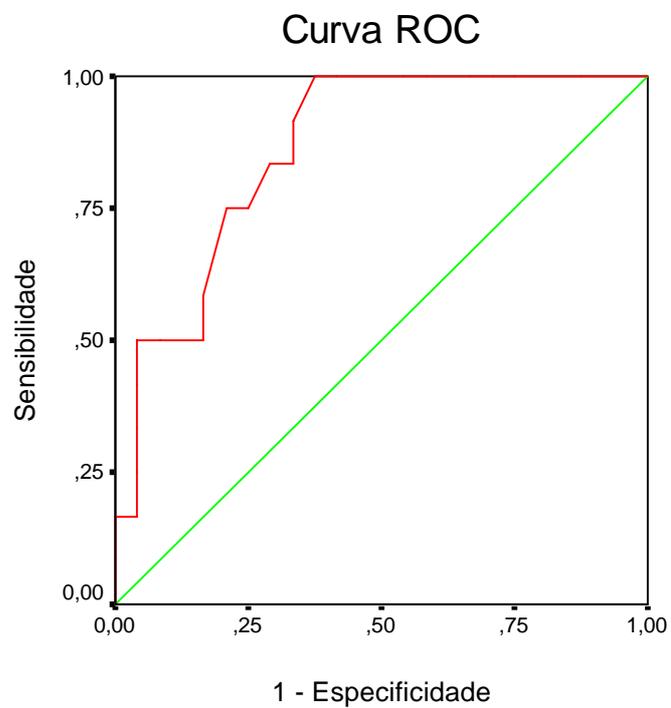


Fig 20: Curva ROC para a determinação do melhor valor de corte para o FETCH. Área sob a curva = 0,861.

][5.0 Discussão

A insuficiência mitral crônica (IM) é comumente observada em cães de pequeno porte com idade considerada idosa (a partir dos 6 anos) (Kitlesson, 1998b; Häggström et al., 2005, Hamlim, 2005; Marcondes Santos et al., 2006,). Neste presente estudo foi possível observar que os animais do grupo experimental apresentaram valores médios para a idade ($10,67 \pm 1,96$ anos) estatisticamente superiores aos dos animais do grupo controle ($7,2 \pm 2,5$ anos). Este fato deve-se à dificuldade, já descrita em outros protocolos (Marcondes Santos et al., 2006), em selecionar os animais de porte pequeno com idade mais avançada sem que estes apresentem alguma degeneração na valva mitral. Portanto, optou-se neste estudo pela composição do grupo controle (saudável) e experimental (IM) com idade média considerada idosa (> 6 anos) para ambos os grupos, ou seja, apesar de os grupos terem apontado diferença estatisticamente significativa em relação à idade, ambos apresentaram idades médias dentro da faixa considerada idosa para a espécie.

Para a correta caracterização do grupo experimental, as principais variáveis laboratoriais e ecocardiográficas foram também comparadas com as do grupo controle no momento basal. Foi possível observar que o grupo experimental apresentou valores de NE ($532,40 \pm 428,40$ pg/ml) e Na ($147,00 \pm 4,00$ mEq/l) significativamente maiores que os do grupo controle: NE ($230,40 \pm 124,70$ pg/ml) e Na ($145,10 \pm 1,60$ mEq/l) (tabela 2). Esta mesma constatação

foi observada em outros estudos (Ware et al., 1990; Marcondes Santos, 2006) e sugerem que as atividades simpática e do sistema renina-angiotensina-aldosterona encontram-se exacerbadas em cães com IM.

Com relação a outras variáveis laboratoriais, alguns autores levantaram a hipótese de que a TnI poderia ser útil na monitoração de cães com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) decorrentes da IM (Oyama e Sisson, 2004) e constataram nestes pacientes um aumento nos níveis deste marcador. O mesmo foi observado neste estudo com valores de TnI do grupo com IM significativamente maiores ($0,19 \pm 0,28$ ng/dl) em relação ao grupo controle ($0,02 \pm 0,05$ ng/dl) (tabela 2). Para confirmação de que estas variáveis poderiam auxiliar na monitoração da ICC dos cães avaliados optou-se por tentar associá-las com a classe funcional (CF) de IC (NYHA adaptado para uso veterinário) (Sisson e Kittleson, 1999). Foi possível observar uma associação entre a CF e os valores do escore do questionário FETCH de qualidade de vida, TnI e NE dos animais do grupo experimental no momento basal. O grupo com CF III-IV apresentou valores significativamente maiores para estas variáveis quando comparados ao grupo com CF I-II como mostra a tabela 4 e as figuras 4, 5 e 6. Nossos achados confirmam dados prévios da literatura veterinária (Freeman et al., 2005) aonde os valores dos escores do questionário FETCH de qualidade de vida também apresentaram correlação com a CF.

O mesmo foi observado em relação à NE (Ware et al. 1990; Marcondes Santos et al., 2006). Tais dados sugerem que os cães com IM apresentam uma atividade simpática exacerbada ao longo da evolução da IC, bem como uma

diminuição da qualidade de vida (estimada pelo FETCH). Alguns autores sugerem que anormalidades como lise celular, atrofia, vacuolização e necrose de miócitos possam ser as responsáveis pelo aumento da Tnl em cães com ICC e que a sua mensuração poderia ser utilizada nesta espécie como um biomarcador da injúria cardíaca (Oyama e Sisson, 2004). Para melhor avaliação da atividade simpática dos cães deste presente estudo correlacionaram-se os valores de NE no momento basal com alguns dos principais parâmetros avaliados, observando-se uma correlação significativa e positiva com os valores de FETCH e FC, ou seja, quanto maior os níveis de NE e portanto, da atividade simpática, maiores os valores de FC e pior a qualidade de vida dos cães (fig 7 e 8).

Em relação aos parâmetros ecocardiográficos, a comparação do grupo experimental com o grupo controle indicou uma diferença estatisticamente significativa para as variáveis: Fej, Fen e relação AE/Ao (tabela 3). Estes dados corroboram com dados de literatura de que cães com IM podem apresentar aumento atrial esquerdo e portanto valores maiores da relação AE/Ao e valores elevados de Fen e Fej quando comparados a animais clinicamente saudáveis (Häggström et al., 2005; Marcondes Santos et al., 2006). Da mesma forma que ocorre no homem, a IM cria uma situação de descompressão sistólica do VE por permitir seu esvaziamento para uma câmara de baixa pressão, o átrio esquerdo. Tal situação permite a manutenção e até aumento, dos índices sistólicos de contratilidade. Na verdade, a diminuição da pressão sistólica desvia parte da energia utilizada na contração do VE para a ejeção e não na

geração de pressão. No entanto, com a evolução da doença podem ocorrer dilatação, fibrose, hipertrofia e, por fim, queda dos índices sistólicos (Rossi, 2006; Marcondes Santos et al., 2006).

A composição dos subgrupos no momento basal pode ser considerada homogênea em relação ao sexo, raça, CF, qualidade de vida (FETCH), variáveis ecodoplercardiográficas e laboratoriais como mostram as tabelas 5 a 8. Com o intuito de evitar que as medicações que os animais recebiam antes do início do protocolo pudessem interferir de alguma forma nos resultados, foi feita uma análise comparativa nesse momento para os três subgrupos, que não apresentaram diferenças significativas. Após o início do estudo a única diferença introduzida diz respeito ao uso do carvedilol pelos pacientes dos subgrupos II e III (tabela 9) de forma a assegurar que os efeitos observados durante o estudo fossem decorrentes somente dos protocolos empregados.

