



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

**A INFLUÊNCIA DO PIMOBENDAN NA AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DA
FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA PELO ÍNDICE DP/DT EM CÃES COM
VALVOPATIA MIXOMATOSA DA MITRAL**

Aline Louise Zeferino Campos Lopes

Orientadora: Profa. Dra. Gláucia Bueno Pereira Neto

BRASÍLIA – DF
DEZEMBRO/2019



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

**A INFLUÊNCIA DO PIMOBENDAN NA AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DA
FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA PELO ÍNDICE DP/DT EM CÃES COM
VALVOPATIA MIXOMATOSA DA MITRAL**

Trabalho de conclusão de curso de
graduação em Medicina Veterinária
apresentado junto à Faculdade de
Agronomia e Medicina Veterinária da
Universidade de Brasília.

Orientadora: Profa. Dra. Gláucia Bueno Pereira Neto

BRASÍLIA – DF
DEZEMBRO/2019

Lopes, Aline Louise Zeferino Campos

A Influência Do Pimobendan Na Avaliação Ecocardiográfica Da Função Ventricular Esquerda Pelo Índice Dp/Dt Em Cães Com Valvopatia Mixomatosa Da Mitral. / Aline Louise Zeferino Campos Lopes; orientação de Gláucia Bueno Pereira Neto. – Brasília, 2019.

p. : il.

Trabalho de conclusão de curso de graduação – Universidade de Brasília/Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2019.

Cessão de direitos

Nome do autor: Aline Louise Zeferino Campos Lopes

Título do Trabalho de Conclusão de Curso: A influência do pimobendan na avaliação ecocardiográfica da função ventricular esquerda pelo índice dP/dt em cães com valvopatia mixomatosa da mitral.

Ano: 2019

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta monografia e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva-se a outros direitos de publicação e nenhuma parte desta monografia pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.



Aline Louise Zeferino Campos Lopes

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do autor: LOPES, Aline Louise Zeferino Campos

Título: A influência do Pimobendan na Avaliação Ecocardiográfica da Função Ventricular Esquerda pelo Índice dP/dt em cães com Valvopatia Mixomatosa de Mitral

Trabalho de conclusão de curso de graduação em Medicina Veterinária apresentado junto à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília.

Aprovada em 13 / 12 / 2019

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Gláucia Bueno Pereira Neto

Julgamento: Aprovado

Instituição: Universidade de Brasília

Assinatura: Gláucia

M.V. Luciana Dalcin

Julgamento: Aprovado

Instituição: Universidade de Brasília

Assinatura: Luciana Dalcin

M.V. Camilla Fagundes Becon

Julgamento: Aprovada

Instituição: M.V. Autônoma

Assinatura: Camilla Fagundes Becon

AGRADECIMENTOS

A Deus, pois até aqui me sustentou, mesmo diante das adversidades.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para o caminho que sigo hoje e que sempre torceram por mim.

Aos meus amigos de caminhada, que estiveram compartilhando momentos difíceis, alegres, tensos, de conhecimento e todos os outros momentos que envolveram esses cinco anos de Medicina Veterinária.

Às pessoas que me acolheram em Brasília, para que eu pudesse realizar o sonho de estudar na UnB. Que me deram todo suporte, inclusive financeiro, e me proporcionaram chegar aonde cheguei. Obrigada, tio Alessandry e tia Alessandra.

Aos meus familiares que mesmo de longe estão torcendo por mim e me apoiando em vários momentos que preciso. Meu primo Junior que por várias vezes foi meu banco de empréstimos para participar de cursos e eventos.

Aos meus professores e toda equipe que trabalha no Hvet, que contribuíram para a minha formação e me deram a oportunidade de vivenciar meus objetivos dentro da Medicina Veterinária. Em especial, à Profa. Gláucia, que me abriu as portas desse mundo maravilhoso que é a cárdio e acreditou na minha pesquisa, e à Dra. Luciana que, juntas, me proporcionaram muito aprendizado e conhecimentos que levarei para o resto da minha vida profissional. Outra pessoa especial que quero agradecer é a Dra. Raquel, que foi uma pessoa maravilhosa sempre disposta a ensinar, com quem também aprendi muito na área de diagnóstico por imagem.

Aos demais amigos que não fazem parte da minha rotina de UnB, mas que fazem parte da minha vida e também tiveram de suportar todo meu estresse e péssimo humor nessa reta final, mas que me apoiam e me incentivam a prosseguir, mesmo na distância.

Aos meus pais, que são minha base e porto-seguro. Minhas fontes de inspiração. Os únicos que com certeza estarão ao meu lado aonde quer que eu vá, e apostarão em mim para qualquer que seja o caminho que resolva seguir. Eu não seria nada sem vocês.

E para encerrar com chave de ouro, quero agradecer ao meu filho de quatro patas que me ensinou o amor mais puro e incondicional. Eu superei meu trauma de

cachorro por causa dele, entrei na Veterinária por causa dele e me apaixonei pela
cárdio por causa desse meu cardiopatinha lindo. Sem ele, nada disso teria acontecido.
Mudou minha vida em todos os sentidos!

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	viii
LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE TABELAS	xii
LISTA DE APÊNDICES	xiii
RESUMO	xiv
ABSTRACT	xv
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1. VALVOPATIA MIXOMATOSA DE MITRAL	3
2.1.1. Epidemiologia e Patologia	3
2.1.2. Fisiopatogenia	3
2.1.3. Fatores prognósticos em exames cardiológicos de imagens	4
2.1.4. Estadiamento	5
2.1.5. Tratamento	5
2.2. PIMOBENDAN	7
2.3. DISFUNÇÃO SISTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO	8
2.4. DISFUNÇÃO DIASTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO	8
2.5. DERIVADA DE PRESSÃO PELA DERIVADA DE TEMPO (dP/dt)	9
3. MATERIAIS E MÉTODOS	11
3.1. ANIMAIS	11
3.1.1. Grupos experimentais	12
3.2. EXAMES CLÍNICO E COMPLEMENTARES	12
3.2.1. Medição das variáveis dP/dt	13
3.2.2. Cálculo do dP/dt	15
3.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA	16
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
5. CONCLUSÃO	23
6. REFERÊNCIAS	24
7. APÊNDICES	27

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACVIM	American College of Veterinary Internal Medicine
AE	Átrio esquerdo
ALT	Alanina aminotransferase
Ao	Aorta
BID	Duas vezes ao dia
Boxplot	Gráfico de caixas
DC	Débito cardíaco
DIVEd	Diâmetro interno do ventrículo esquerdo na diástole
DIVEd(N)	Normalização do diâmetro interno do ventrículo esquerdo na diástole
DIVEs	Diâmetro interno do ventrículo esquerdo na sístole
DV	dorsoventral
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
FA	Fosfatase alcalina
FC	Frequência cardíaca
Fej	Fração de ejeção
Fenc	Fração de encurtamento
FR	Frequência respiratória
GAG	glicosaminoglicano
H ₀	Hipótese nula
Hvet	Hospital veterinário

ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
iECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensinogênio
Kg	quilograma
LLD	Látero-lateral direita
mmHg	Milímetro de mercúrio por segundo
m/s	Metros por segundo
mm/s	Milímetros por segundo
P	Pressão
P ₂₅	Percentil 25
P ₇₅	Percentil 75
PAS	Pressão arterial sistêmica
pH	Potencial hidrogeniônico
RM	Regurgitação mitral
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
t	Tempo
TID	Três vezes ao dia
TPC	Tempo de preenchimento capilar
TR	Temperatura retal
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
UnB	Universidade de Brasília
v	Velocidade
VD	ventrodorsal
VDF	Volume Diastólico Final
VE	Ventrículo esquerdo
VHS	<i>Vertebral heart size</i>

VLAS	Tamanho vertebral do átrio esquerdo (dilatação atrial esquerda)
VMM	Valvopatia Mixomatosa de Mitral
VSF	Volume Sistólico Final
+dP/dt	Derivada de pressão pela derivada de tempo positiva (taxa de variação positiva de pressão pelo tempo)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Visualização de interferência da imagem do jato de RM, impossibilitando a mensuração.....	11
Figura 2: passo-a-passo da medição do $+dP/dt$ nos pontos da RM correspondentes às velocidades 1 e 3 m/s.....	14
Figura 3: Três ciclos de RM à velocidade de 200 m/s.....	15
Figura 4: Gráfico de Normalidade para a variável $+dP/dt$	16
Figura 5: Boxplot da variável $+dP/dt$ em relação aos grupos (GI a GIV).....	19
Figura 6: Boxplot da variável $+dP/dt$ em relação à presença ou ausência de ICC.	19
Figura 7: Boxplot da variável $+dP/dt$ em relação à presença ou ausência de remodelamento.....	19
Figura 8: Correlação de Spearman.....	21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Análise descritiva das variáveis categóricas “ICC” e “REMOD”.....	17
Tabela 2: Análise descritiva das variáveis contínuas medidas no exame ecocardiográfico em relação aos grupos de estudo.....	17
Tabela 3: Análise descritiva das variáveis contínuas medidas no exame ecocardiográfico em relação à presença ou ausência de ICC.....	20
Tabela 4: Análise descritiva das variáveis contínuas medidas no exame ecocardiográfico em relação à presença ou ausência de Remodelamento.....	20

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice A: Correlação de Spearman entre as variáveis obtidas – Parte I.....	27
Apêndice B: Correlação de Spearman entre as variáveis obtidas – Parte II.....	28
Apêndice C: Correlação de Spearman entre as variáveis obtidas – Parte III.....	29
Apêndice D: Correlação de Spearman entre as variáveis obtidas – Parte IV (final).....	30
Apêndice E: Dados obtidos utilizados para as comparações e testes estatísticos – Parte I.....	31
Apêndice F: Dados obtidos utilizados para as comparações e testes estatísticos – Parte II (final).....	33

RESUMO

LOPES, A. L. Z. C. **A Influência Do Pimobendan Na Avaliação Ecocardiográfica Da Função Ventricular Esquerda Pelo Índice dP/dt Em Cães Com Valvopatia Mixomatosa Da Mitral (VMM)**. 2019. 47p. Monografia de conclusão de curso de Medicina Veterinária – Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília – UnB, Brasília, DF.

Na medicina humana, o método mais acurado para avaliação da função ventricular e prognóstico em ICC crônica é a Derivada Doppler (dP/dt), pois possui menor influência da pré- carga, pós-carga e frequência cardíaca por ser um índice da fase de contração isovolumétrica. Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia da derivada $+dP/dt$ como índice ecocardiográfico não-invasivo precoce no diagnóstico da disfunção sistólica, em relação às frações de ejeção e encurtamento, mesmo com a utilização do Pimobendan no tratamento de cães com VMM a partir do estágio B2, comparando a variável com os demais índices ecocardiográficos de avaliação; a diferenciação de cães com e sem ICC; e a diferenciação de cães com e sem remodelamento. Para isso, foi comparado o $+dP/dt$ entre os grupos do estudo (arranjados conforme o estágio da doença, subdividindo o estágio B1 com e sem remodelamento), entre presença e ausência de ICC e presença e ausência de remodelamento. Para tanto, foram 66 cães com Valvopatia Mixomatosa de Mitral, subdivididos em: GI = B1 sem remodelamento (n=15), GII = B1 com remodelamento (n=7), GIII = B2 (n=13) e GIV = C+D (n=31). A comparação do $+dP/dt$ entre os grupos revelou que o grupo GIV apresentou valor de $+dP/dt$ significativamente mais baixo que os outros três grupos (GI, GII e GIII). A comparação do $+dP/dt$ entre animais com ou sem ICC e com ou sem remodelamento também apresentou diferença estatística. Observou-se também as correlações negativas moderadas do $+dP/dt$ com as variáveis: DIVEs, AE/Ao, DIVEd(N), E mitral, DIVEd, AE, E/A e E/TRIV e a ausência de correlação com Fej e Fenc, sugerindo que possa ser utilizado para avaliação da função sistólica juntamente com outras variáveis, mesmo em animais tratados com pimobendan. As correlações moderadas com variáveis que servem de fator prognóstico de sobrevida e mortalidade (E mitral, AE/Ao e DIVEd(N)) sugerem que o $+dP/dt$ também possa servir como um fator prognóstico, devendo ser melhor estudado nesse sentido.

Palavras-chave: $+dP/dt$, função sistólica, ICC, remodelamento, Pimobendan, disfunção sistólica, ecocardiograma.

ABSTRACT

LOPES, A. L. Z. C. **The Influence Of Pimobendan On Echocardiographic Evaluation Of Left Ventricular Function By dP/dt Index In Dogs With Mitral Myxomatous Valve Disease (MMVD)**. 2019. 47p. Monografia de conclusão de curso de Medicina Veterinária – Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília – UnB, Brasília, DF.

In human medicine, the most accurate method for ventricular function assessment and prognosis in chronic CHF is Doppler Derivative (dP/dt), as it has a lower influence on preload, afterload and heart rate because it is an index of isovolumetric contraction phase. This study aimed to evaluate the efficacy of the +dP/dt derivative as an early noninvasive echocardiographic index in the diagnosis of systolic dysfunction in relation to ejection and shortening fractions, even with the use of Pimobendan in the treatment of dogs with MMVD from stage B2, comparing the variable with the other echocardiographic evaluation indices; the differentiation of dogs with and without CHF; and the differentiation of dogs with and without remodeling. For this, the +dP/dt was compared between the study groups (arranged according to disease stage, subdividing stage B1 with and without remodeling), between presence and absence of CHF and presence and absence of remodeling. For this, 66 dogs with Mitral Mixomatous Valvular Disease were subdivided into: GI = B1 without remodeling (n = 15), GII = B1 with remodeling (n = 7), GIII = B2 (n = 13) and GIV = C + D (n = 31). Comparison of +dP/dt between groups revealed that the GIV group had a significantly lower +dP/dt value than the other three groups (GI, GII and GIII). Comparison of +dP/dt between animals with or without CHF and with or without remodeling also showed statistical difference. Moderate negative correlations of +dP/dt were also observed with the variables: LVESD, LA/Ao ratio, LVEDDN, E wave velocity, LVEDD, LA, E/A ratio and E/IVRT and the absence of correlation with Fej and Fenc, suggesting that it can be used to assess systolic function along with other variables, even in animals treated with pimobendan. Moderate correlations with variables that serve as a prognostic factor for survival and mortality (E wave velocity, LA/Ao ratio, LVEDDN) suggest that +dP/dt may also serve as a prognostic factor and should be further studied accordingly.