Sabendo-se que a intensidade do treinamento físico pode influenciar na evolução favorável da insuficiência cardíaca, utilizou-se neste presente estudo um protocolo de treinamento físico considerado aeróbico. O benefício da utilização de um protocolo de treinamento físico aeróbico para pacientes com insuficiência cardíaca também pôde ser observado mais recentemente por Wisloff et al. (2007) em pacientes com IC decorrente da doença coronariana.

A avaliação do treinamento físico supervisionado nos subgrupos I e II foi realizada através de 3 testes ergométricos ao longo da fase de treinamento (T1, 45d e T2). Para confirmação do exercício aeróbico optou-se pela avaliação do lactato (Arokoski et al., 1993; Kittleson et al., 1996; Ferasin e Marcora, 2007)

mensurado antes e logo após o teste, juntamente com a monitoração da frequência cardíaca de treinamento (FCtr) (Alves et al., 2006; Ferasin e Marcora, 2007). A FCtr foi calculada previamente através do teste de esforço (ver métodos). As velocidades médias de treinamento foram calculadas durante a execução dos 3 testes ergométricos ao longo do estudo. Foi escolhida para os treinamentos subseqüentes a velocidade média em que a FCtr foi atingida durante o teste. Sabe-se que o aumento da concentração de lactato no sangue durante o treinamento físico pode ser decorrente de exercício considerado anaeróbico (Kittleson et al., 1996; Silva et al., 2000; Ferasin e Marcora, 2007). Os resultados obtidos na avaliação do lactato mensurado antes e após o exercício nos 3 testes ergométricos deste estudo (figs 11 e 12 e tabelas 11 e 12) indicaram que não houve diferença estatisticamente significativa antes e após o exercício, confirmando que os animais realizaram o treinamento aeróbico.

Além disto, foi possível observar que em ambos os subgrupos os cães apresentaram melhora semelhante no condicionamento físico ao longo do estudo já que atingiram valores crescentes de velocidade média de treinamento (tabela 13 , figura 13). Os valores de FCtr mantiveram-se estáveis ao longo do protocolo para o subgrupo I (T1=177,22±18,56; 45d= 175±18,20 e T2= 170±14,36 bpm). Entretanto, para o subgrupo II foi possível observar que a FCtr no momento T1 (170±22,73 bpm) diferiu dos momentos 45 dias (152,14±15,24 bpm) (p=0,009) e T2 (151,71±9,78 bpm) (p=0,025) e que a do momento 45 dias não diferiu do momento T2 (p=0,871) (tabela 10, figuras 9 e

10). Este fato pode ser atribuído ao uso de betabloqueador pelos animais do grupo II durante toda a fase de treinamento físico o qual segundo alguns autores pode alterar a frequência cardíaca durante o teste ergométrico (Alves et al., 2006).

Para avaliação das intercorrências e sobrevida durante o estudo foram analisados os dados dos 36 animais do grupo experimental divididos de acordo com o subgrupo de tratamento. Foi possível observar que não existiu diferença entre as probabilidades estimadas de sobrevida entre os subgrupos I (0,69), II (0,70) e III (0,62) ao longo dos 6 meses do estudo (tabela 15, figura 14). Os valores das probabilidades estimadas de sobrevida de cães com IM tratados durante o período de 6 meses somente com o inibidor de eca (benazepril) descritos na literatura (The BENCH study group, 1999) (0,63) são semelhantes aos valores encontrados neste estudo, indicando que a associação carvedilol e/ou exercício físico no tratamento de cães com IM não contribuiu para o aumento de sobrevida desses animais diferentemente do que ocorre na IC em seres humanos (Packer et al., 1996; Pipoli et al., 2004). Entretanto, estes estudos no homem foram realizados com um número muito maior de pacientes e nenhum deles com IC decorrente da IM, portanto, para a análise de sobrevida, sugere-se que um número maior de animais sejam reavaliados para a confirmação dos resultados obtidos para a IM na espécie canina.

Em relação às intercorrências, as principais observadas durante o estudo foram: síncope/pré-síncope, hipotensão, azotemia, internações devido à IC e óbito. Os 3 subgrupos analisados apresentaram resultados estatisticamente

semelhantes para o número de intercorrências, entretanto, foi possível observar que percentualmente o número das intercorrências hipotensão e azotemia, apesar de sem significado estatístico, foram superiores para os subgrupos II e III (tratados com o carvedilol) com valores de 23,1 e 20 % , respectivamente, para azotemia e valores de 46,2 e 30% para hipotensão, enquanto que o subgrupo I (sem carvedilol) apresentou valores de 7,7% para hipotensão e 0% para azotemia (tabela 14). Portanto, clinicamente estes valores devem ser levados em conta. Na análise das variáveis laboratoriais uréia e creatinina não foi possível observar diferença estatisticamente significativa ao longo do estudo (tabelas 18 e 19). Em relação ao comportamento da pressão arterial sistólica (PAS) não houve alteração desta medida ao longo das avaliações para os três subgrupos, porém, percebe-se uma tendência à diferença do comportamento desta variável entre os subgrupos com $p=0,068$, indicando valores estáveis de PAS ao longo do estudo para o subgrupo I (sem carvedilol) e tendência a valores decrescentes para os subgrupos II e III (com carvedilol) (tabela 21). Provavelmente a inserção de um número maior de animais por subgrupo tornaria esta tendência significativa. Os achados observados neste estudo são muito semelhantes aos levantados por Uechi (2002a) que descreveu uma diminuição da função renal, da pressão arterial e da FC em cães com IM induzida cirurgicamente tratados com carvedilol em dose similar. Estes mesmos autores sugerem que devido a estes achados, o tratamento com carvedilol em cães deve ser iniciado em doses baixas, com um aumento gradativo, até se atingir os valores esperados. Estes efeitos observados podem

ser devido à ação vasodilatadora (pelo bloqueio α_1 -adrenérgico) descrita com a utilização do carvedilol (Ruffolo Jr et al., 1990; Yue et al., 1992; Packer et al., 1996; Ishise et al., 1998; Bonagura, 2001). Torna-se importante, portanto, que o tratamento com carvedilol em cães com IM seja realizado inicialmente em subdose com aumento gradativo semanal até se atingir a dose esperada. Neste presente estudo, para uma maior segurança, durante a fase inicial do tratamento com carvedilol, os animais foram monitorados quanto à pressão arterial, FC e função renal. Aqueles que apresentaram azotemia ou hipotensão foram mantidos com tratamento em doses iniciais do carvedilol (ver métodos). Torna-se também essencial, pela análise dos resultados deste estudo, que a função renal seja monitorada freqüentemente nos cães com IM tratados com este betabloqueador.

Em relação à FC, observou-se uma diminuição estatisticamente significativa desta variável no momento 6 meses para os 3 subgrupos. Entretanto, para os subgrupos II e III observou-se uma tendência à queda gradativa da FC ao longo do protocolo até atingir valores estatisticamente significantes no momento 6 meses provavelmente devido à ação bloqueadora beta-adrenérgica do carvedilol (Chizzola et al., 2000). Já o subgrupo I apresentou uma queda brusca da FC somente após a associação do treinamento físico supervisionado ao tratamento convencional (tabela 20, figura 16). Outros autores (Kitagawa et al., 1997) também não observaram queda da FC após tratamento somente com o benazepril em um grupo de 31 cães com diagnóstico de IM, corroborando com os dados de FC encontrados neste estudo

no momento 3 meses para o subgrupo I. Por outro lado, a diminuição da FC após a fase de treinamento físico supervisionado em humanos com IC é descrita na literatura e muito provavelmente deve-se à modulação da atividade simpática que o exercício físico promove nestes pacientes (Badeer, 1975; Piepoli et al., 2004). A modulação da atividade simpática após um período de treinamento físico também foi observada mais recentemente em um estudo utilizando-se coelhos com insuficiência cardíaca congestiva induzida experimentalmente (Gao et al., 2007) o que fortalece a hipótese de que a associação do treinamento físico supervisionado possa ter promovido a queda da FC dos cães neste estudo (subgrupo I) no momento 6 meses.