Keywords: +dP/dt, systolic function, CHF, remodeling, Pimobendan, systolic dysfunction, echocardiogram.

1. INTRODUÇÃO

A Valvopatia Mixomatosa é uma degeneração do aparelho valvar, ocorrendo em sua maioria na valva mitral; porém, também pode acometer simultaneamente a valva tricúspide, ou – em casos mais raros – somente essa. Tem caráter progressivo, provocando alterações miocárdicas que culminarão em disfunções sistólicas e/ou diastólicas, e possui influências de mediadores metabólicos, como as citocinas inflamatórias, apresentando prognóstico de reservado a desfavorável, dependendo do grau das alterações e da resposta do animal à terapia farmacológica.

Os sinais de insuficiência cardíaca e congestão apresentados pelo animal são decorrentes das ativações de mecanismos compensatórios por essas alterações de remodelamento, baixo débito, aumento de frequência cardíaca; mas também por contribuição da disfunção sistólica e/ou diastólica. Possui fator racial, predisposição em raças de pequeno porte, e etário, acometendo cães idosos. (Fonseca, 2016; Keene et al., 2019).

O diagnóstico é feito por meio de exame clínico minucioso, através da ausculta de sopro cardíaco, bem como outras alterações clínicas nos animais em ICC. O exame ecodopplercardiográfico contribui para avaliação e diagnóstico da degeneração valvar e presença de remodelamento cardíaco (Petrus, 2016). A radiografia também auxilia o diagnóstico, permitindo a visualização da dilatação das câmaras cardíacas e a mensuração do VHS (Buchanan e Bücheler, 1995). O estadiamento e o tratamento da doença seguem o novo consenso estabelecido pela ACVIM (2019) e os resultados recentes do EPIC Study (2018), que preconizam o início do tratamento com o Pimobendan no estágio B2 (Boswood et al., 2018; Keene et al., 2019).

Por ser uma doença crônica degenerativa, progressivamente o animal pode desenvolver disfunções por alterações cardíacas de dilatação das câmaras e consequente insuficiência, como a disfunção sistólica e/ou diastólica. Alguns parâmetros são avaliados no exame ecocardiográfico para análise dessas funções: Frações de Ejeção e Encurtamento, Diâmetro Interno do Ventrículo Esquerdo na Sístole (DIVEs), ondas E e A, Tempo de Relaxamento Isovolumétrico (TRIV), relações E/A, E/Em e E/TRIV. Porém, esses parâmetros geralmente são influenciados pela Frequência Cardíaca e/ou da pré-carga e pós-carga, sub ou superestimando valores e, assim, dificulta um diagnóstico mais preciso, o tratamento adequado e o prognóstico real do paciente (Petrus, 2016).

Na medicina humana, o método mais acurado para avaliação da função ventricular e prognóstico em ICC crônica é a Derivada Doppler (dP/dt), pois estudos demonstram menor influência de pré-carga, pós-carga e Frequência Cardíaca por ser um índice da fase de contração isovolumétrica. Antes da validação em humanos, foram realizados estudos experimentais em cães, nos quais observaram boa correlação com a mensuração do dP/dt por cateterismo, método invasivo. Porém, na literatura não há muitos estudos clínicos em cães com VMM (Yi et al., 2014; Duarte, 2015).

Em seu estudo que avaliou a função ventricular em cães com VMM por meio da Derivada dP/dt , Duarte (2015) demonstrou haver aumento de 21% na capacidade de diagnóstico de ICC, e de diferenciar os animais com e sem ICC; que o $+dP/dt$ é uma ferramenta diagnóstica mais precoce da disfunção sistólica, enquanto os valores de Fração de Ejeção e Encurtamento se encontravam normais; e que o $-dP/dt$ é útil na identificação de disfunção diastólica grave e quando os métodos tradicionais de avaliação não são possíveis, na fusão das ondas E e A e na fibrilação atrial. No entanto, seu estudo utilizou cães que não faziam uso do Pimobendan em sua terapêutica, por se tratar de um inotrópico positivo, alterando a contratilidade cardíaca, podendo ser um fator de influência para os índices dP/dt . Visto que desde o *EPIC Study* de 2016, ratificado pelo recente *EPIC Study* (2018), faz-se o uso deste medicamento desde o estágio B2, esse estudo precisaria ser refeito para reavaliar se a derivada dP/dt ainda seria um método de avaliação da função sistólica mais eficaz que os demais utilizados atualmente, mesmo com o uso de um inotrópico positivo.

Diante disso, este projeto teve como objetivo geral avaliar a eficácia da derivada $+dP/dt$ como índice ecocardiográfico não-invasivo precoce no diagnóstico da disfunção sistólica, em relação às frações de ejeção e encurtamento, em pacientes com VMM tratados com Pimobendan a partir do estágio B2.

Além disso, como objetivo específico:

- comparar essa variável com os demais índices ecocardiográficos de avaliação: DIVEs, AE/Ao, DIVEd(N), E mitral, Sid, DIVEd, PLVEd, Ao, AE, A mitral, E/A, TRIV e E/TRIV;
- diferenciar cães com e sem ICC;
- diferenciar cães com e sem remodelamento cardíaco.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. VALVOPATIA MIXOMATOSA DE MITRAL

2.1.1. Epidemiologia e Patologia

É a doença cardíaca adquirida mais comum entre os cães de até 20 kg, portes pequeno e médio, constituindo de 75 a 80% da casuística clínica cardiológica veterinária. Acomete o aparelho valvar, compreendido por folhetos, ânulos valvares e cordoalhas tendíneas. O espessamento da valva, caracterizado pela formação de nódulos, se dá pela organização anormal de colágeno e acúmulo de glicosaminoglicano (GAG), ou seja a degeneração mixomatosa, com conseqüente enfraquecimento progressivo do tecido conjuntivo que prejudica a coaptação adequada dos folhetos, causa da insuficiência cardíaca, propiciando o prolapso valvar e, por também acometer as cordoalhas tendíneas, pode ocasionar ruptura. Embora a patologia da doença seja conhecida, os fatores que promovem essa degeneração ainda não foram elucidados (Hezzell, 2018).

2.1.2. Fisiopatogenia

Com o avanço natural da doença, os folhetos degenerados passam a não ocluir totalmente o ânulo valvar, permitindo o refluxo sanguíneo do ventrículo para o átrio. A regurgitação mitral promove a diminuição do volume total de sangue ejetado para a aorta, e essa diminuição promove ativação de mecanismos compensatórios pelo organismo do animal, tais quais: aumento de frequência cardíaca, vasoconstrição e retenção de água e sais com conseqüente sobrecarga de volume. Caracterizando-se assim a repercussão hemodinâmica causada pela doença.

O débito cardíaco é a quantidade de sangue ejetado em cada batimento por minuto ($DC = FC \times VSF$). Uma diminuição do VSF é percebida por barorreceptores na aorta, acionando mecanismos para, primeiramente, tentar evitar a diminuição do débito cardíaco aumentando a frequência cardíaca e, dessa forma, normalizando o débito. Porém, esse mecanismo não consegue manter o DC por muito tempo, provocando uma diminuição da pressão sanguínea sistêmica e conseqüentemente da concentração de sal no sangue, percebida pelos rins (na mácula densa) que ativará o

próximo mecanismo compensatório: liberação de renina e consequente ativação do SRAA (Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona), responsável pela vasoconstrição e retenção de sal e água, afins de reestabelecer o VSF.

Esse aumento de volume sanguíneo pela retenção hídrica promove uma sobrecarga nas câmaras cardíacas, causando um remodelamento por hipertrofia excêntrica, dando ao coração um aspecto globoso. Isso, a princípio, evita a sobrecarga venosa pulmonar, evitando o edema pulmonar. Contudo, a degeneração valvar é progressiva e o remodelamento causa um afastamento do anel valvar, fatores que agravam a regurgitação e as repercussões hemodinâmicas decorrentes do processo.

Com o tempo, os mecanismos de ativação compensatórios passam a ser prejudiciais e o AE passa a não suportar o aumento de volume, provocando o aumento de pressão das veias pulmonares e, por fim, o edema pulmonar característico da ICC (Insuficiência Cardíaca Congestiva) esquerda, que provocará o aparecimento dos primeiros sinais clínicos da doença (tosse, dispneia, cianose, síncope) (Hezzell, 2018).

2.1.3. Fatores prognósticos em exames cardiológicos de imagens

Alguns parâmetros ecocardiográficos e radiográficos são utilizados como preditores prognósticos de sobrevida e severidade do desenvolvimento da doença. A radiografia analisa o tamanho geral das câmaras cardíacas, porém o ideal seria a avaliação individual da dilatação atrial esquerda (ainda não determinada em animais, mas em potencial estudo, sendo chamada de VLAS, sendo considerados valores ≥ 3 para a condição de remodelamento característico de estágio B2, em caso de não possibilidade de exame ecocardiográfico, segundo o novo Consenso ACVIM de 2019), pois esta não é representada pelo VHS que, embora seja uma representação da medida global cardíaca, não determina com precisão as dilatações ventricular e atrial esquerdas (Hezzell, 2018).

O ecocardiograma avalia a parte morfofuncional do coração, proporcionando a mensuração das alterações provocadas pela doença. Dentre os índices avaliados no ECO, alguns são destacados por servirem de fator prognóstico de sobrevida e mortalidade no animal. *Sargent et. al. (2015)* relataram que a velocidade da onda E mitral $> 1,4$ m/s (bem como o aumento progressivo durante as reavaliações seriadas, independentemente do valor de corte), a maior extensão do prolapso de mitral,

presença de “flail” do folheto mitral (movimentação da valva projetada para dentro do átrio em decorrência, principalmente, de ruptura de cordoalha tendínea), aumento do diâmetro interno do ventrículo esquerdo na diástole indexado ao diâmetro da aorta (DIVEd:Ao) > 2,9 e relação AE:Ao > 1.6, sendo esses dois últimos já esperados e com valores de corte já relatados anteriormente, são preditores de mortalidade e redução da sobrevida; e a presença de disfunção sistólica é um fator independente de pior prognóstico.

Os exames devem ser feitos por um profissional experiente e devidamente treinado, pois qualquer erro de técnica pode provocar interpretações errôneas de diagnóstico e, conseqüentemente, prognóstico e tratamento (Reynolds et. al., 2012; Sargent et. al., 2015).

2.1.4. Estadiamento

Segundo o último Consenso ACVIM em 2019, a classificação do grau de acometimento e repercussão decorrentes da Valvopatia Mixomatosa da Mitral é feita em 4 estágios: A, B, C e D, sendo o estágio B subdividido em B1 e B2. No estágio A, estão inseridos os animais de raça predisposta a desenvolver a doença (como o Cavalier King Charles Spaniels), mas não possuem qualquer alteração morfológica. No B1, os animais apresentam degeneração da valva sem repercussão grave e sem sinais clínicos de congestão. Em B2, apresentam regurgitação mitral grave com conseqüente remodelamento das câmaras cardíacas esquerdas atendendo os índices VHS > 10,5; relação AE\Ao > ou igual 1,6; DIVEd(N) > ou igual a 1,7; e sopro grau 3/6 ou maior, porém ainda sem apresentar sinais clínicos de congestão. No estágio C o animal está ou já apresentou sinais de ICC. O estágio D compõe os animais refratários ao tratamento convencional, necessitando de condutas diferenciadas para alívio da condição.

2.1.5. Tratamento

Nos estágios A e B1, não são recomendados tratamentos medicamentosos nem nutricional, sendo que o estágio A deve ser acompanhado com exame clínico cauteloso de rotina e o B1, reavaliado de 6 a 12 meses. No estágio B2 é recomendado o tratamento com Pimobendan, na dose de 0,25 a 0,3 mg/kg a cada 12 horas (EPIC

Study 2018), e não houve consenso na associação desse com inibidores da ECA (enalapril ou benazepril), não havendo indícios de melhora da sobrevivência pela associação, apenas 5 (de 10) especialistas recomendaram a associação quando há aumento significativo de AE em avaliações seriadas. Pode ser feito manejo nutricional, com restrição moderada da ingestão de sódio e fornecimento de dieta com teor proteico e gorduroso adequados para manutenção de um bom escore físico (Keene et al., 2019).

O tratamento para o estágio C subdivide em manejo na condição aguda ou crônica. O tratamento agudo dispõe de furosemida, pimobendan, oxigenioterapia, sedação, alívio mecânico de congestões, dobutamina (quando não há resposta da diminuição do edema por furosemida e pimobendan), iECA (embora recomendado para o uso crônico), dentre outros conforme necessidade de manejo.

No tratamento crônico, manutenção da furosemida e pimobendan iniciados no agudo, iECA e espironolactona, devendo monitorar as taxas de creatinina sérica após a administração de furosemida e iECA para avaliar possível lesão renal.

O manejo nutricional deve garantir a manutenção calórica diária para evitar perda de peso e caquexia comuns a esse estágio da doença, e restringir modestamente o sódio, evitando alimentos salgados e controlando a quantidade de sal em todos os elementos componentes da dieta, inclusive petiscos. Pode ser considerada a suplementação com ômega-3, principalmente em cães com apetite reduzido ou perda muscular. Outras suplementações minerais devem ser avaliadas conforme a necessidade, após dosagem de eletrólitos (Keene et al., 2019).

O estágio D é refratário ao tratamento estabelecido, caracterizado por doses altas (acima de 8 mg/kg/dose de furosemida em associação com pimobendan, iECA e espironolactona) devendo ser readequado o manejo terapêutico associando outras medicações para potencializar, ou a novas medicações conforme o surgimento de outras complicações, como o uso do sildenafil para hipertensão pulmonar de moderada a grave.

Parte do manejo agudo é parecido com o estágio C por ser de medicina intensiva, porém outras drogas podem ser associadas, como a torasemida (potente diurético de alça de longa duração), uma terceira administração de pimobendan, associação da hidroclorotiazida aos outros diuréticos. As recomendações dietéticas são as mesmas do estágio C, podendo restringir ainda mais o sódio, se necessário, sem comprometer o apetite e função renal (Keene et al., 2019).

2.2. PIMOBENDAN

O pimobendan é um derivado benzimidazol-piridazona que possui efeitos inotrópico positivo e vasodilatador pela sensibilização ao cálcio e inibição da fosfodiesterase (Boswood et. Al., 2016), hipotensor e antitrombótico, muito utilizado no tratamento da ICC em cães em decorrência de insuficiência valvar ou por cardiomiopatia dilatada.

Por possuir alta dependência do pH, tem baixa solubilidade em meios com flutuação de pH acima de 3, diminuindo a absorção desse composto pelo organismo. Dependendo da presença de alimento, o pH estomacal pode variar de 1 a 5, sendo em jejum na faixa de 0,9 a 2,5, que compreende a melhor faixa de pH para solubilidade do pimobendan, tendo a melhor taxa de absorção. Por isso, é recomendada sua administração ao animal em jejum. Um recente estudo publicado em janeiro de 2019 patenteou um novo veículo de administração que promove a eficácia da solubilidade e absorção mesmo em meio com flutuação de pH acima de 3, composto por revestimento lipídico com resfriamento em spray (Laczay, 2019).

Segundo Boswood et. al., no EPIC Study de 2016 que avaliou as repercussões do uso do pimobendan na melhora da qualidade de vida e no aumento do tempo de sobrevida, a administração de pimobendan no estágio B2 da VMM teria aumentado a sobrevida desses cães em até 15 meses, atribuída ao atraso do início da ICC, reduzindo em até um terço as chances de ocorrência.

No EPIC Study de 2018, os autores avaliaram as alterações das variáveis ecocardiográficas, radiográficas e clínicas após tratamento com pimobendan, em curto a longo prazo, intencionando para a possibilidade de prever o tempo de início da insuficiência cardíaca congestiva, bem como avaliar as diferenças em cães que iniciam a ICC tratando com pimobendan de cães que não tratam. Houve mudança nos índices de DIVEd(N), DIVEs(N) e AE/Ao, caracterizando a redução das dimensões cardíacas após o uso de pimobendan, que se acredita ser a causa do aumento de sobrevida pelo retardo do início da ICC.

Não houve diferença, no início da ICC, entre os grupos de cães com pimobendan e com placebo em relação ao tamanho do coração e qualidade de vida. Porém, em estudo anterior, Woolley et. al. (2007) já haviam mostrado a eficácia do uso do pimobendan para a redução do VHS nos três primeiros meses de tratamento, e manutenção abaixo da linha de base em relação aos que não tratavam com

pimobendan ou tratavam com ramipril, em cães que iniciaram o tratamento já possuindo ICC (estágio C).

2.3. DISFUNÇÃO SISTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO

A sístole ventricular é composta de duas fases: contração isovolumétrica (período de contração ventricular sem alteração de volume pela ausência de entrada e saída de sangue devido ao fechamento das valvas) e período de ejeção (o aumento gradativo da pressão intraventricular pela contração promove a abertura da valva semilunar para a ejeção sanguínea pelo ventrículo). (Pereira, 2010)

A disfunção sistólica caracteriza-se pela incapacidade da bomba cardíaca em gerar o débito necessário para a perfusão adequada dos tecidos, cujos fatores determinantes envolvem a contratilidade miocárdica, pré-carga e pós-carga (Pereira, 2010).

A análise ecocardiográfica da função sistólica de maneira não-invasiva é observada pelas frações de ejeção e encurtamento, as quais estão diminuídas em caso de disfunção, cujos valores de referência compreendem $Fej < 65\%$ e $Fenc < 50\%$, segundo Barberato e Pecoits Filho (2006) e Petrus (2016), bem como o diâmetro interno do VE na sístole (DIVEs), pois o aumento reflete uma diminuição da função sistólica e pior prognóstico (Duarte, 2015).

Essas variáveis são influenciadas pela pré-carga, pós-carga e FC. A regurgitação mitral importante promove aumento da pré-carga, por sobrecarga de volume, e diminuição da pós-carga, por diminuição do volume sistólico final. Essas alterações hemodinâmicas consequentes da evolução da doença levam à contração normal ou hiperdinâmica do ventrículo, ainda que haja comprometimento miocárdico, induzindo a interpretação errada dos resultados, pois pode apresentar Fej e Fenc elevados (Duarte, 2015).

2.4. DISFUNÇÃO DIASTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO

A diástole é composta de quatro etapas: relaxamento isovolumétrico (começando na metade da sístole e terminando no terço inicial da diástole, caracterizado pela queda progressiva de pressão no interior da câmara sem alteração em seu volume), enchimento rápido, enchimento lento e contração atrial, sendo a

última menos importante no animal sem alterações miocárdicas, podendo contribuir com 15 a 20% do volume diastólico final. O enchimento ventricular normal, em sua maior parte, é decorrente da diferença de pressão gerada pela contração ventricular durante a sístole, pelo recolhimento elástico VE, dando efeito de sucção, e a pressão atrial esquerda após abertura da valva mitral, ocorrida com a queda de pressão ao fim do período de relaxamento isovolumétrico (Sousa, 2006; Resende, 2011).

A sobrecarga de volume causada pela VMM promove a hipertrofia excêntrica do miocárdio que, por conseguinte, reduz a capacidade de distensão do ventrículo, prejudicando o enchimento passivo por diminuição do gradiente de pressão. Dessa forma, para tentar manter o volume de ejeção, as pressões das câmaras são aumentadas, tendo maior participação da contração atrial no processo, conforme o grau de disfunção (Resende, 2011).

Com a modalidade Doppler é possível medir muitos índices ecocardiográficos de avaliação da função diastólica de forma não-invasiva: Tempo de Relaxamento Isovolumétrico (TRIV), fluxo das veias pulmonares, onda E e onda A (velocidade de enchimento rápido e lento, respectivamente), relação E/A e relação E/Em (estimando a pressão atrial esquerda) (Yu et. al., 2007; Petrus, 2016).

No entanto, na fase avançada da doença, o aumento da pressão atrial esquerda promove elevação da pré-carga e da frequência cardíaca, mascarando os índices diastólicos em pseudonormalização, fator que dificulta a avaliação de forma não-invasiva (Resende, 2011).

2.5. DERIVADA DE PRESSÃO PELA DERIVADA DE TEMPO (dP/dt)

O índice dP/dt é a taxa de variação de pressão no VE, calculada segundo a equação de Bernoulli modificada ($P = 4v^2$). No ecocardiograma é obtida pela curva do jato regurgitante mitral por Doppler contínuo, cujos métodos não-invasivos possuem correlação comprovada com o invasivo por cateterismo, em estudos experimentais com cães e em humanos (Chen et. al., 1994; Koliás et. al., 2000; Parekh; Koliás, 2013).

O pico positivo de dP/dt ocorre durante a contração isovolumétrica, sendo usada para a avaliação da função sistólica; e o pico negativo, durante o relaxamento isovolumétrico ventricular, avaliando a função diastólica. Por ser determinado em fase isovolumétrica, com as valvas ainda fechadas até imediatamente antes da semilunar

aórtica abrir, sofre menos influência da pós-carga. Porém, é levemente afetado pela pré-carga e é sensível a alterações de contratilidade miocárdica. Em relação aos outros parâmetros ecocardiográficos de análise de disfunção e mortalidade, demonstrou ser mais eficaz, sendo possível também avaliar em casos de fibrilação atrial, quando a obtenção da relação E/A não é viável (Chen et. al., 1994; Kolias et. al., 2000; Parekh; Kolias, 2013).

A captura do fluxo regurgitante mitral é feito na velocidade de varredura de 200 mm/s, marcando as inclinações nos pontos correspondentes às velocidades 1 e 3 m/s (Duarte, 2015). Nesses pontos, as pressões são de, respectivamente, 4 mmHg e 36 mmHg conforme a equação modificada de Bernoulli, cuja variação assume o valor de 32 mmHg (dP) (Bonagura & Schober, 2009).

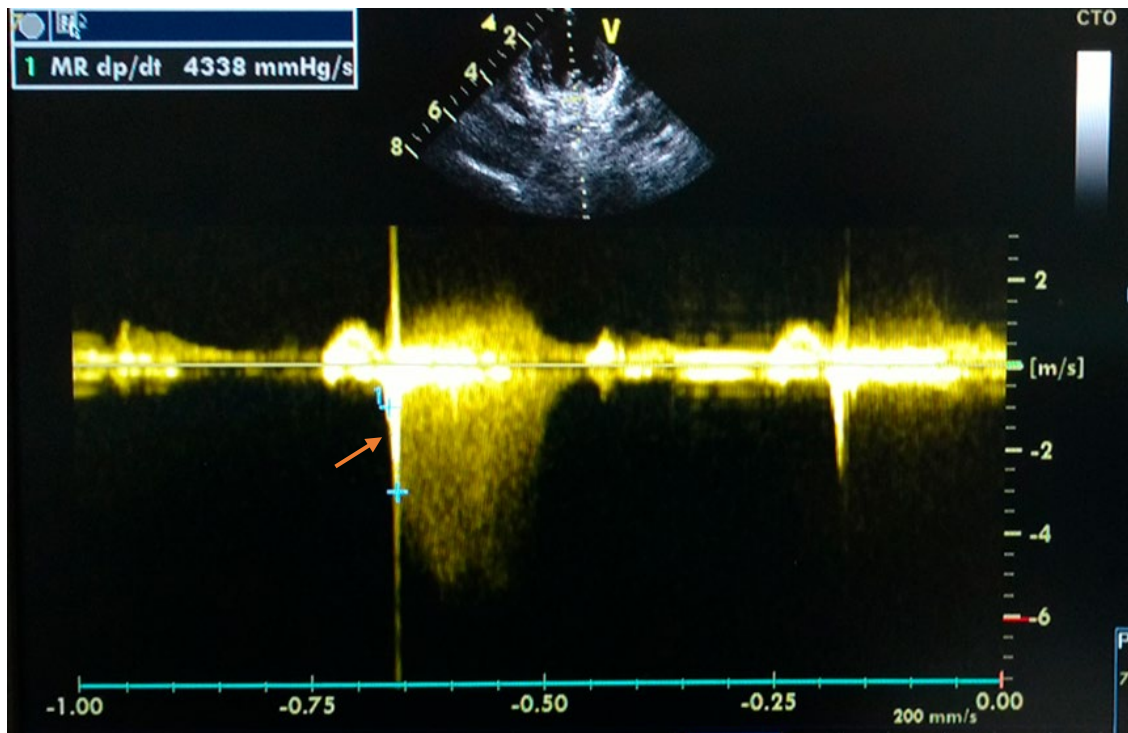
Conforme o tempo gasto (dt) para realizar essa variação de pressão, tem-se o dP/dt , que é inversamente proporcional a ele. Ou seja, quanto maior o tempo, menor será o valor desse índice, e assim maior será o grau de disfunção sistólica (Bonagura & Schober, 2009).

Esse cálculo determina a dP/dt média, a qual possui mais vantagem em relação aos valores de pico por ser menos influenciada pela pós-carga, devido a estar menos próximo da abertura da valva aórtica (Kolias et. al., 2000).

As limitações do estudo pelo dP/dt são descritas pela necessidade de haver regurgitação mitral (possível somente na presença de RM de leve a importante), dificuldade de formação de boa imagem e bom traçado da curva de RM para interpretação (variantes em cada animal e também dependentes da qualidade do aparelho) (Figura 1) e a necessidade de precisão na marcação dos pontos (pois uma ligeira mudança de posicionamento no cursor, promove uma grande alteração no valor do índice) (Kolias et. al., 2000; Parekh & Kolias, 2013).

Em seu estudo clínico com cães com VMM, Duarte (2015) utilizou os pontos de corte de $+dP/dt < 1800$ mmHg/s, já citados por Bonagura & Schober (2009), para disfunção sistólica e $-dP/dt < 800$ mmHg/s para disfunção diastólica com padrão restritivo.

Figura 1: Visualização de interferência da imagem do jato de RM, impossibilitando a mensuração.



Interferência (seta).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. ANIMAIS

O estudo foi realizado no Serviço de Cardiologia Veterinária do Hospital Veterinário (HVET) da Universidade de Brasília (UnB).

Foram selecionados cães de pequeno a médio porte, com evidências ecocardiográficas de VMM, caracterizadas pela degeneração dos folhetos do aparelho valvar mitral, com regurgitação mitral em doppler colorido (Boswood et al., 2018), acompanhada ou não de comprometimento em tricúspide; após avaliação e classificação nos estágios da VMM segundo a ACVIM (Keene et al., 2019).