Apesar das variáveis laboratoriais Tnl e Na estarem aumentadas nos cães com IM em relação ao grupo controle, não foi possível observar diferença estatisticamente significativa para estes parâmetros ao longo das avaliações nos 3 subgrupos (tabela 18). Quando avaliados os valores de NE dos animais ao longo do estudo, não foi possível também observar diferença estatisticamente significativa, apesar dos valores das médias serem inferiores no momento 6 meses (tabela 18). A mesma diminuição da FC sem diminuição dos valores de NE foi observada em estudo realizado com carvedilol na cardiomiopatia dilatada (CD) em humanos (Chizzola et al., 2000). Talvez a inclusão de um número maior de animais em cada subgrupo possa tornar estas diferenças estatisticamente significativas.

Em relação à classe funcional e à qualidade de vida estimada pelo questionário FETCH observou-se um comportamento clínico semelhante

destas variáveis ao longo do estudo. O subgrupo I apresentou melhora da qualidade de vida (FETCH) somente no momento 6 meses (após associação do treinamento físico supervisionado), enquanto que os subgrupos II e III já apresentaram, respectivamente, tanto uma tendência ($p < 0,1$) como uma melhora estatisticamente significativa ($p < 0,05$), após 3 meses de tratamento com o carvedilol, mantendo-se ambos os valores de FETCH com diferença estatisticamente significativa no momento 6 meses (tabela 17, figura 15).

Em relação à CF, apesar da melhora de CF ter sido significativa apenas para o subgrupo II (tabela 24), clinicamente a proporção das mudanças de CF devem ser consideradas. Foi observado um percentual de 11,1% de melhora de CF no momento 3 meses (tratamento convencional) versus 33,3% de melhora no momento 6 meses para o subgrupo I (após associação do treinamento físico supervisionado) e uma melhora de CF em 57,1 % e 37,5 % dos animais respectivamente para os subgrupos II e III já no momento 3 meses (tratamento com carvedilol). Estudos com um número maior de animais ainda devem ser realizados para confirmar se estas diferenças poderiam se tornar estatisticamente significativas como observado com a variável FETCH.

A melhora de qualidade de vida e CF observadas podem estar relacionadas à modulação da atividade simpática dos cães após associação do carvedilol e após associação do treinamento físico supervisionado já que houve uma diminuição gradativa da FC destes animais durante o tratamento com carvedilol nos subgrupos II e III e após a fase de treinamento físico supervisionado para o subgrupo I, semelhantemente ao observado na IC de

outras etiologias na espécie humana (Chizzola et al., 2000; Piepoli et al., 2004). Constatou-se ainda que nos animais do subgrupo II não foi possível associar a melhora destas variáveis ao treinamento físico supervisionado pois os animais já haviam apresentado uma melhora significativa após tratamento com carvedilol (momento 3 meses) mantendo-a até o momento 6 meses. No subgrupo I (que não recebeu carvedilol) foi possível observar que a melhora clínica mais acentuada deveu-se à associação do treinamento físico, com os animais atingindo valores menores de FC, FETCH e de classe funcional somente após o exercício. Nos subgrupos II e III o comportamento da FC e das variáveis CF e FETCH sugere que estes animais apresentaram melhora clínica já no momento 3 meses do estudo (devido provavelmente ao tratamento com carvedilol), mantendo-se este padrão até o final do estudo. Os 3 subgrupos atingiram uma melhora clínica similar no momento 6 meses provavelmente devido à modulação da atividade simpática (já que observou-se neste momento uma diminuição da FC para os 3 subgrupos: tabela 20, figura 16). Nagatsu et al. (2000) demonstraram em um modelo experimental de IM em cães que a diminuição da FC promovida pela ação betabloqueadora poderia ser a principal responsável pela melhoria dos índices de contratilidade cardíaca e conseqüente melhora clínica de pacientes com IC tratados com betabloqueadores. Para avaliar a influência da diminuição da FC sobre os índices de contratilidade cardíaca durante a evolução da IM estes autores compararam dois grupos de cães tratados com atenolol, sendo que em um dos grupos impediu-se a diminuição da FC, promovida pela ação

betabloqueadora, através da implantação de marcapasso. Constatou-se que apenas o grupo de cães com diminuição da FC decorrente da ação betabloqueadora apresentou uma melhora e restauração dos índices de contratilidade avaliados, levantando a hipótese de que a diminuição da FC poderia ser a maior responsável pela manutenção da contratilidade ventricular esquerda destes animais. Os dados levantados neste presente estudo reforçam a hipótese de que a diminuição da FC possa estar relacionada com a melhora clínica observada nos subgrupos II e III no momento 3 meses e nos 3 subgrupos no momento 6 meses.

Por outro lado, vale salientar que o subgrupo I apresentou valores percentuais menores de intercorrências como azotemia e hipotensão quando comparado aos tratados com carvedilol que, apesar de não serem estatisticamente diferentes, clinicamente estas intercorrências devem ser consideradas (tabela 14). Os resultados de melhora na qualidade de vida observados neste estudo corroboram com dados da literatura humana. Ueshima et al. (2004) e Meurin et al. (2005) avaliaram o efeito de um programa de treinamento físico após tratamento cirúrgico da IM e constataram melhora da qualidade de vida e da tolerância ao exercício, respectivamente. Chizzola et al. (2000), similarmente ao observado em nosso protocolo, constataram uma diminuição da FC e melhora de CF em pacientes humanos com diagnóstico de cardiomiopatia dilatada (CD), após a adição do carvedilol ao tratamento, sugerindo que o benefício observado poderia ser decorrente da ação bloqueadora beta e α_1 -adrenérgica, antioxidante, anti-proliferativa e

antiarrítmica deste fármaco. Da mesma forma, Franco et al. (2006), em estudo realizado com pacientes humanos em IC decorrente de diferentes etiologias observaram melhora da qualidade de vida após associação do treinamento físico supervisionado seguido de uma fase de treinamento não supervisionado.

Em relação às variáveis ecodopplercardiográficas, não foi possível observar alteração das mesmas ao longo deste estudo (tabelas 23 e 26). As principais variáveis ecodopplercardiográficas têm demonstrado um comportamento conflitante na literatura quando avaliadas ao longo do tratamento com betabloqueadores na IC em cães. O uso do betabloqueador atenolol promoveu a melhoria da função ventricular esquerda em cães com IM induzida experimentalmente após 3 meses de tratamento (Nemoto et al., 2002). Recentemente, outros autores (Gordo et al., 2005) descreveram uma redução no tamanho atrial esquerdo (estimado pela área diastólica máxima atrial esquerda em cm^2), além de uma melhoria na função ventricular esquerda de 5 cães assintomáticos com IM naturalmente adquirida, após 5 meses de tratamento com carvedilol. Entretanto, estes mesmos autores não observaram diferença de comportamento das variáveis ecocardiográficas DDVE, DSVE e relação AE/Ao ao longo do estudo, semelhante ao observado em nosso protocolo. O mesmo foi detectado por Rush et al. (2002) num estudo retrospectivo com metoprolol em cães com IC naturalmente adquirida decorrentes da IM e CD. Mais recentemente, Oh et al. (2007) descreveram em humanos uma evolução desfavorável da disfunção ventricular esquerda em um estudo retrospectivo com IM assintomática tratada com metoprolol e carvedilol.