3.1.1. Grupos experimentais

Como a intenção foi avaliar a manutenção da eficácia do índice dP/dt não-invasivo com a utilização do Pimobendan e a diferenciação entre os estágios da doença, os cães foram divididos em quatro grupos:

- **Grupo 1 (GI):** cães em estágio B1, com degeneração valvar, sem remodelamento e sem ICC;
- **Grupo 2 (GII):** cães em estágio B1, com remodelamento de AE ou VE que não se encaixam nos critérios de B2, e sem ICC;
- **Grupo 3 (GIII):** cães em estágio B2, com remodelamento sob os critérios: sopro $\geq 3/6$; DIVEd(N) $\geq 1,7$, relação AE/Ao $\geq 1,6$ e VHS $> 10,5$;
- **Grupo 4 (GIV):** cães em estágio C e D, com remodelamento e com ICC;

Para a reavaliação comparada das derivadas em relação a presença ou ausência de ICC, os animais foram reorganizados em dois grupos: cães sem ICC, classificados nos estágios B1 e B2 da VMM (grupos I, II e III); e cães com ICC, classificados nos estágios C e D da VMM (grupo IV).

3.2. EXAMES CLÍNICO E COMPLEMENTARES

Os animais foram submetidos a exame clínico cardiológico detalhado, questionando se o cão possuía sinais clínicos de tosse, dispneia, cianose, síncope, cansaço fácil, intolerância ao exercício, anorexia, caquexia, apatia, ascite e edema periférico.

Com o animal contido em decúbito lateral direito e eletrodos posicionados em cada membro, foram obtidos os traçados eletrocardiográficos nas derivações DI, DII, DIII, aVR, aVL e aVF, com velocidade de registro de 50 mm/s, para exclusão dos animais com arritmias.

O ecocardiograma transtorácico foi realizado com transdutor bifrequencial de 5,0 – 7,5 MHz, da marca GE modelo Vivid 6S, em modos bidimensional, M e doppler pulsado, contínuo e colorido.

Na janela paraesternal direita, entre o quarto e quinto espaços intercostais, em modo M, eixo transversal, com o cursor ao nível dos músculos papilares do ventrículo esquerdo no plano cordal, foram analisadas as seguintes variáveis: diâmetro interno do ventrículo esquerdo na sístole (DIVEs) e diástole (DIVEd),

espessura do septo interventricular na sístole (SIVs) e diástole (SIVd), e espessura da parede livre do ventrículo esquerdo na sístole (PLVEs) e diástole (PLVEd). Calculando também a massa ventricular esquerda (MVE), a fração de encurtamento (Fenc), a fração de ejeção (Fej), o espessamento fracional da parede livre do ventrículo esquerdo (EPLVE) e o espessamento fracional do septo interventricular (ESIV). A $DIVEd(N)$ foi calculada por $DIVEd(N) = DIVEd/peso^{0,294}$.

Em seguida, o índice de volume ventricular esquerdo ao final da sístole (IVVEFS) e o índice de volume ventricular esquerdo ao final da diástole (IVVEFD) foram determinados com base nos volumes ventriculares sistólico (VVEs) e diastólico (VVEd), respectivamente, calculados pela fórmula cúbica corrigida de Teichholz. Posteriormente, o volume sistólico (VS), o débito cardíaco (DC), o índice de ejeção (IE) e o índice cardíaco (IC) também foram calculados.

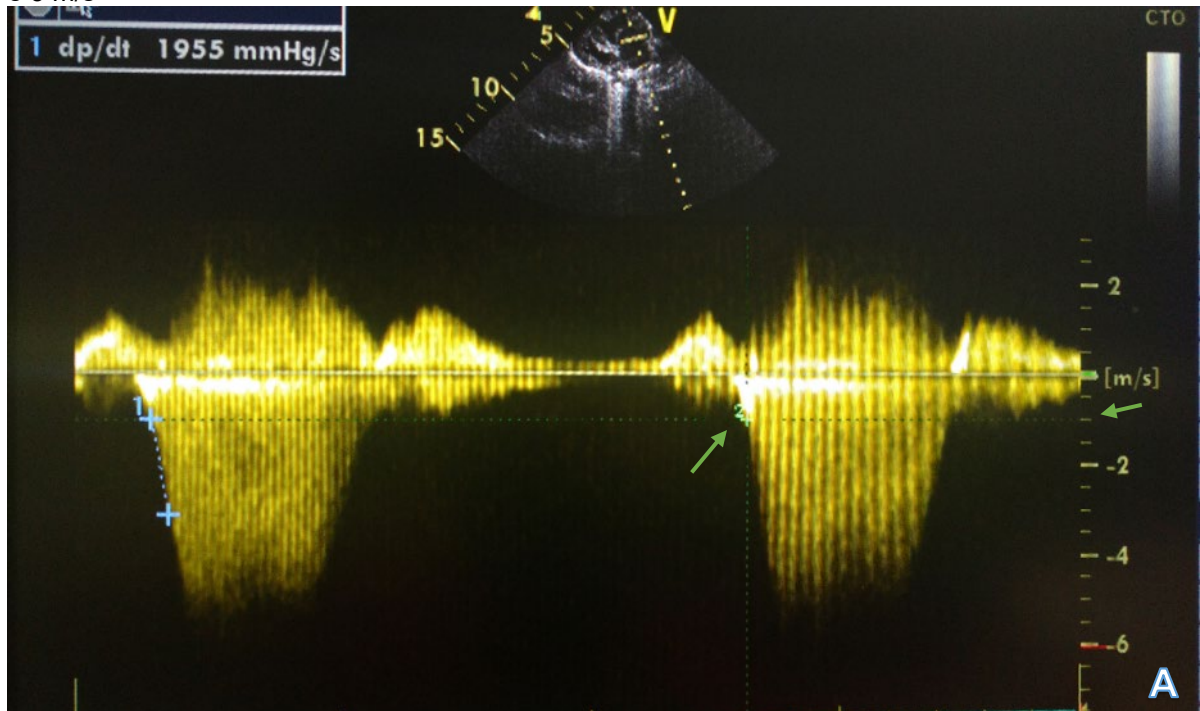
Ainda nessa janela, pelo modo bidimensional, eixo transversal no plano aórtico, as dimensões de átrio esquerdo (AE) e aorta (Ao) foram avaliadas, e posteriormente calculada a relação AE/Ao. E pelo modo M e eixo transversal, posicionado em valva mitral, a separação septal do ponto E do folheto anterior da válvula mitral (SSPE).

No corte apical quatro câmaras, na janela paraesternal esquerda, a função diastólica foi avaliada pelos padrões do fluxo transmitral, no modo Doppler pulsado, obtendo-se a relação E/A, TRIV e relação E/TRIV. Nesse mesmo corte o jato regurgitante mitral também foi avaliado, com velocidade de varredura a 50 mm/s.

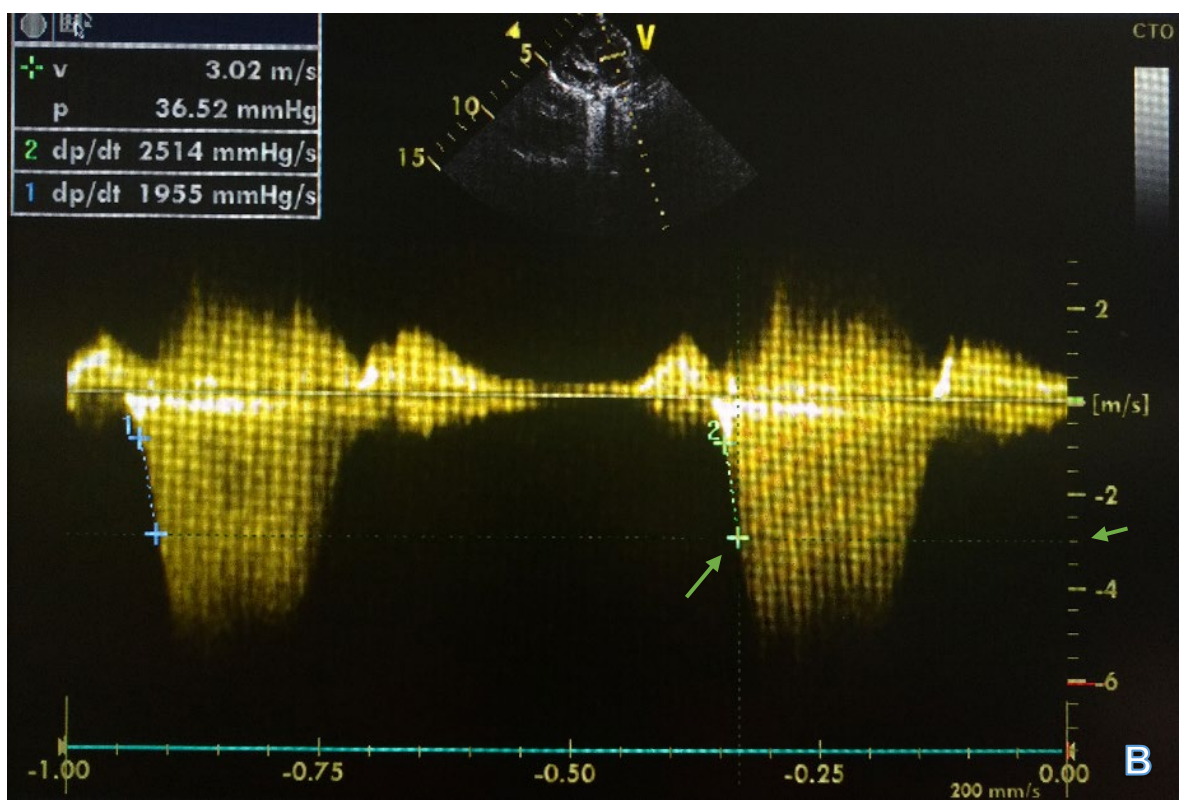
3.2.1. Medição das variáveis dP/dt

Além dos índices de rotina já mencionados do exame ecocardiográfico, foram mensuradas as derivadas $+dP/dt$ de cada cão por Doppler contínuo do jato regurgitante mitral com ajuste da velocidade de varredura para 200 mm/s, marcando as inclinações do segmento espectral correspondentes às velocidades de 1 a 3 m/s (Figura 2), para a variação positiva, sendo o parâmetro calculado automaticamente pelo software da máquina. As variáveis foram medidas três vezes, em três ciclos diferentes (Figura 3), calculando a resultante pela média entre elas. (Kolias et. al., 2000; Duarte, 2015)

Figura 2: passo-a-passo da medição do $+dP/dt$ nos pontos da RM correspondentes às velocidades 1 e 3 m/s



A: medição no ponto da RM correspondente à velocidade 1 m/s (setas). Imagem do Serviço de Cardiologia Veterinária do Hvet-UnB.



B: medição no ponto da RM correspondente à velocidade 3 m/s (setas). Imagem do Serviço de Cardiologia Veterinária do Hvet-UnB.

Figura 3: Três ciclos de RM à velocidade de 200 m/s.

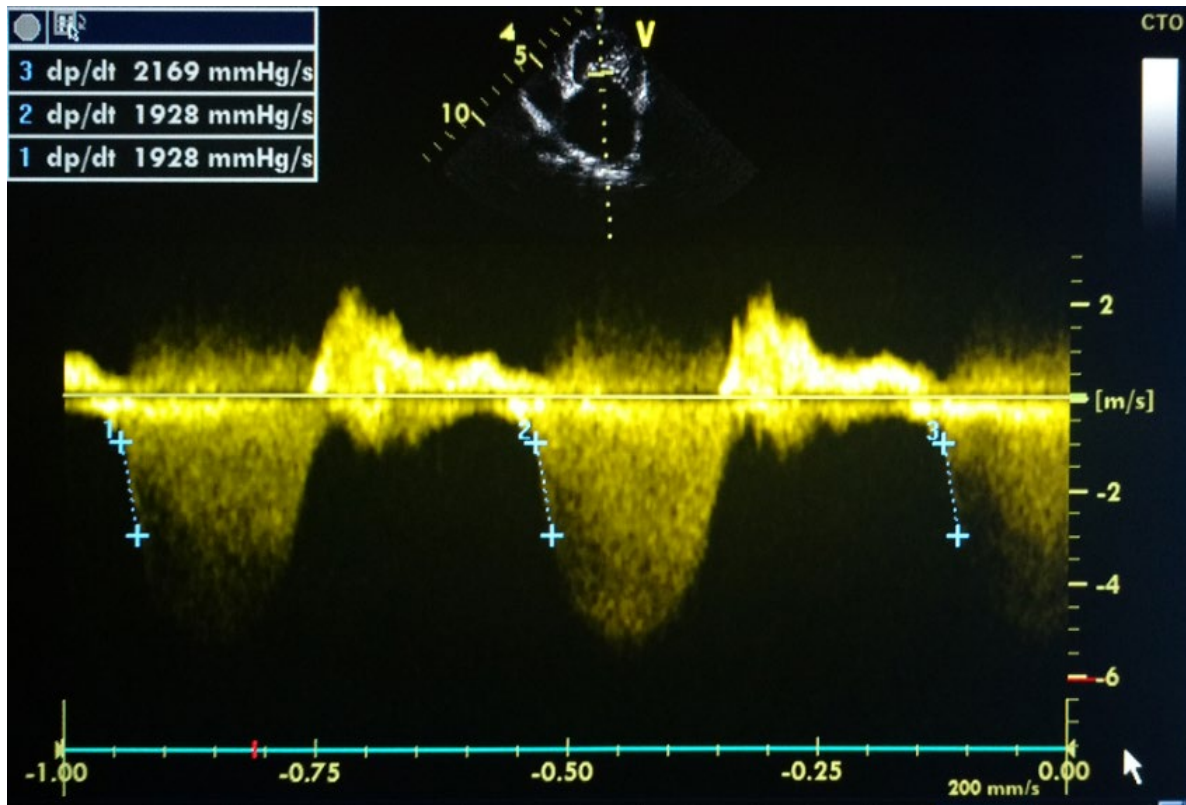


Imagem do Serviço de Cardiologia Veterinária do Hvet-UnB.

3.2.2. Cálculo do dP/dt

O índice dP/dt traduz-se como a variação de pressão ventricular esquerda ao longo do tempo. Chung et al. (1992) avaliou em humanos os intervalos de velocidade na curva regurgitante mitral com melhor correlação entre os métodos invasivo e não-invasivo de mensuração, concluindo que o intervalo das velocidades de 1 a 3 m/s possui melhor correlação. O cálculo da diferença de pressão é realizado segundo a equação simplificada de Bernoulli ($P=4v^2$), na qual a variação de pressão dos pontos de velocidade de 1 a 3 m/s (ou 3 a 1 m/s, para a derivada negativa) sempre será de 32 mmHg ($dP=4.3^2 - 4.1^2 = 36 - 4 = 32$ mmHg), em módulo.

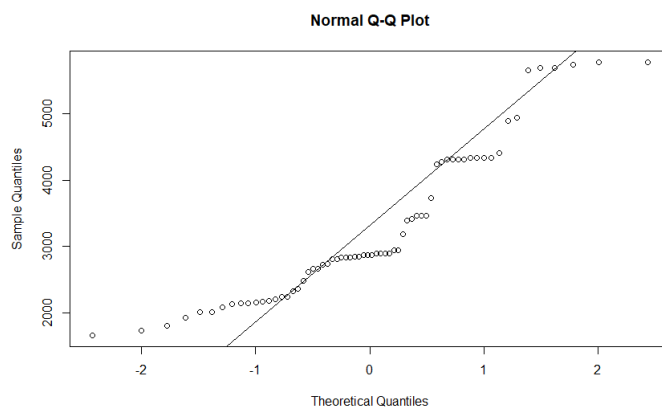
A variação do tempo é calculada conforme a taxa de amostragem do sinal (decomposto em sua frequência constituinte, em Hz, pela Análise de Fourier). Como a frequência é igual ao inverso do período, obtém-se a derivada de tempo em segundos. Após, a derivada de pressão é dividida pela derivada de tempo, obtendo o índice dP/dt (positivo ou negativo) em mmHg/s. Todo esse cálculo é realizado

automaticamente pelo software do aparelho após a marcação dos pontos de velocidade na curva do jato regurgitante mitral (Sarazan et. al., 2012).

3.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Primeiramente, foi feita a análise descritiva das variáveis contínuas, observando média, desvio padrão, mediana e 1º e 3º quartis (P_{25} e P_{75}), em relação aos grupos (Tabela 2), à presença ou ausência de ICC (Tabela 3), e à presença ou ausência de remodelamento (Tabela 4). Para as variáveis categóricas “ICC” e “REMOD”, foi feita a frequência, aplicando um intervalo de confiança de 99,9% (Tabela 1). As variáveis foram testadas para normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk (considerando distribuições normais para um valor de $p \geq 0,05$) (Figura 4).

Figura 4: Gráfico de Normalidade para a variável +dP/dt



Para a comparação do +dP/dt entre os grupos (GI a GIV), foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis, seguido do pós-teste de Dunn para avaliar quais categorias diferiam estatisticamente entre si (par-a-par). Para a comparação do +dP/dt em relação à presença ou ausência de ICC e presença ou ausência de remodelamento, realizou-se o teste de Mann-Whitney. Para efeito de rejeição da H_0 (hipótese nula), foi considerado o $p \leq 0,001$. Embora a maioria dos estudos utilize um $p \leq 0,05$ para considerar diferença estatística entre os dados, esse valor de $p \leq 0,001$ foi escolhido por se tratar da análise de um índice envolvido na área da saúde com possibilidade de diagnóstico precoce e análise de sobrevivência; logo, um grau de confiança maior (99,9%) sugere uma maior eficácia e probabilidade de ser verdadeira, diminuindo as chances de erros.

A correlação entre as variáveis ecocardiográficas mensuradas foi feita pelo método de Spearman (Apêndices de A a D), classificando a magnitude da correlação

em fraca ($r < 0,30$), moderada ($0,30 \leq r < 0,60$), forte ($0,60 \leq r < 0,90$) e muito forte ($0,90 \leq r < 1$), segundo Callegari-Jacques (2003), citado por Duarte (2015).

O software utilizado para rodar os testes foi o R, versão 3.6.1 (2019), para Windows (Vienna, Áustria).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 88 cães selecionados, 20 foram excluídos por má qualidade da imagem da RM, algumas com interferências produzidas pelo aparelho, impedindo a mensuração correta do índice dP/dt , totalizando 66 cães participando do estudo. Dos quais, 32 eram machos (48,48%) e 34 fêmeas (51,52%), com média de idade de 12,66 anos ($\pm 2,86$) e peso médio de 7,27 kg ($\pm 3,68$).

O grupo GI (estágio B1 sem remodelamento) foi composto por 15 cães, o GII (estágio B1 com remodelamento) por 7 cães, GIII (estágio B2) por 13 cães e o GIV (estágios C e D) por 31 cães. Para presença ou ausência de remodelamento, foram 51 cães com remodelamento e 15 sem. E para presença ou ausência de ICC, 31 cães com ICC e 35 sem.

Tabela 1: Análise descritiva das variáveis categóricas “ICC” e “REMOD”

Variável	n	Frequência (%)	IC (99,9%)
ICC			
1	35	53,03	32,94 – 73,12
2	31	46,97	26,88 – 67,06
REMODELAMENTO			
1	15	22,73	5,86 – 39,6
2	51	77,27	60,4 – 94,14

n: observações; IC: intervalo de confiança. Legendas: 1=sem; 2=com.

Para análise ecocardiográfica foram consideradas e mensuradas 16 variáveis (Apêndices E e F), todas testadas para correlação de Spearman, focando a avaliação de classificação em relação ao $+dP/dt$.

Tabela 2: Análise descritiva das variáveis contínuas medidas no exame ecocardiográfico em relação aos grupos de estudo

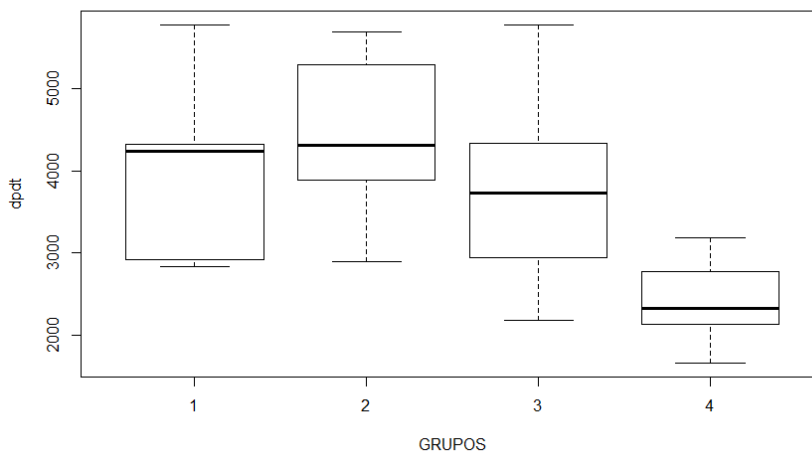
Variáveis	GI		GII		GIII		GIV	
	Média ($\pm DP$)	Mediana (QI-QIII)	Média ($\pm DP$)	Mediana (QI-QIII)	Média ($\pm DP$)	Mediana (QI-QIII)	Média ($\pm DP$)	Mediana (QI-QIII)
PESO	6,16 ($\pm 2,29$)	6,55 (4,05-7,3)	6,07 ($\pm 4,39$)	3,6 (3,4-7,5)	7,7 ($\pm 3,82$)	7,5 (4,7-9,7)	7,89 ($\pm 3,97$)	8 (4,4-8,55)
$+dP/dt$	4000 (± 1077)	4242 (2915-4323)	4470,1 ($\pm 1062,3$)	4313 (3891-5302)	3811,6 ($\pm 999,24$)	3733 (2938-4338)	2396 ($\pm 401,85$)	2321 (2132-2771)

Fej	83,4 (±7,83)	84 (80,5-89)	80,29 (±6,29)	79 (76-82,5)	82,39 (±11,0)	82 (72-92)	83,29 (±6,07)	83 (79-87)
Fenc	50,87 (±8,11)	50 (46,5-56,5)	47,29 (±7,06)	46 (42,5-49)	53 (±13,29)	49 (40-64)	52,29 (±7,52)	51 (47,5-56)
DIVeS	1,18 (±0,33)	1,1 (0,95-1,35)	1,44 (±0,34)	1,4 (1,2-1,7)	1,54 (±0,63)	1,8 (0,9-2,0)	1,81 (±0,45)	2 (1,5-2,1)
AE/Ao	1,25 (±0,13)	1,23 (1,16-1,34)	1,48 (±0,23)	1,5 (1,39-1,57)	1,93 (±0,28)	1,82 (1,77-2,06)	2,41 (±0,77)	2,28 (1,9-2,74)
DIVEd (N)	1,43 (±0,18)	1,44 (1,31-1,54)	1,69 (±0,13)	1,69 (1,64-1,75)	1,79 (±0,18)	1,76 (1,72-1,84)	2,11 (±0,3)	2,1311 (2,01-2,35)
E mitral	0,67 (±0,14)	0,65 (0,58-0,77)	0,79 (±0,12)	0,76 (0,75-0,82)	0,91 (±0,31)	0,79 (0,63-1,19)	1,34 (±0,37)	1,48 (1,15-1,6)
SIVd	0,63 (±0,16)	0,6 (0,5-0,7)	0,7 (±0,16)	0,7 (0,65-0,8)	0,68 (±0,14)	0,7 (0,6-0,8)	0,67 (±0,18)	0,7 (0,55-0,75)
DIVEd	2,4 (±0,38)	2,4 (2,2-2,6)	2,76 (±0,48)	2,6 (2,4-3)	3,19 (±0,66)	3,5 (2,6-3,6)	3,76 (±0,57)	3,9 (3,45-4,1)
PLVEd	0,67 (±0,14)	0,7 (0,6-0,8)	0,7 (±0,15)	0,7 (0,6-0,8)	0,71 (±0,16)	0,7 (0,6-0,8)	0,71 (±0,11)	0,7 (0,65-0,8)
Ao	1,39 (±0,25)	1,4 (1,25-1,6)	1,37 (±0,48)	1,3 (1-1,5)	1,34 (±0,24)	1,34 (1,2-1,6)	1,39 (±0,27)	1,4 (1,2-1,55)
AE	1,72 (±0,28)	1,7 (1,5-2,0)	1,94 (±0,35)	1,9 (1,72-2,13)	2,57 (±0,45)	2,5 (2,3-2,9)	3,22 (±0,72)	3,24 (2,8-3,65)
A mitral	0,88 (±0,26)	0,93 (0,7-1,08)	0,77 (±0,31)	0,7 (0,6-0,92)	0,79 (±0,27)	0,85 (0,5-1,01)	0,79 (±0,28)	0,72 (0,59-1,04)
E/A	0,83 (±0,31)	0,71 (0,65-0,84)	1,17 (±0,44)	1,19 (0,92-1,33)	1,31 (±0,81)	1,27 (0,67-1,41)	1,96 (±0,87)	1,95 (1,32-2,58)
TRIV	58,73 (±10,14)	59 (52-67)	53,86 (±10,54)	52 (44-63)	48,54 (±7,88)	48 (44-52)	41,16 (±13,57)	41 (30-51)
E/TRIV	1,18 (±0,27)	1,23 (1,03-1,38)	1,55 (±0,45)	1,66 (1,2-1,74)	1,90 (±0,69)	1,8 (1,31-2,3)	3,86 (±2,27)	3,47 (2,09-4,87)

DP=desvio padrão; QI=1st quartil; QIII=3rd quartil.

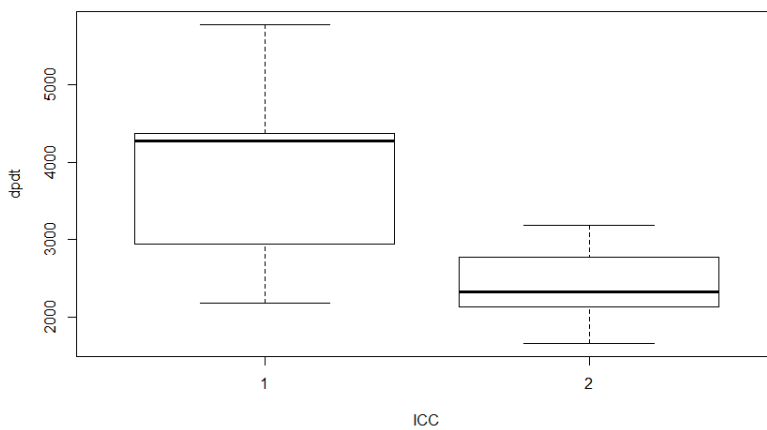
A comparação do +dP/dt entre os grupos (GI a GIV) apresentou diferença estatística de $p = 3,535 \times 10^{-9}$ ($X^2(3) = 42,259$, $p \leq 0,001$), sendo que o grupo GIV teve valor de +dP/dt significativamente mais baixo que os outros três grupos (GI, GII e GIII), e não houve diferença significativa entre os demais grupos entre si (Figura 5). Quanto a comparação do +dP/dt em relação a cães com ou sem ICC, também houve diferença significativa ($p \leq 0,001$), visualizada na Figura 6. No caso da comparação com presença ou ausência de remodelamento, embora o valor de p não tenha sido menor que 0,001; foi um valor bem próximo a ele ($p = 0,001455$) e de nível de confiança também alto (considerando $p \leq 0,002$) (Figura 7).