Entretanto, estes mesmos autores ressaltam a necessidade da realização de um estudo controlado para melhor investigação já que os pacientes avaliados recebiam diferentes associações de vasodilatadores e diferentes doses dos betabloqueadores avaliados. Nagatsu et al. (1994) demonstraram em estudo prévio em cães que, após 3 meses da indução cirúrgica da IM, a evolução da disfunção ventricular esquerda poderia ser mascarada através do suporte adrenérgico exacerbado, que seria o grande responsável pela manutenção da contratilidade em índices considerados normais. Após o betabloqueio agudo estes autores observaram uma diminuição dos índices de contratilidade cardíaca, levantando a hipótese de que a modulação ou inibição desta atividade simpática poderia contribuir para uma diminuição contratilidade cardíaca. Entretanto, como já descrito anteriormente, o uso crônico do betabloqueador atenolol promoveu a melhoria da função ventricular esquerda em cães com IM induzida experimentalmente após 3 meses de tratamento (Nemoto et al., 2002) o que torna esta hipótese controversa.

Neste presente estudo os dados da fração de encurtamento e da fração de ejeção dos cães avaliados não apresentaram diferenças estatisticamente significativas ao longo do estudo (tabela 23) mesmo após associação do betabloqueador. É possível que a associação do vasodilatador, bem como do betabloqueador, com o treinamento físico supervisionado possa ter contribuído para a manutenção da fração de encurtamento e da fração de ejeção destes pacientes ou simplesmente que estas variáveis permaneçam inalteradas nestes animais durante o período de 6 meses da evolução natural e crônica da

doença. É importante salientar que pouquíssimos são os estudos utilizando moduladores da atividade simpática na IM e que a maioria foi realizada com a indução cirúrgica da IM em cães, que pode não mimetizar fielmente a evolução gradual e crônica da degeneração mixomatosa avaliada neste presente estudo e que seria um modelo que se aproxima mais da doença humana. Por outro lado, foi possível observar um maior número de intercorrências como azotemia e hipotensão nos subgrupos tratados com carvedilol durante o estudo e portanto, não se deve descartar a hipótese de que tais intercorrências possam ser decorrentes da vasodilatação promovida pelo carvedilol associado ao benazepril ou pela diminuição da contratilidade cardíaca decorrente da inibição da atividade simpática que seria a responsável pela manutenção dos índices de contratilidade dentro dos valores normais como descrito por Nagatsu et al. (1994). A utilização de métodos mais específicos e acurados para avaliação da contratilidade cardíaca nestes animais ainda deve ser implementada para um melhor entendimento da ação do treinamento físico e do carvedilol na contratilidade cardíaca destes pacientes. Um estudo avaliando a contratilidade cardíaca principalmente dos cães que apresentaram intercorrências num período maior de tempo poderia auxiliar nesta investigação.

Pela análise dos nossos resultados, foi possível observar que os animais do grupo experimental, em média, não apresentavam diferenças significativas para o diâmetro ventricular esquerdo quando comparados aos do grupo controle (tabela 3). Talvez a realização de um novo estudo incluindo apenas animais com aumento ventricular esquerdo possa esclarecer melhor o efeito do

carvedilol e do treinamento físico supervisionado sobre estas variáveis. Similarmente, a utilização de outros métodos (Gordon et al., 2005) com diferentes sensibilidades durante um período maior de avaliação poderia complementar e auxiliar numa melhor investigação do remodelamento cardíaco destes cães.

Para avaliação dos fatores prognósticos, os animais que vieram a óbito foram separados e suas variáveis analisadas no momento basal, comparando-as às do grupo que sobreviveu até o final do estudo. Foi possível observar que os animais do grupo óbito apresentaram valores mais elevados e estatisticamente significantes das variáveis ecocardiográficas DDVE, DSVE e relação AE/Ao (tabela 28) e das variáveis clínicas e laboratoriais : FETCH, NE, Tnl e FC (tabela 27). Não existem trabalhos correlacionando os valores do questionário FETCH de qualidade de vida com a mortalidade nos cães com IC. Em relação à Tnl, semelhantemente ao observado neste estudo, Oyama e Sisson (2004) demonstraram que os cães com diagnóstico de CD com valores elevados de Tnl apresentaram menor sobrevida. Na literatura humana a concentração plasmática de NE tem sido utilizada para avaliação do tônus simpático ao longo da IC e um aumento da sua concentração plasmática pode estar correlacionado com descompensação cardíaca, severidade dos sintomas e mortalidade (Rector et al., 1987; Abraham et al., 1990; Patel et al., 1991; Sato et al., 1997; Abraham, 1999; Houle e Billman, 1999; Sadanori et al., 2000). Os valores mais elevados de NE e FC no momento basal dos cães com IM que vieram a óbito podem também sugerir que a ativação simpática mais

exacerbada observada nestes pacientes estaria relacionada com a mortalidade e com a piora dos sintomas (já que neste estudo a NE apresentou correlação positiva com a CF) assim como levantado por outros autores (Thomas e Marks, 1978; Bristow, 1984; Rector et al., 1987; Ross et al., 1987; Ware, et al., 1990; Houle e Billman, 1999; Sadanori et al., 2000, Marcondes Santos et al., 2006).

Em cães, alguns ritmos cardíacos podem estar relacionados com uma maior atividade simpática ou parassimpática (Edwards, 1987; Tilley, 1992) (ver métodos). Neste estudo, similarmente ao observado com a NE e FC, os cães que vieram a óbito apresentaram um número maior de animais com ritmo predominantemente simpático no momento basal, corroborando com a hipótese de que a atividade simpática exacerbada possa ter efeito negativo na evolução da doença e mortalidade dos cães com IM como observado na IC da espécie humana. Foi possível observar ainda que os cães que vieram a óbito apresentaram um maior número de animais em CF III-IV e do sexo masculino quando comparados ao grupo que sobreviveu até o momento 6 meses (tabela 29). Este resultado está de acordo com dados da literatura veterinária (Kittleson, 1998b; Hamlin, 2005) que indicam que a doença pode ser mais freqüente nos machos, bem como a severidade dos sintomas.

Ainda em relação ao estudo de fatores prognósticos de óbito, estas variáveis que diferiram estatisticamente no momento basal para o grupo óbito, foram testadas através de análise multivariada. De todas as variáveis significativas testadas para o grupo óbito (clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas) foram selecionadas as variáveis AE/Ao e presença ou não

de ritmo simpático. Observou-se que os animais com valores mais elevados de AE/Ao com ritmo simpático apresentaram probabilidades maiores de óbito (figura 17 e tabela 30). Verificou-se também que os cães que apresentaram AE/Ao maior ou igual a 1,70 possuíam chance 9 vezes maior de óbito do que os que possuíam AE/Ao abaixo desse valor (figura 18).

Quando testadas apenas as variáveis clínicas e laboratoriais (sem as ecocardiográficas), foram selecionadas as variáveis FETCH e ritmo cardíaco (figura 19, tabela 31). Ou seja, os animais com valores mais elevados de FETCH e, portanto com pior qualidade de vida, se associados ao ritmo cardíaco simpático, apresentaram probabilidade de óbito superior, quando comparados aos animais com ritmo parasimpático, demonstrando novamente uma associação da atividade simpática exacerbada com a severidade dos sintomas e mortalidade, assim como observado na IC humana (Thomas e Marks, 1978; Francis et al., 1982; Bristow, 1984; Rector et al., 1987; Ross et al., 1987; Abraham et al., 1990; Patel et al., 1991; Sato et al., 1997; Sadanori et al., 2000).