Figura 5: Boxplot da variável +dP/dt em relação aos grupos (GI a GIV)



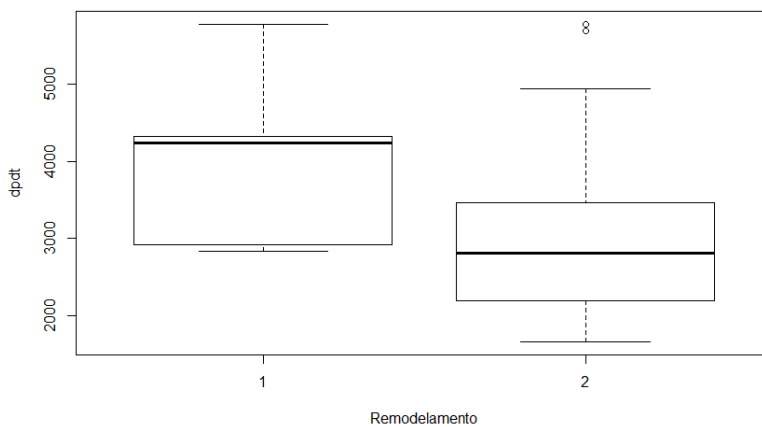
Nota-se uma diferença visível significativa do grupo 4 em relação aos demais, porém sem diferença visível dos outros entre si. Legenda: 1 = GI, 2 = GII, 3 = GIII, 4 = GIV.

Figura 6: Boxplot da variável +dP/dt em relação à presença ou ausência de ICC



Nota-se a diferença da variável +dP/dt entre as categorias 1 (sem ICC) e 2 (com ICC).

Figura 7: Boxplot da variável +dP/dt em relação à presença ou ausência de remodelamento



Legenda: 1 = sem remodelamento e 2 = com remodelamento.

Tabela 3: Análise descritiva das variáveis contínuas medidas no exame ecocardiográfico em relação à presença ou ausência de ICC

Variáveis	Sem		Com	
	Média (\pm DP)	Mediana (P ₂₅ – P ₇₅)	Média (\pm DP)	Mediana (P ₂₅ – P ₇₅)
PESO	6,71 (\pm 3,36)	6,55 (3,8 – 9,275)	7,89 (\pm 3,97)	8 (4,4 – 8,55)
(+) dP/dt	4024 (\pm 1042,90)	4276 (2938,5 – 4376,5)	2396 (\pm 401,9)	2321 (2132 – 2771)
Fej	82,4 (\pm 8,74)	82 (76 – 89)	83,29 (\pm 6,07)	83 (79 – 87)
Fenc	50,94 (\pm 10,13)	49 (43 – 57)	52,29 (\pm 7,52)	51 (47,5 – 56)
DIVEs	1,37 (\pm 0,48)	1,3 (1 – 1,8)	1,81 (\pm 0,45)	2 (1,5 – 2,1)
AE/Ao	1,55 (\pm 0,37)	1,5 (1,27 – 1,79)	2,41 (\pm 0,77)	2,28 (1,9 – 2,74)
DIVEd (N)	1,61 (\pm 0,24)	1,6 (1,45 – 1,77)	2,11 (\pm 0,30)	2,13 (2,01 – 2,35)
E mitral	0,78 (\pm 0,24)	0,74 (0,63 – 0,88)	1,34 (\pm 0,37)	1,48 (1,15 – 1,595)
SIVd	0,66 (\pm 0,15)	0,7 (0,5 – 0,8)	0,67 (\pm 0,18)	0,7 (0,55 – 0,75)
DIVEd	2,77 (\pm 0,62)	2,6 (2,35 – 3,3)	3,76 (\pm 0,57)	3,9 (3,45 – 4,1)
PLVEd	0,69 (\pm 0,15)	0,7 (0,6 – 0,8)	0,71 (\pm 0,11)	0,7 (0,65 – 0,8)
Ao	1,37 (\pm 0,30)	1,3 (1,15 – 1,6)	1,39 (\pm 0,27)	1,4 (1,2 – 1,55)
AE	2,08 (\pm 0,52)	2 (1,65 – 2,39)	3,22 (\pm 0,72)	3,24 (2,8 – 3,65)
A mitral	0,83 (\pm 0,27)	0,86 (0,64 – 1,06)	0,79 (\pm 0,28)	0,72 (0,59 – 1,04)
E/A	1,08 (\pm 0,60)	0,88 (0,67 – 1,39)	1,96 (\pm 0,87)	1,95 (1,32 – 2,58)
TRIV	53,97 (\pm 10,25)	52 (44 – 59)	41,16 (\pm 13,56)	41 (30 – 51)
E/TRIV	1,52 (\pm 0,59)	1,36 (1,09 – 1,78)	3,86 (\pm 2,27)	3,47 (2,09 – 4,87)

DP=desvio padrão; P₂₅=1st quartil ou Percentil (25%). P₇₅=3rd quartil ou Percentil (75%)

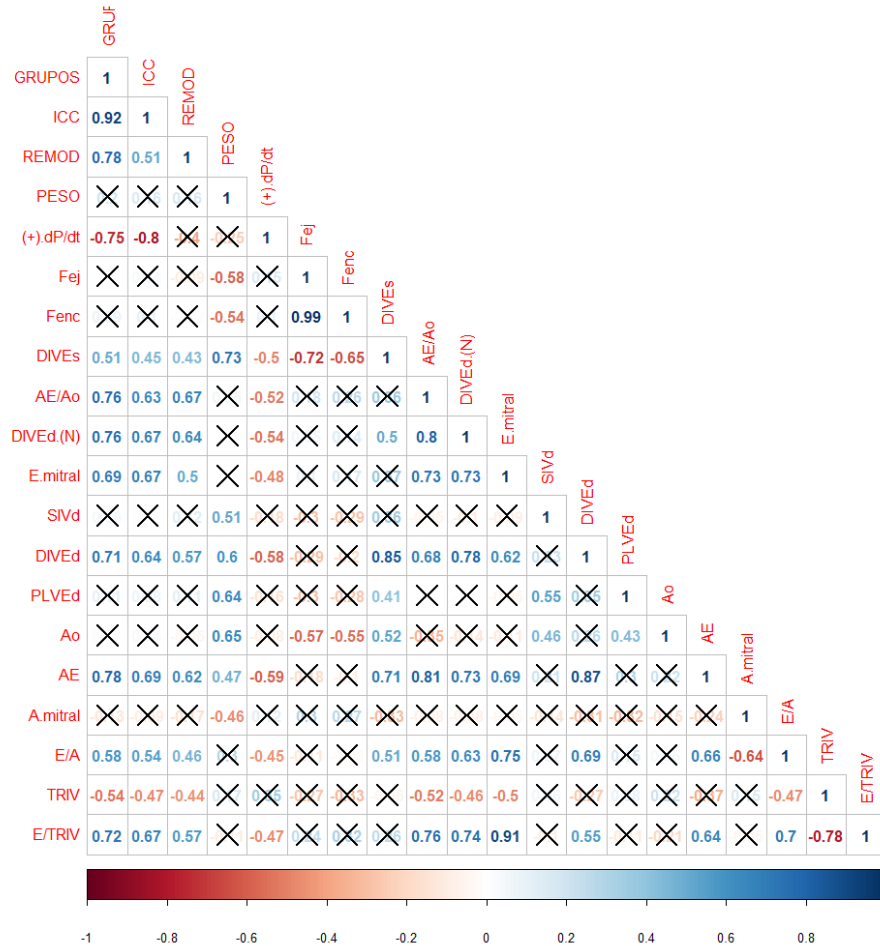
Tabela 4: Análise descritiva das variáveis contínuas medidas no exame ecocardiográfico em relação à presença ou ausência de Remodelamento

Variáveis	Sem		Com	
	Média (DP)	Mediana (P ₂₅ – P ₇₅)	Média (DP)	Mediana (P ₂₅ – P ₇₅)
PESO	6,16 (2,29)	6,55 (4,05 – 7,3)	7,59 (3,96)	8 (3,9 – 8,85)
(+) dP/dt	4000 (1077)	4242 (2915,5 – 4323,5)	3041,5 (1081,77)	2812 (2188 – 3470)
Fej	83,4 (7,83)	84 (80,5 – 89)	82,65 (7,55)	82 (76,5 – 88)
Fenc	50,87 (8,11)	50 (46,5 – 56,5)	51,78 (9,25)	51 (44,5 – 57,5)
DIVEs	1,18 (0,33)	1,1 (0,95 – 1,35)	1,69 (0,51)	1,9 (1,4 – 2,1)
AE/Ao	1,25 (0,13)	1,23 (1,16 – 1,34)	2,16 (0,7)	2 (1,68 – 2,4)
DIVEd (N)	1,43 (0,18)	1,44 (1,31 – 1,54)	1,97 (0,31)	2 (1,73 – 2,17)
E mitral	0,67 (0,14)	0,65 (0,58 – 0,77)	1,15 (0,4)	1,19 (0,78 – 1,51)
SIVd	0,63 (0,16)	0,6 (0,5 – 0,7)	0,68 (0,17)	0,7 (0,6 – 0,8)
DIVEd	2,4 (0,38)	2,4 (2,2 – 2,6)	3,48 (0,69)	3,5 (3,05 – 3,9)
PLVEd	0,67 (0,14)	0,7 (0,6 – 0,8)	0,71 (0,13)	0,7 (0,6 – 0,8)
Ao	1,39 (0,25)	1,4 (1,25 – 1,6)	1,38 (0,29)	1,3 (1,2 – 1,6)
AE	1,72 (0,28)	1,7 (1,5 – 2)	2,88 (0,77)	2,9 (2,3 – 3,35)
A mitral	0,88 (0,26)	0,93 (0,7 – 1,08)	0,79 (0,28)	0,74 (0,58 – 1,04)

E/A	0,83 (0,31)	0,71 (0,65 – 0,84)	1,69 (0,87)	1,4 (1,17 – 2,33)
TRIV	58,73 (10,14)	59 (52 – 67)	44,78 (12,73)	44 (37 – 52)
E/TRIV	1,18 (0,27)	1,23 (1,03 – 1,38)	3,04 (2,07)	2,3 (1,71 – 4,01)

DP=desvio padrão; P₂₅=1st quartil ou Percentil (25%). P₇₅=3rd quartil ou Percentil (75%)

Figura 8: Correlação de Spearman.



Tonalidades de vermelho = correlação negativa. Tonalidades de azul = correlação positiva. Quanto mais escuro, mais forte é a correlação, podendo ser observada pelos números, considerando a classificação: fraca ($r < 0,30$), moderada ($0,30 \leq r < 0,60$), forte ($0,60 \leq r < 0,90$) e muito forte ($0,90 \leq r < 1$), segundo Callegari-Jacques (2003), citado por Duarte (2015). Os valores marcados com um "X", indicam as correlações com $p > 0,001$, não obedecendo o critério adotado no estudo, portanto não devem ser consideradas. "REMOD" = remodelamento.

Na Figura 8, pode-se observar as correlações negativas moderadas do +dP/dt com as variáveis: DIVEs ($r=-0,50$), AE/Ao ($r=-0,52$), DIVEd(N) ($r=-0,54$), E mitral ($r=-0,48$), DIVEd ($r=-0,58$), AE ($r=-0,59$), E/A ($r=0,45$) e E/TRIV ($r=-0,47$), todos para um $p \leq 0,001$.

Os estudos focados na análise do dP/dt relatam o uso de inotrópicos positivos pelo animal como critério de exclusão para o estudo, por aumentarem a contratilidade miocárdica e comprovadamente aumentarem o valor do dP/dt (Duarte, 2015; Pugsley et. al., 2017). Porém, as reavaliações ecocardiográficas do animal que possui VMM

visam avaliar a condição real do animal em relação à conduta terapêutica e a evolução da doença. Logo, se um animal utiliza um inotrópico positivo, melhorando a contratilidade miocárdica e, assim, sua função sistólica, isso será avaliado como boa resposta ao manejo terapêutico do animal. No entanto, se ainda assim apresentar valores preditivos de disfunção sistólica, isso indica a necessidade de adaptar o manejo farmacológico.

É sabido e considerado que o valor do dP/dt nesse estudo possa estar aumentado, se comparado aos valores médios aferidos no estudo de Duarte (2015), porém esse aumento pode ser refletido apenas no ponto de corte a ser utilizado e não na relação em si, ou seja, trata-se de um aumento generalizado e não pontual. Os valores significativamente menores do $+dP/dt$ dos cães com ICC em relação aos sem ICC, bem como na presença de remodelamento comparada à ausência do mesmo, demonstram que esse índice permanece eficaz, assim como relatado por Duarte (2015) em estudo clínico com cães com VMM e por Kolia, Aaronson e Armstrong (2000) em medicina humana, mesmo com o uso do Pimobendan no tratamento do animal com VMM a partir do estágio B2. Outro resultado que sustenta esse pensamento e que também está em concordância com Duarte (2015) é a diferença significativa entre o grupo GIV e os demais, sugerindo ainda que o $+dP/dt$ permanece como um índice de avaliação precoce de disfunção sistólica enquanto Fej e Fenc (outros índices de avaliação sistólica) permanecem normais ou aumentados, também visualizada pela ausência de correlação entre eles e o $+dP/dt$. A correlação moderada negativa com o DIVEs (atualmente muito usado para análise da função sistólica do VE), também fortalece a evidência de que o $+dP/dt$ pode ser usado como um índice de avaliação sistólica.

As correlações moderadas com variáveis que servem de fator prognóstico de sobrevida e mortalidade, as quais são: E mitral ($r=-0,48$), AE/Ao ($r=-0,52$) e DIVEd(N) ($r=-0,54$) sugerem que o $+dP/dt$ também possa servir como um fator prognóstico, já descrito por Kolia, Aaronson e Armstrong (2000) e por Tartière et. al. (2008) na medicina humana, sendo esse último com o $rad\ dP/dt$ mensurado pelo fluxo da artéria radial, devendo então o dP/dt ser melhor estudado como variável independente de fator prognóstico para a aplicação também na medicina veterinária.