Para cães que apresentaram FETCH maior ou igual a 17 a chance de óbito era 9 vezes maior para aqueles que possuíam FETCH abaixo de 17, mostrando que esse questionário de qualidade de vida, além de ser um método de fácil execução, é útil para a avaliação prognóstica de cães com IM (figura 20).

Na literatura veterinária não existem trabalhos utilizando estas variáveis como preditoras de óbito na IM canina, o que torna os achados deste estudo importantes para uma melhor avaliação prognóstica desta entidade mórbida.

Além disto, estes dados poderão ser úteis para uma análise mais acurada da doença valvar durante protocolos experimentais em que se utilizam cães com a doença naturalmente adquirida.

Os dados aqui apresentados são especialmente relevantes se considerarmos a escassez de trabalhos na literatura que utilizam um modelo com a degeneração mixomatosa crônica naturalmente adquirida em cães, mimetizando mais fielmente a doença no homem. Sabendo-se que a ativação simpática exacerbada observada em pacientes humanos com IM poderia contribuir para a evolução da doença e piora clínica dos pacientes, é de grande valia o melhor entendimento do efeito do treinamento físico supervisionado, do carvedilol, bem como sua associação como moduladores desta atividade simpática. O presente estudo levanta dados importantes que deverão contribuir na elaboração de protocolos utilizando-se moduladores da atividade simpática em pacientes humanos com IM. Os achados de melhoria clínica e de qualidade de vida observados pela associação do carvedilol e/ou treinamento físico dos cães avaliados poderão ainda ser importantes contribuintes para elaboração de novos protocolos terapêuticos a serem estudados na espécie humana, buscando a melhoria de qualidade de vida de pacientes em que a cirurgia valvar mitral seja contra-indicada. Mesmo dentre os pacientes candidatos à cirurgia valvar, seguindo a tendência de se estudar cada vez mais os procedimentos minimamente invasivos dentro da área de cirurgia cardíaca, os dados deste estudo poderão contribuir para que no futuro possam ser estudados protocolos com a associação de tratamentos clínicos e cirúrgicos

minimamente invasivos, objetivando a diminuição da evolução da IM, do remodelamento cardíaco, bem como a melhora clínica e da qualidade de vida destes pacientes.

6.0 Conclusões

6.1 Objetivos primários

- A associação do carvedilol e do programa de treinamento físico supervisionado ao tratamento convencional (benazepril) da IM crônica em cães não promoveu melhora da sobrevida e das variáveis laboratoriais e ecodopplercardiográficas em 6 meses de avaliação.
- Tanto o carvedilol quanto o programa de treinamento físico supervisionado promoveram a melhora da qualidade de vida e diminuição da FC dos cães avaliados durante o mesmo período

6.2 Objetivos secundários

- Concluiu-se que o grupo de animais que vieram a óbito, além de apresentarem valores maiores para as variáveis FETCH, NE, Tnl,

FC, DDVE, DSVE, AE/Ao, era um grupo de cães composto majoritariamente por machos , em CF (III-IV) e com ritmo cardíaco predominantemente simpático.

- Foram selecionadas como preditores para o óbito as variáveis AE/Ao, FETCH e ritmo cardíaco simpático.

8. Referências bibliográficas

Abraham, W. T.; Hensen, J.; Schrier, R. W. Elevation plasma noradrenaline concentrations in patients with low-output cardiac failure: dependence on increased noradrenaline secretion rates. **Clinical Science**, v.79,p-429-435,1990.

Abraham, W. T. Neurohormonal activation in heart failure:Pathophysiologic and Therapeutic implications.In: ACVIM, 17., 1999, Chicago,IL. **Proceedings of the 17th ACVIM**. p.75-77.

Al- Nasser, F.; Yousufuddin, M.; Al-Nozha, F.; Anker, S. D.; Coats, A. J. S.; Piepoli, M. F.; Ponikowski, P. P. Effect of carvedilol on exercise tolerance in patients with chronic heart failure and a restrictive left ventricular filling pattern. **The American Journal of Cardiology**, v. 91, n.15, 2003.

Alves, G. B.; Roveda, F.; Watanabe, E.; Nunes, N.; Nery, S. S.; Silva, C. E. G.; Oliveira, P. A. Reabilitação cardiovascular e condicionamento físico. In: Negrão, C. E.; Barreto, A. C. P. **Cardiologia do exercício: do atleta ao cardiopata**. 2 ed. São Paulo, Manole, 2006.

Aranda, J. E. C. Insuficiencia cardíaca e insuficiencia mitral pura. Impacto pronóstico y su mejor tratamiento. **Archivos de Cardiología de México**, v. 72, n. 1, p- S47-S51, 2002

Arokoski, J.; Miettinen, P. V. A.; Säämänen, A. M., Haapanen, K.; Parviainen, M.; Tammi, M.; helminen, H. J. Effects of aerobic long distance running training (up to 40 km. day⁻¹) of 1-year duration on blood and endocrine parameters of female beagle dogs. **European Journal of Applied Physiology**, v. 67, p. 321-29, 1993.

Badeer, H. S. Resting bradycardia of exercise training: a concept based on currently available data. **Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab**, v. 10, p. 533-60, 1975.

Barron, B. A.; Laughlin, M. H.; Gwartz, P. A. Exercise effect on canine and miniswine cardiac catecholamines and enkephalins. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 29, n. 10, p-1338-1343, 1997

Belerenian, G. C.; Mucha, C. J.; Camacho, A. A. Manejo de la Insuficiencia Cardíaca Congestiva. In: Belerenian, G. C.; Mucha, C. J.; Camacho, A. A. **Afecciones Cardiovasculares en Pequeños Animales**. Buenos Aires: Ed. Intermédica, 2001. p.103-107.

Benedict, C. R.; Shelton, B.; Johnstone, D. E.; Francis, G.; Greenberg, B.; Konstam, M.; Probsfield, J. L.; Yusuf, S. Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. **Circulation**, v. 94, n. 4, p. 690-697, 1996.

Bonagura, J. D. Canine Cardiomyopathy. In: CONGRESS OF THE WSAVA , 26., Vancouver, 2001. **Proceedings of the 26th Congress of the WSAVA**. p.103-106.

Bonagura, J. D. M-mode echocardiography basic principles. **Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice**, v. 12, n. 2, p. 299-319, 1983.

Boon, J. A. The echocardiographic examination. In: Boon, J. A. **Manual of veterinary echocardiography**. Baltimore : Williams and Wilkins, 1998. p. 151-260.

Bouloux, P.; Perret, D.; Besserg, G. M. Methodological considerations in the determination of plasma catecholamines by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 22, n. Pt2, p. 194-203, 1985.

Bristow, M. R. Pathophysiologic and pharmacologic rationales for clinical management of chronic heart failure with beta-blockingagents. **American Journal of Cardiology**, v. 71, n. 9, p. 12C-22C, 1993.

Bristow, M. R. The adrenergic nervous system in heart failure. **The New England Journal of Medicine**, v. 311, n.13, p. 850-851, 1984.

Brown, D. J.; Rush, J. E.; MacGregor, J.; Ross Jr., J. N.; Brewer, B.; Rand, W. M. M-mode echocardiographic ratio indices in normal dogs, cats and horses: A novel quantitative method. **Journal of Veterinary Internal Medicine.**, v. 17, p.653-62, 2003.

Brown, S. A.; Henik, R. A. Diagnosis and treatment of systemic hypertension. **The Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice**, v. 28, n. 6, p. 1481-1494, 1998.

Bühler, H. U.; Da Prada, M.; Haefely, W.; Picotti, G. B. Plasma adrenaline, noradrenaline and dopamine in manj and diferent animal species. **Journal of Physiology**, v. 276, n.6, p. 311-320, 1978.

Chizzola, P. R.; Freitas, H. F. G.; Caldas, M. A.; Costa, J. M.; Meneghetti, C.; Marinho, N. V. S.; Mansur, A. J.; Ramires, J. A. F.; Bocchi, E. A. Efeitos do carvedilol na insuficiência cardíaca por cardiomiopatia dilatada. Resultado de estudo duplo-cego, randômico, com grupo placebo-controle (Estudo CARIBE). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 74, n. 3, p. 233-37, 2000.

Cleland, J. G. F.; Mc Gowan, J.; Clark, A. The evidence for β -blockers in heart failure. **BMJ Publishing Group**, v.318, p. 824-887, 1999.

Cleland, J. G. F.; Swedberg, K. Carvedilol for heart failure, with care. **The Lancet**, v. 347, n. 4, 1994.

Cohn, L. J. Carvedilol. **The New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 18, p-1443-1444, 1999.

Cooper, H. A.; Gersh, B. J. Treatment of chronic mitral regurgitation. **American Heart journal**, v. 135, p. 925-936, 1998.

Davies, C. L.; Molyneux, S. G. Routine determination of plasma catecholamines using reversed-phase ion-pair high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. **Journal of Cromatography**, v. 231, n. 1, p. 41-51, 1982.

Dubach, P.; Sixt, S.; Myers, J. Exercise training in chronic heart failure: why, when and how. **Swiss Medical Weekly**, v.131, p-510-514, 2001.

Edwards, N. J. **Botons's handbook of canine and feline electrocardiography**. 2. ed. Philadelphia: Saunders, 1987. 381 p.

Ferasin, L.; Marcora, S. A pilot study to assess the feasibility of a submaximal exercise test to measure individual response to cardiac medication in dogs with acquired heart failure. **Veterinary Research Communications**, v. 31, n. 6, p. 725-37, 2007.

Francis, G. S.; Goldsmith, M. D.; Cohn, J. N. Relationship of exercise capacity to resting left ventricular performance and basal plasma norepinephrine levels in patients with congestive heart failure. **American Heart Journal**, v. 104, n. 4, p. 725 –731, 1982.

Franco, F. G. M.; Santos, A. C.; Rondon, M. U. P.; Trombetta, I. C.; Strunz, C.; Braga, A. M. W.; Middlekauff, H.; Negrão, C. E.; Barreto, A. C. P. Effects of home-based exercise training on neurovascular control in patients with heart failure. **European Journal of heart failure**, v. 8, issue 8, p. 851-55, 2006.

Freeman, L. M.; Rush, J. E.; Farabaugh, A. E.; Must, A. Development and evaluation of a questionnaire for assessing health-related quality of life in dogs with cardiac disease. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 226, n. 11, 2005. p. 1864-8.

Freitas, R. H. Metodologia do teste ergométrico. In: **Ergometria- Bases fisiológicas e metodologia para a prescrição do exercício**. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2004. p. 157-215.

Fuji, Y.; Wakao, Y. Spectral analysis of heart rate variability in dogs with mild mitral regurgitation. **American Journal of Veterinary Research**, v. 64, p-145-148, 2003.

Gao, L.; Wang, W.; Liu, D.; Zucker, I. H. Exercise training normalizes sympathetic outflow by central antioxidant mechanisms in rabbits with pacing-induced chronic heart failure. **Circulation**, n.115, p. 3095-3102, 2007.

Gordon, S.G.; Bahr, A.; Miller M.W.; Boothe, D. M.; Glaze, K. Short-term hemodynamic effects of chronic oral carvedilol in Cavalier King Charles Spaniels with asymptomatic chronic degenerative valve disease. In: 23rd Annual ACVIM forum, 2005. **Proceedings of the 23rd Annual ACVIM forum**, p. 765 .

Gwartz, P. A.; Brandt, M. A.; Mass, H. J.; Jones, C. E. Endurance training alters arterial baroreflex function in dogs. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 22, n. 2, p-200-6, 1989.

Haeusler, G. Pharmacology of beta-blockers: classical aspects and recent developments. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v.16, n. 5, p. S1-9, 1990.

Hägström, J.; Kvart, C.; Pedersen, H. D. Acquired valvular heart disease. In: Ettinger, S. J.; Feldman, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 6 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. p. 1022-39.

Hambrecht, R.; Gielen, S.; Linke, A.; Fiehn, E.; Yu, J.; Walther, C.; Schoene, N.; Schuler, G. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure. **Journal of the American Medical Association**, v. 283, n. 23, p-3095-3101, 2000.

Hamlin, R. L.; Benitz, A. M.; Ericsson, G. F.; Cifelli, S.; Daurio, C. P. Effects of enalapril on exercise tolerance and longevity in dogs with heart failure produced by iatrogenic mitral regurgitation. **Journal of Veterinary internal Medicine**, v.10, n. 2, p. 85-87, 1996.

Hamlin, R. L. Geriatric heart diseases in dogs. **Veterinary Clinics of North America- Small Animal Practice**, v. 35, p. 597-615, 2005.

Hamlin, R. L. Pathophysiology of heart failure. In: Fox, PR; Sisson, D.; Moise, N. S. **Textbook of canine and feline cardiology- principles and clinical practice**. 2. ed. Philadelphia: Saunders, 1999. p. 205-215.

Hosmer, D. e Lemeshow, S. In: John Wiley e Sons. **Applied Logistic Regression**, 1989, p. 307.

Houle, M. S.; Billman, G. E . Low-frequency component of heart rate variability spectrum: a poor marker of sympathetic activity. **American Journal of Physiology**, v. 276, n. 1Pt2, p. H215-223, 1999.

Ishise, H.; Asanoi, H.; Ishizaka, S.; Joho, S.; Kameyama, T.; Umeno, K.; Inoue, H. Time course of sympathovagal imbalance and left ventricular dysfunction in conscious dogs with heart failure. **Journal of Applied Physiology**, v. 84, n. 4, p. 1234-1241, 1998.

Katayama, S. A. Mitral regurgitation: clinical patterns, pathophysiology and natural history. **Medicine**, v. 51, p- 337-366, 1972.

Keeffe, B. G.; Otto, C. M. Mitral regurgitation. **Minerva Cardioangiologica**, v.51, n. 1, p. 29-39, 2003.

Kinight D. H. Fisiopatologia da Insuficiência cardíaca e avaliação clínica da função cardíaca. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária**, São Paulo: Manole, 1997.p. 1185- 1217.

Kitagawa, H.; Wakamiya, H.; Kitoh, K.; Kuwahara, Y.; Ohba, Y.; Isaji, M.; Iwasaki, T.; Nakano, M.; Sasaki, Y. Efficacy of monotherapy with benazepril, an angiotensin converting enzyme inhibitor, in dogs with naturally acquired chronic mitral insufficiency. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 59, n. 7, p. 513-20, 1997.

Kittleson, M. D.; Johnson, L. E.; Pion, P. D. Submaximal exercise testing using lactate threshold and venous oxygen tension as endpoints in normal dogs and in dogs with heart failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 10, n. 1, p. 21-7, 1996.