5. CONCLUSÃO

Pelos resultados significativos de diferenciação do $+dP/dt$ para ICC, remodelamento e entre grupos (GIV em relação aos demais) em animais tratados com pimobendan desde o estágio B2 (segundo EPIC Study de 2016 e Consenso ACVIM de 2019), bem como a correlação negativa moderada com o DIVEs e a ausência de correlação com Fej e Fenc, a variável permanece como avaliador precoce de disfunção sistólica em relação a Fej e Fenc e sugerindo que possa ser utilizado para avaliação da função sistólica juntamente com outras variáveis, também em animais tratados com pimobendan. As correlações moderadas com variáveis que servem de fator prognóstico de sobrevida e mortalidade (E mitral, AE/Ao e DIVEd(N)) sugerem que o $+dP/dt$ também possa servir como um fator prognóstico, devendo ser melhor estudado nesse sentido.

O uso do Pimobendan para o tratamento desde o estágio B2 não influenciou nos resultados estatísticos já descritos em outros estudos que excluíram a utilização do mesmo por sugerir interferência nos resultados

6. REFERÊNCIAS

BARBERATO, Silvio Henrique; PECOITS FILHO, Roberto. Influência da redução da pré-carga sobre o índice de desempenho miocárdico (índice de Tei) e outros parâmetros Doppler ecocardiográficos da função ventricular esquerda. *Arq Bras Cardiol*, v. 86, n. 6, p. 425-31, 2006.

BONAGURA, J. D.; SCHOBBER, K. E. Can ventricular function be assessed by echocardiography in chronic canine mitral valve disease?. ***Journal of Small Animal Practice***, v. 50, p. 12-24, 2009.

BOSWOOD, A. et al. Longitudinal analysis of quality of life, clinical, radiographic, echocardiographic, and laboratory variables in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease receiving pimobendan or placebo: the EPIC study. *Journal of veterinary internal medicine*, v. 32, n. 1, p. 72-85, 2018.

BUCHANAN, James W.; BÜCHELER, J. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. ***JOURNAL-AMERICAN VETERINARY MEDICAL ASSOCIATION***, v. 206, p. 194-194, 1995.

CHEN, Chunguang et al. Continuous wave Doppler echocardiography for noninvasive assessment of left ventricular dP/dt and relaxation time constant from mitral regurgitant spectra in patients. ***Journal of the American College of Cardiology***, v. 23, n. 4, p. 970-976, 1994.

CHUNG, Namsik et al. Measurement of left ventricular dp/dt by simultaneous Doppler echocardiography and cardiac catheterization. *Journal of the American Society of Echocardiography*, v. 5, n. 2, p. 147-152, 1992.

DE OLIVEIRA, Franciely Mota et al. Ecocardiografia em cães com doença crônica de valva mitral: revisão de literatura. *Tópicos especiais em Ciência Animal VI*, p. 158, 2017.

DUARTE, Caio Nogueira. Avaliação da função ventricular esquerda pelo dP/dt não-invasivo em cães com doença valvar crônica mitral. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2015.

FIORETTO, José Roberto. Influência da elevação sustentada da pressão arterial sobre a dP/dt do ventrículo esquerdo mantendo-se constante a pressão diastólica do ventrículo esquerdo. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, p. 159-164, 1996.

FONSECA, Vanessa Marcos da. Diagnóstico e classificação da gravidade da doença mixomatosa da válvula mitral através da medição da velocidade do fluxo transmitral. 2016. Tese de Doutorado. Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária.

HEZZELL, Melanie. Pathology and prognosis of canine myxomatous mitral valve disease. ***In Practice***, v. 40, n. Suppl 1, p. 3-6, 2018.

KEENE, Bruce W. et al. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2019.

KOLIAS, Theodore J.; AARONSON, Keith D.; ARMSTRONG, William F. Doppler-derived dP/dt and -dP/dt predict survival in congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 36, n. 5, p. 1594-1599, 2000.

LACZAY, Péter. **Pharmaceutical compositions of pimobendan**. U.S. Patent Application n. 16/193,413, 21 mar. 2019.

PAREKH, Rupal; KOLIAS, Theodore J. A Novel Noninvasive Method to Assess Left Ventricular -dP/dt Using Diastolic Blood Pressure and Isovolumic Relaxation Time. *Echocardiography*, v. 30, n. 3, p. 267-270, 2013.

PEREIRA, Guilherme Gonçalves. **Avaliação ecocardiográfica da função miocárdica ventricular, por meio de Doppler tecidual, em cães da raça Cocker Spaniel Inglês com cardiomiopatia dilatada**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2010

MOREIRA, Vanessa Oliveira et al. Critérios ecocardiográficos para definição de graus de disfunção ventricular em ratos portadores de estenose aórtica. *Arq Bras Cardiol*, v. 86, n. 6, p. 432-438, 2006.

PETRUS, Lilian C. et al. Avaliação dos fluxos das valvas aórtica e pulmonar com ecocardiografia Doppler pulsátil em cães clinicamente saudáveis. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 30, n. 7, p. 586-592, 2010.

PETRUS, Lilian Caram. Avaliação da função ventricular direita por meio da ecocardiografia em cães com doença valvar crônica de mitral. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2016.

PUGSLEY, Michael K. et al. An evaluation of the utility of LVdP/dt40, QA interval, LVdP/dtmin and Tau as indicators of drug-induced changes in contractility and lusitropy in dogs. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, v. 85, p. 1-21, 2017.

R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

RESENDE, Rosane Marques de. **Avaliação da função diastólica em cães portadores de degeneração mixomatosa crônica da valva mitral com e sem insuficiência cardíaca congestiva**. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Lavras. 2011.

REYNOLDS, Caryn A. et al. Prediction of first onset of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease: the PREDICT cohort study. *Journal of Veterinary Cardiology*, v. 14, n. 1, p. 193-202, 2012.

SARAZAN, R. Dustan; KROEHLE, John P.; MAIN, Bradley W. Left ventricular pressure, contractility and dP/dtmax in nonclinical drug safety assessment studies. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, v. 66, n. 2, p. 71-78, 2012.

SARGENT, Julia et al. Echocardiographic predictors of survival in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, v. 17, n. 1, p. 1-12, 2015.

SOUSA, Antônio Carlos Sobral. **Volume atrial esquerdo como índice de função diastólica**. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Volume 87, Nº 3, setembro 2006*.

TARTIÈRE, Jean-Michel et al. Noninvasively determined radial dP/dt is a predictor of mortality in patients with heart failure. *American heart journal*, v. 155, n. 4, p. 758-763, 2008.

WOOLLEY, Richard et al. Efeitos do Tipo de Tratamento no Tamanho do Coração Vertebral em Cães com Doença da Válvula Mitral Mímoda. *morbimortalidade*, v. 6, p. 11, 2007.

YI, Jeong-Eun et al. Doppler-Derived Left Ventricular Negative dP/dt as a Predictor of Atrial Fibrillation or Ischemic Stroke in Patients with Degenerative Mitral Regurgitation and Normal Ejection Fraction. *Echocardiography*, v. 31, n. 3, p. 285-292, 2014.

YU, Cheuk-Man et al. Tissue Doppler imaging: a new prognosticator for cardiovascular diseases. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 49, n. 19, p. 1903-1914, 2007.

7. APÊNDICES

Apêndice A: Correlação de Spearman entre as variáveis obtidas – Parte I

	GRUPOS	ICC	REMOD	PESO	(+) dP/dt
GRUPOS	1	0,923694218	0,7756112	0,200890083	-0,7479525
ICC	0,923694218	1	0,51039612	0,157009786	-0,8009974
REMOD	0,775611204	0,510396122	1	0,16230831	-0,3958086
PESO	0,200890083	0,157009786	0,16230831	1	-0,248619
(+) dP/dt	-0,747952486	-0,800997373	-0,39580861	-0,248618958	1
Fej	0,001920216	0,038289392	-0,09499952	-0,584736683	0,1501286
Fenc	0,085667495	0,102896284	-0,01994865	-0,543972586	0,1009678
DIVEs	0,50638047	0,445921904	0,43017701	0,726857468	-0,4950963
AE/Ao	0,760788408	0,63035117	0,669082	0,050034457	-0,5171917
DIVEd(N)	0,75534576	0,674180898	0,63681422	0,004333118	-0,5356938
E mitral	0,691623005	0,670266356	0,50399949	0,002996951	-0,4811775
SIVd	0,049462631	0,007305451	0,12470342	0,514813575	-0,1823658
DIVEd	0,711410124	0,635278172	0,57407939	0,599486082	-0,5825522
PLVEd	0,105844912	0,076251669	0,11326834	0,636568336	-0,1575323
Ao	0,015289951	0,036897975	-0,04871907	0,648806842	-0,0831012
AE	0,781086583	0,687520185	0,62026249	0,474250848	-0,5907558
A mitral	-0,132024674	-0,092437984	-0,16797703	-0,464485216	0,1165532
E/A	0,583026352	0,541889154	0,46313278	0,296434354	-0,4486708
TRIV	-0,535721397	-0,474606274	-0,44089083	0,169654382	0,3452151
E/TRIV	0,722592136	0,666142315	0,56557624	-0,109934856	-0,4651347

REMOD = remodelamento (sem ou com).

Apêndice B: Correlação de Spearman entre as variáveis obtidas – Parte II

	Fej	Fenc	DIVEs	AE/Ao	DIVEd(N)
GRUPOS	0,001920216	0,08566749	0,50638047	0,760788408	0,75534576
ICC	0,038289392	0,10289628	0,4459219	0,63035117	0,674180898
REMOD	-0,094999515	-0,01994865	0,43017701	0,669082003	0,636814218
PESO	-0,584736683	-0,54397259	0,72685747	0,050034457	0,004333118
(+) dP/dt	0,150128611	0,1009678	-0,49509626	-0,517191698	-0,535693781
Fej	1	0,98887053	-0,71864344	0,18141736	0,054968624
Fenc	0,988870528	1	-0,64937397	0,260917383	0,140307489
DIVEs	-0,718643437	-0,64937397	1	0,363493129	0,503467297
AE/Ao	0,18141736	0,26091738	0,36349313	1	0,804637421
DIVEd(N)	0,054968624	0,14030749	0,5034673	0,804637421	1
E mitral	0,095724372	0,16897808	0,37191785	0,728668982	0,725578437
SIVd	-0,300485162	-0,28603319	0,35553348	-0,053637862	-0,101863021
DIVEd	-0,291023489	-0,19761397	0,84822252	0,679928398	0,776087175
PLVEd	-0,300066946	-0,27862071	0,40662471	-0,004436172	-0,006144044
Ao	-0,574707207	-0,55276178	0,52270217	-0,345694829	-0,135737001
AE	-0,183863446	-0,09581133	0,70891622	0,814438567	0,729165193
A mitral	0,301649164	0,27100326	-0,32965659	-0,076950381	-0,078819071
E/A	-0,112851706	-0,02854815	0,51222473	0,579274849	0,626337603
TRIV	-0,273384396	-0,32536598	-0,05720262	-0,517389451	-0,461998828
E/TRIV	0,242035234	0,32019619	0,25727644	0,758319767	0,738298054

REMOD = remodelamento (sem ou com).

Apêndice C: Correlação de Spearman entre as variáveis obtidas – Parte III

	E mitral	SIVd	DIVEd	PLVEd	Ao
GRUPOS	0,691623005	0,049462631	0,7114101	0,105844912	0,01528995
ICC	0,670266356	0,007305451	0,6352782	0,076251669	0,03689798
REMOD	0,50399949	0,124703418	0,5740794	0,113268342	-0,04871907
PESO	0,002996951	0,514813575	0,5994861	0,636568336	0,64880684
(+) dP/dt	-0,48117749	-0,182365834	-0,5825522	-0,157532327	-0,0831012
Fej	0,095724372	-0,300485162	-0,2910235	-0,300066946	-0,57470721
Fenc	0,16897808	-0,286033192	-0,197614	-0,278620714	-0,55276178
DIVEds	0,371917846	0,355533478	0,8482225	0,406624712	0,52270217
AE/Ao	0,728668982	-0,053637862	0,6799284	-0,004436172	-0,34569483
DIVEd(N)	0,725578437	-0,101863021	0,7760872	-0,006144044	-0,135737
E mitral	1	-0,086091163	0,6208886	-0,051316718	-0,11465861
SIVd	-0,086091163	1	0,2296095	0,548253112	0,45879383
DIVEd	0,62088856	0,229609536	1	0,349095732	0,26350024
PLVEd	-0,051316718	0,548253112	0,3490957	1	0,43141136
Ao	-0,114658613	0,458793831	0,2635002	0,43141136	1
AE	0,689709059	0,206838169	0,8712879	0,302928796	0,21570151
A mitral	-0,04952025	-0,141555284	-0,3079034	-0,32323963	-0,15392222
E/A	0,749000287	0,06516443	0,6899689	0,154480276	0,04723476
TRIV	-0,498588706	0,056012995	-0,2686828	0,083823066	0,21946792
E/TRIV	0,908744513	-0,099215433	0,5515824	-0,110130158	-0,20730909

REMOD = remodelamento (sem ou com).

Apêndice D: Correlação de Spearman entre as variáveis obtidas – Parte IV (final)

	AE	A mitral	E/A	TRIV	E/TRIV
GRUPOS	0,78108658	-0,13202467	0,58302635	-0,5357214	0,72259214
ICC	0,68752018	-0,09243798	0,54188915	-0,47460627	0,66614231
REMOD	0,62026249	-0,16797703	0,46313278	-0,44089083	0,56557624
PESO	0,47425085	-0,46448522	0,29643435	0,16965438	-0,10993486
(+) dP/dt	-0,59075582	0,11655321	-0,44867083	0,34521513	-0,46513475
Fej	-0,18386345	0,30164916	-0,11285171	-0,2733844	0,24203523
Fenc	-0,09581133	0,27100326	-0,02854815	-0,32536598	0,32019619
DIVEs	0,70891622	-0,32965659	0,51222473	-0,05720262	0,25727644
AE/Ao	0,81443857	-0,07695038	0,57927485	-0,51738945	0,75831977
DIVEd(N)	0,72916519	-0,07881907	0,6263376	-0,46199883	0,73829805
E mitral	0,68970906	-0,04952025	0,74900029	-0,49858871	0,90874451
SIVd	0,20683817	-0,14155528	0,06516443	0,05601299	-0,09921543
DIVEd	0,87128792	-0,30790337	0,68996888	-0,2686828	0,55158244
PLVEd	0,3029288	-0,32323963	0,15448028	0,08382307	-0,11013016
Ao	0,21570151	-0,15392222	0,04723476	0,21946792	-0,20730909
AE	1	-0,23755847	0,66109424	-0,36978741	0,64053355
A mitral	-0,23755847	1	-0,63803111	0,1538475	-0,04513617
E/A	0,66109424	-0,63803111	1	-0,46517117	0,70145203
TRIV	-0,36978741	0,1538475	-0,46517117	1	-0,78192035
E/TRIV	0,64053355	-0,04513617	0,70145203	-0,78192035	1

REMOD = remodelamento (sem ou com).