Kittleson, M. D. Management of heart failure. In: Kittleson, M. D. ; Kienle, R. D. **Small animal cardiovascular medicine**. St. Louis: Mosby, 1998a. p. 216-250.

Kittleson, M. D. Myxomatous Atrioventricular Valvular Degeneration. In: Kittleson, M. D ; Kienle, R. D. **Small animal cardiovascular medicine**. St. Louis: Mosby,1998b. p. 297-318.

Kittleson, M. D. Pathophysiology of heart failure. In: Kittleson, M. D. ; Kienle, R. D. **Small animal cardiovascular medicine**, St. Louis: Mosby,1998. p. 205- 216.

Krstulovic, A. M. Investigation of catecholamine metabolism using high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography**, v. 229, n. 1, p. 1-34, 1982.

Levine, T. B.; Francis, G. S.; Goldsmith, S. R.; Simon, A. B.; Cohn, J. N. Activity of Sympathetic Nervous System and renin- Angiotensin System Assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in Congestive Heart failure. **The American Journal of Cardiology**, v. 49, n. 7, p.1659-1666, 1982.

Littman, M. P.; Fox, P. R. Systemic Hypertension: Recognition and treatment. In: Fox, P.R.; Sisson, D.; Moïse, N. S. **Textbook of canine and feline cardiology-principles and clinical practice**. 2. ed. Philadelphia: Saunders, 1999. p. 795-813.

Lotze, U.; Kaeplinger, S.; Kober, A.; Richartz, B. M.; Gottschild, D.; Figulla, H. R.. Recovery of the cardiac adrenergic nervous system after long-term beta-

blocker therapy in idiopathic dilated cardiomyopathy: Assessment by increase in myocardial ¹²³I-metaiodobenzylguanine uptake. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 42, n. 1, p. 49-54, 2001.

Marcondes Santos, M.; Strunz, C. M. C.; Larsson, M. H. M. A. Correlation between activation of the sympathetic nervous system estimated by plasma concentrations of norepinephrine and Doppler echocardiographic variables in dogs with acquired heart disease. **American Journal of Veterinary Research**, v. 67, n. 7, p. 1163-67, 2006.

Mastrocinque, S. **Estudo comparativo entre tramadol e morfina para controle da dor em cadelas portadoras de piometra submetidas à ovariosalpingohisterectomia.** f. 36. 2000. Dissertação (Mestrado em Cirurgia) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo

Mehta, R. H.; Supiano, M. A.; Oral, H.; Grossman, P. M.; Montgomery, D. S.; Smith, M. J.; Starling, M. R.; Arbor, A. Compared with control subjects, the systemic sympathetic nervous system is activated in patients with mitral regurgitation. **American Heart Journal**, v. 145, n. 6, p- 1078-1085, 2003.

Meurin, P.; Iliou, M. C.; Driss, A. B.; Pierre, B.; carone, S.; Cristofini, P.; Tabet, J. Y. Early exercise training after mitral valve repair. **Chest Journal**, v. 128, p. 1638-44, 2005.

Moïse, N. S.; Fox, P. R. Echocardiography and doppler imaging. In: Fox, P. R.; Sisson, D.; Moïse, N. S. **Textbook of canine and feline cardiology**. 2. ed. Philadelphia: Saunders, 1999, p. 130-171.

Nagatsu, M.; Zile, M. R.; Tsutsui, H.; Schmid, P. G.; DeFreyte, G.; Cooper, G 4th, Carabello, B. A. Native beta-adrenergic support for left ventricular dysfunction in experimental mitral regurgitation normalizes indexes of pump and contractile function. **Circulation**, v. 89, n. 2, p. 818-26, 1994.

Nagatsu, M; Spinale, F. G.; Koide, M.; Tagawa, H.; DeFreitas, G.; Cooper, G.; Carabello, B. A. Bradycardia and the role of β -blockade in the amelioration of left ventricular dysfunction. **Circulation**, v. 101, n. 6, p. 653-9, 2000.

Nemoto, S.; Hamawaki, M.; De Freitas, G.; Carabello, B. A. Differential effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril versus the beta-adrenergic receptor blocker atenolol on hemodynamics and left ventricular contractile function in experimental mitral regurgitation. **Journal of American College of Cardiology**, v. 40, n. 1, p. 149-154, 2002.

Oh, S. H.; Meyers, D. G. Afterload reduction may halt and beta-adrenergic blockade may worsen progression of left ventricular dysfunction in patients with chronic compensated mitral regurgitation: a retrospective cohort study. **Angiology**, v. 58, p. 196-202, 2007.

Oyama, M. A.; Sisson, D. D. Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, p. 831-39, 2004.

Packer, M.; Bristow, M. R.; Cohn, J. N.; Colucci, W. S.; Fowler, M. B.; Gilbert, E. M.; Schusterman, N. H. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. **The New England Journal of Medicine**, v. 334, n. 21, p. 1349-1355, 1996.

Patel, M. B.; Stewart, J. M.; Loud, A V.; Anversa, P.; Wang, J.; Fiegel, L.; Hintze, T. H. Altered function and structure of the heart in dogs with chronic elevation in plasma norepinephrine. **Circulation**, v. 84, n. 5, p. 2091-2100, 1991.

Piepoli, M. F.; Davos, C.; Francis, D. P.; Coats, A. J. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). **BMJ**, v. 328, p-184, 2004.

Rector, T. S.; Olivari, M. T.; Levine, T. B.; Francis, G. S.; Cohn, J. N. Predicting survival for an individual with congestive heart failure using the plasma norepinephrine concentration. **American Heart Journal**, v. 114, n. 1, p. 148-152, 1987.

Ritzer, T. F.; Bove, A. A.; Carey, R. A. Left ventricular performance characteristics in trained and sedentary dogs. Left ventricular performance characteristics in trained and sedentary dogs. **Journal of Applied Physiology**, v. 48, n. 1, p-130-138, 1980.

Rivera, I.R.; Moisés, V. A.; Carvalho, A. C.; De Paola, A. A. V. Mildly symptomatic chronic mitral regurgitation. Analysis of left ventricular systolic function and mitral regurgitant fraction under pharmacological influence. Echocardiographic study. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 80, n. 2, p-144-149, 2003.

Rosner, B. In: **Fundamentals of Biostatistics** Second edition. Boston: PWS Publishers , 1986. p. 584.

Ross, R. D.; Stephen, R. D.; Schwartz, D. C.; Hannon, D. W.; Shukla, R.; Kaplan, S. Plasma norepinephrine levels in infants and children with congestive heart failure. **The American Journal of Cardiology**, v. 59,n. 8, p. 911-914, 1987.

Rossi, E.G. Insuficiência mitral. In: Grinberg, M.; Sampaio, R. O. **Doença Valvar**. 1 ed. São Paulo: Manole, 2006. p. 148-154.

Ruffolo Jr., R. R.; Gellai, M. Hieble, J. P.; Nichols, A. J. The pharmacology of carvedilol. *European. Journal of Clinical Pharmacology*, v. 38, n. 2, p. 582-588, 1990.

Rush EJ, Freeman LM, Hiler C, Brown DJ. Use of metoprolol in dogs with acquired cardiac disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, v. 4, n. 2, p. 23-8, 2002.

Sadanori, O.; Syoji, S.; Kimito, I.; Wataru, U.; Takeyuki, Y.; Iwao, Y. Norepinephrine release is increased in the hibernating heart, studied in a chronic model of myocardial hibernation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, v. 36, n. 6, p. S35-41, 2000.

Sampaio, C. R.E.P.S.; SAMPAIO, R.O.; CARDOSO, L.F. A insuficiência cardíaca congestiva associada à doença valvar. In: Grinberg, M.; Sampaio, R. O. **Doença Valvar** .1 ed. São Paulo: Manole, 2006. p.116-121.

Sampaio, R. O.; Grinberg, M.; Leite, J. J.; Tarasoutchi, F.; Chalela, W. A.; Izaki, M.; Spina, G. S.; Rossi, E. G.; Mady, C. Effect of enalapril on left ventricular

diameters and exercise capacity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with regurgitation secondary to mitral valve prolapse or rheumatic heart disease. **American Journal of Cardiology**, v.96, n. 1, p.117-21, 2005.

Sampaio, R. O.; Grinberg, M. Vasodilatadores interferem na remodelação ventricular esquerda na insuficiência mitral crônica? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 79, n. 3, p. 211-2, 2002.

Sato, N; Vatner, S. F.; Shen, Y. T.; Kudej, R. K.; Ghaleh-Marzban, B.; Uechi, M.; Asai, K.; Mirsky, I.; Patrick, T. A; Shannon, R. P.; Vatner, D. E. Effects on cardiac denervation on development of heart failure and catecholamine desensitization. **Circulation**, v. 95, n. 8, p. 2130-2140, 1997.

Segal, B. L. Valvular heart disease, part 2: mitral valve disease in older adults. (The Heart). **Geriatrics**, v. 58, n. 10, p-26-33, 2003.

Shon, H. R.; Schroeter, G.; Barthel, P.; Schoming, A. Quinapril therapy in patients with chronic mitral regurgitation. **Journal of Heart Valve Disease**, v.3, p.303-12, 1994

Silva, P. R. S.; Inarra, L. A.; Vidal, J. R. R.; Fonseca Jr., A.; Roxo, C. D. M. N.; Machado, G. S.; Teixeira, A. A. A. Níveis de lactato sanguíneo em futebolistas

profissionais verificados após o primeiro e o segundo tempos em partidas de futebol. **Acta Fisiátrica**, v. 7, n. 2, p. 68-74, 2000.

Sisson, D.; Kittleson, M. D. Management of Heart failure:, Principles of treatment, therapeutics strategies and pharmacology In: FOX, P.R.; SISSON, D.; MOÏSE, N. S. **Textbook of canine and feline cardiology-** principles and clinical practice. Saunders,1999, p.216-250.

Sleeper, M. M.; Clifford, C. A.; Laster, L. L. Cardiac troponin I in the normal dog and cat. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 15, p- 501-503, 2001.

Stuewe, S. R.; Gwartz, P. A.; Agarwal, N. ; Mallet, R. T. Exercise training enhances glycolytic and oxidative enzymes in canine ventricular myocardium. **Journal of Mollecular Cellular Cardiology**, v. 32, p-903-913, 2000.

Stuewe, S. R.; Gwartz, P. A.; Mallet, R. T. Exercise training increases creatine kinase capacity in canine myocardium. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 33, n. 1, p.92-8, 2001

Sutton, T. M.; Stewart, R. A. H. ; Gerber, I. L.; West, T. M.; Richards, A. M.; Yandle, T. G. Kerr, A. J. Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 41, n. 12, p-2280-2287, 2003.

Tallaj, J.; Wei, C.C.; Hankes, G.H.; Holland, M.; Rynders, P.; Dillon, A. R.; Ardell J. L.; Armour, J. A.; Lucchesi, P. A.; Dell'Italia, L. J. Beta 1-adrenergic receptor blockade attenuates angiotensin II- mediated catecholamine release into the cardiac interstitium in mitral regurgitation. **Circulation**, v. 108, n. 2, p. 225-230, 2003.

The BENCH (Benazepril in canine heart disease) 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. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 1, n. 1, p. 7-18, 1999.

Thomas, J. A.; Marks, B. H. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. The **American Journal of Cardiology**, v. 41, n.2, p.233-243, 1978.

Thomas, W. P.; Gaber, C. E.; Jacobs, G. J.; Kaplan, P. M.; Lombard, C. W.; Moïse, B. L. Recommendations for standards in transthoracic two- dimensional echocardiography in the dog and cat. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 7, n. 4, p. 247-252, 1993.

Tilley, L. P. **Essentials of canine and feline electrocardiography**. 3. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992. 470 p.

Tipton, C. M.; Carey, R. A.; Eastin, W. C.; ERICKSON, H. H. A submaximal test for dogs: evaluation of effects of training, detraining, and cage confinement. **Journal of Applied Physiology**, v. 37, n. 2, p.271-5, 1974.

Tsutsui, H.; Spinale, F. G.; Nagatsu, M.; Schmid, P. G.; Ishihara, K.; De Freyte, G.; Cooper, G.; Carabello, B. A. Effects of chronic beta-adrenergic blockade on the left ventricular and cardiocyte abnormalities of chronic canine mitral regurgitation. **Journal of Clinical Investigation**, v. 93, n. 6, p. 2639-2648, 1994.

Uechi, M.; Sasaki, T.; Ueno, K.; Yamamoto, T.; Ishikawa, Y. Cardiovascular and renal effects of carvedilol in dogs with heart failure. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 64, n. 6, p. 469-75, 2002a.

Uechi, M.; Shimizu, A.; Mizuno, M. Heart rate modulation by sympathetic nerves in dogs with heart failure. *Journal of Veterinary Medical Science*, v. 64, n. 11, p. 1023-9, 2002b

Ueshima, K.; Kamata, J.; Kobayashi, N.; Saito, M.; Sato, S.; Kawazoe, K.; Hiramori, K. Effects of exercise training after open heart surgery on quality of life and exercise tolerance in patients with mitral regurgitation or aortic regurgitation. **Japanese Heart Journal**, v. 45, p. 789-97, 2004.

Ware, W. A.; Lund , D. D.; Subieta, A. R.; Schmid, P. G. Sympathetic activation in dogs with congestive heart failure caused by chronic mitral valve disease and dilated cardiomyopathy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 197, n. 11, p. 1475-1481, 1990.

Ware, W. A. Tratamento da insuficiência cardíaca congestiva. In: Nelson, W R ; Couto, C G. **Fundamentos de medicina interna de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. p. 32- 43.

Wisnibaugh, T.; Sinovich, V.; Dullabh, A.; Sareli, P. Six-month pilot study of captopril for mildly symptomatic, severe isolated mitral, and isolated aortic regurgitation. **Journal of Heart Valve Disease**, v. 3, p. 197-204, 1994.

Wisloff, U.; Stoylen, A.; Loennechen, J. P.; Bruvold, M.; Rognmo, O.; Haram, P. M.; Tjonna, A. E.; Helgerud, J.; Slordahl S. A.; Lee, A. J.; Videm, V.; Bye, A.; Smith, G. L.; Najjar, S. M.; Ellingsen, O.; Skjaerpe, T. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. **Circulation**, v. 115, p. 3086-94, 2007.

Yue, T. L.; Cheng H. Y.; Lysko, P. G. Carvedilol, a new vasodilator and beta adrenoceptor antagonist is na antioxidant and free radical scavenger. **Journal**

of Pharmacology and Experimental Therapeutics, v. 263, n. 1, p. 92-98, 1992.

Yui, Y.; Fujita, T.; Yamamoto, T.; Itokawa, Y.; Kawai, C. Liquid-chromatographic determination of norepinephrine and epinephrine in human plasma. **Clinical Chemistry**, v. 26, n. 2, p. 194-196, 1980.