Apêndice E: Dados obtidos utilizados para as comparações e testes estatísticos – Parte I

CÃO	GRUPOS	ICC	REMOD	PESO	(+) dP/dt	Fej	Fenc	DIVEs	AE/Ao	DIVEd (N)
1	GIV	com	com	8,5	2875	84	52	2,1	2,33	2,345328
2	GIV	com	com	8,2	2870	87	56	1,9	3	2,37
3	GIV	com	com	8	2365	84	53	2	2,26	2,28
4	GIV	com	com	8,1	2243	84	52	2,1	3,72	2,44
5	GIV	com	com	8	2138	83	51	2,1	3,75	2,39
6	GIV	com	com	8,6	2010	85	54	1,9	2,75	2
7	GIV	com	com	8,7	2321	93	66	1,4	3,3	2,06
8	GIV	com	com	8,7	2151	85	53	1,9	3,58	2,13
9	GIV	com	com	8,5	3184	76	44	2,2	1,87	2,02551
10	GIV	com	com	8,35	2828	74	42	2,2	1,7	2,089723
11	GIV	com	com	7,75	2851	80	48	2	2,1	2,081272
12	GIV	com	com	3	2479	85	53	1,6	2,73	2,461531
13	GIV	com	com	3	2812	94	66	1,1	2,15	2,461531
14	GIV	com	com	3	2234	94	67	1	2,09	2,316735
15	GIV	com	com	3,2	2203	95	70	0,9	2,33	2,131116
16	GIV	com	com	16	2665	80	48	2,1	1,39	1,814565
17	GIV	com	com	16	1928	76	44	2,2	1,2	1,72605
18	GIV	com	com	15,75	2138	78	46	1,7	1,75	1,378355
19	GIV	com	com	17,25	2169	77	44	2	1,66	1,515138
20	GIV	com	com	7,7	2611	77	45	2,1	2,28	2,1
21	GIV	com	com	8,05	1799	82	51	2	2,07	2,17
22	GIV	com	com	11	2080	78	47	2,1	2,76	1,93
23	GIV	com	com	3,9	2664	88	58	1,5	1,93	2,35
24	GIV	com	com	3,43	2875	87	56	1,4	2,5	2,15
25	GIV	com	com	8,15	2008	71	40	2,7	2,64	2,37
26	GIV	com	com	7,5	1725	82	51	2,4	2,56	2,66
27	GIV	com	com	3,9	2804	90	59	0,8	1,61	1,54
28	GIV	com	com	3,3	1656	82	49	1,3	1,66	1,76
29	GIV	com	com	6,1	2726	83	51	1,8	4,6	2,174276
30	GIV	com	com	4,9	2738	88	57	1,5	2	2,2
31	GIV	com	com	8	2126	80	48	2,1	2,36	2,11
32	GIII	sem	com	9,7	2938	88	58	1,8	2,4	2,153468
33	GIII	sem	com	15,1	3394	71	40	2,4	1,9	1,76
34	GIII	sem	com	9	2173	72	40	2,1	1,8	1,84
35	GIII	sem	com	7,5	5779	73	46	2	2,06	2
36	GIII	sem	com	4	4338	95	69	0,8	1,88	1,73
37	GIII	sem	com	4,7	4338	96	70	0,7	2,3	1,58
38	GIII	sem	com	10,7	4415	70	39	2,1	1,77	1,75
39	GIII	sem	com	12,1	2851	73	41	1,9	1,5	1,58
40	GIII	sem	com	7,3	3733	92	64	1,4	2,4	2,06
41	GIII	sem	com	2,75	4338	91	60	0,9	1,76	1,77
42	GIII	sem	com	2,3	4949	97	74	0,5	1,82	1,56
43	GIII	sem	com	9,7	3470	71	39	2	1,66	1,8
44	GIII	sem	com	5,25	2835	82	49	1,4	1,78	1,72
45	GII	sem	com	3,1	3470	85	52	1,1	1,5	1,7
46	GII	sem	com	3,5	2889	76	42	1,4	1,6	1,6
47	GII	sem	com	3,3	4313	80	46	1,3	1,54	1,69
48	GII	sem	com	3,6	4313	74	41	1,6	1,46	1,86
49	GII	sem	com	4,4	5702	92	61	1	1,83	1,68
50	GII	sem	com	10,6	5702	79	46	1,9	1,32	1,8
51	GII	sem	com	14	4902	76	43	1,8	1,1	1,47
52	GI	sem	sem	4,7	5751	89	57	1,1	1,07	1,58
53	GI	sem	sem	4,2	5784	94	66	0,7	1,15	1,38

54	GI	sem	sem	7,35	4242	83	49	1,1	1,1	1,223867
55	GI	sem	sem	7,5	3421	89	57	0,9	1,16	1,216619
56	GI	sem	sem	3,45	3470	84	50	1,1	1,36	1,528635
57	GI	sem	sem	7,2	2892	79	46	1,5	1,18	1,455183
58	GI	sem	sem	7,2	2892	80	46	1,4	1,38	1,45
59	GI	sem	sem	7,25	2828	81	49	1,7	1,1	1,84
60	GI	sem	sem	3,7	2889	88	55	0,9	1,42	1,44
61	GI	sem	sem	6,55	4313	89	57	1,2	1,53	1,56
62	GI	sem	sem	3,9	4313	77	43	1,3	1,3	1,61
63	GI	sem	sem	3,2	4334	87	54	0,7	1,3	1,14
64	GI	sem	sem	5,8	5656	89	56	1	1,23	1,37
65	GI	sem	sem	9,55	4276	81	47	1,3	1,17	1,28
66	GI	sem	sem	10,85	2939	61	31	1,8	1,31	1,34

REMOD = remodelamento (sem ou com).

Apêndice F: Dados obtidos utilizados para as comparações e testes estatísticos – Parte II (final)

CÃO	E mitral	SIVd	DIVEd	PLVED	Ao	AE	A mitral	E/A	TRIV	E/TRIV	E mitral
1	1,6	0,7	4,4	0,8	1,5	3,5	0,51	3,11	37	4,32	1,6
2	1,49	0,7	4,4	0,7	1,2	3,6	0,37	4	37	4,02	1,49
3	1,84	0,5	4,2	0,7	1,5	3,4	0,78	2,35	30	6,13	1,84
4	1,2	0,7	4,5	0,8	1,04	3,87	0,58	2,2	52	2,46	1,2
5	1,53	0,6	4,4	0,7	1,2	4,5	0,62	2,4	37	4,1	1,53
6	1,53	0,7	4,1	0,7	1,2	3,3	0,59	2,59	50	3,06	1,53
7	1,7	0,6	3,9	0,8	1,3	4,3	0,49	3,5	41	4,14	1,7
8	1,53	1,1	4	0,7	1,2	4,3	0,53	2,88	30	5,1	1,53
9	1,48	0,7	3,8	0,6	1,6	3	0,82	1,79	44	3,36	1,48
10	1,18	0,6	3,9	0,7	1,92	3,24	0,9	1,31	67	1,76	1,18
11	1,67	0,7	3,8	0,7	1,8	3,8	1,33	1,26	48	3,47	1,67
12	0,76	0,5	3,4	0,5	1,1	3	1,2	0,63	44	1,72	0,76
13	1,12	0,5	3,4	0,5	1,3	2,8	1,48	0,76	59	1,89	1,12
14	1,2	0,4	3,2	0,6	1,1	2,3	0,87	1,39	44	3	1,2
15	1,44	0,5	3	0,6	0,9	2,1	1,04	1,38	37	3,89	1,44
16	0,81	0,7	4,1	0,9	1,8	2,5	1,05	0,77	44	1,84	0,81
17	0,89	0,8	3,9	0,8	2	2,4	0,51	1,74	59	1,16	0,89
18	0,41	0,8	3,1	0,7	1,6	2,8	0,52	0,79	52	0,78	0,41
19	0,77	0,8	3,5	0,8	1,8	3	0,61	1,27	41	1,87	0,77
20	1,54	0,7	3,9	0,7	1,4	3,2	1,13	1,36	67	2,29	1,54
21	1,36	0,7	4	0,7	1,4	2,9	1,04	1,32	56	2,61	1,36
22	0,9	0,9	3,9	1	1,3	3,6	0,63	1,42	59	1,52	0,9
23	1,33	0,4	3,5	0,6	1,3	2,5	0,69	1,95	22	6	1,33
24	1,72	0,6	3,3	0,8	1,4	3,5	0,6	2,89	37	4,64	1,72
25	1,85	0,7	4,4	0,8	1,4	3,7	0,72	2,56	30	6,1	1,85
26	1,42	1	4,8	0,7	1,6	4,1	1,23	2,75	26	5,46	1,42
27	0,8	1	2,3	0,8	1,3	2	1,03	0,78	30	2,6	0,8
28	1,48	0,4	2,5	0,5	1,2	2	0,57	2,6	37	4	1,48
29	1,71	0,4	3,7	0,8	1	4,6	0,74	2,31	15	11,4	1,71
30	1,59	0,6	3,5	0,6	1,4	2,8	0,76	2,09	22	7,22	1,59
31	1,68	0,9	3,9	0,7	1,4	3,3	0,66	2,55	22	7,63	1,68
32	1,35	0,6	4,2	0,7	1,2	2,9	0,85	1,59	55	2,45	1,35
33	0,97	0,8	3,9	0,8	1,6	3,1	0,91	1,06	52	1,8	0,97
34	0,53	0,9	3,5	0,9	1,6	2,9	0,83	0,64	52	1,01	0,53
35	1,28	0,6	3,6	0,6	1,5	3,1	0,33	3,71	44	2,9	1,28
36	0,58	0,5	2,6	0,7	0,9	1,7	1,05	0,55	44	1,31	0,58
37	0,79	0,8	2,5	0,7	1	2,3	1,16	0,67	44	1,79	0,79
38	0,63	0,5	3,5	0,8	1,34	2,37	0,5	1,27	52	1,21	0,63
39	0,63	0,8	3,3	1	1,6	2,4	0,45	1,4	44	1,43	0,63
40	1,36	0,8	3,7	0,8	1,3	3,1	0,87	1,56	59	2,3	1,36
41	0,74	0,5	2,4	0,5	1,3	2,3	1,11	0,67	37	2	0,74
42	1,19	0,7	2	0,4	1,1	2	1,01	1,17	37	3,21	1,19
43	0,7	0,7	3,5	0,6	1,62	2,7	0,49	1,41	63	1,11	0,7
44	1,07	0,6	2,8	0,7	1,4	2,5	0,77	1,38	48	2,23	1,07
45	0,75	0,8	2,4	0,7	1	1,5	0,64	1,17	44	1,7	0,75
46	0,75	0,7	2,3	0,6	1	1,6	1,12	0,67	59	1,27	0,75
47	0,78	0,6	2,4	0,6	1,3	2	1,26	0,62	44	1,77	0,78
48	0,85	0,7	2,8	0,7	1,3	1,9	0,71	1,19	52	1,66	0,85
49	1,01	0,4	2,6	0,5	1	1,83	0,7	1,43	44	2,29	1,01
50	0,63	0,9	3,6	0,9	1,7	2,25	0,55	1,23	67	1	0,63
51	0,76	0,8	3,2	0,9	2,3	2,5	0,4	1,89	67	1,13	0,76
52	0,83	0,7	2,5	0,8	1,4	1,5	1,2	0,69	52	1,6	0,83
53	0,5	0,6	2,1	0,7	1,3	1,5	1,07	0,47	74	0,67	0,5

54	0,46	0,5	2,2	0,9	1,5	1,6	0,65	0,71	59	0,77	0,46
55	0,69	0,8	2,2	0,8	1,8	2,1	1,1	0,63	71	1,02	0,69
56	0,63	0,5	2,2	0,4	1,1	1,5	0,93	0,66	59	1,06	0,63
57	0,92	0,7	2,6	0,5	1,6	1,9	1,24	0,74	59	1,55	0,92
58	0,65	0,5	2,6	0,5	1,47	2,03	0,86	0,75	67	0,97	0,65
59	0,52	1	3,3	0,8	1,6	1,7	0,35	1,48	44	1,25	0,52
60	0,83	0,7	2,1	0,7	1,2	1,7	0,94	0,88	59	1,4	0,83
61	0,6	0,5	2,7	0,6	1,3	2	0,75	0,8	48	1,36	0,6
62	0,91	0,4	2,4	0,6	1	1,3	0,63	1,44	74	1,23	0,91
63	0,56	0,5	1,6	0,6	1	1,3	0,9	0,62	52	1,07	0,56
64	0,66	0,6	2,3	0,6	1,3	1,6	1	0,66	52	1,27	0,66
65	0,65	0,8	2,5	0,7	1,7	2	0,53	1,22	44	1,47	0,65
66	0,7	0,7	2,7	0,8	1,6	2,1	1,09	0,64	67	1,04	0,7

REMOD = remodelamento (sem ou com).