

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CAMPUS DE JABOTICABAL**

**“TESTE DE ESTRESSE COM DOBUTAMINA EM CÃES COM
DOENÇA DEGENERATIVA VALVAR MITRAL”**

**Bruno Cristian Rodrigues
Médico Veterinário**

2018

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CAMPUS DE JABOTICABAL**

**“TESTE DE ESTRESSE COM DOBUTAMINA EM CÃES COM
DOENÇA DEGENERATIVA VALVAR MITRAL”**

Bruno Cristian Rodrigues

Orientador: Prof. Dr. Aparecido Antonio Camacho

Coorientador: Prof. Dr. Evandro Zacché Pereira

**Dissertação apresentada à Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP,
Campus de Jaboticabal, como parte das
exigências para obtenção do título de
Mestre em Medicina Veterinária. Área:
Clínica Médica Veterinária.**

2018

Rodrigues, Bruno Cristian
R696t Teste de Estresse com Dobutamina em Cães com Doença
Degenerativa Valvar Mitral / Bruno Cristian Rodrigues. -- Jaboticabal,
2018
xiv, 37 p. : il. ; 29 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2018
Orientador: Aparecido Antonio Camacho
Coorientador: Evandro Zacché Pereira
Banca examinadora: Marlos Gonçalves Sousa, Rosângela de
Oliveira Alves Carvalho
Bibliografia

1. Endocardiose. 2. Disfunção Sistólica. 3. Estresse Farmacológico.
4. Insuficiência Mitral. 5. Ecocardiografia I. Título. II. Jaboticabal-
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:616.126.42.636.7

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação –
Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação - UNESP, Campus de Jaboticabal.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal

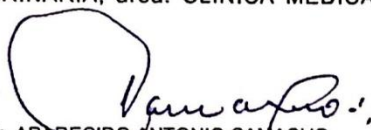


CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: TESTE DE ESTRESSE COM DOBUTAMINA EM CÃES COM DOENÇA DEGENERATIVA VALVAR MITRAL

AUTOR: BRUNO CRISTIAN RODRIGUES
ORIENTADOR: APARECIDO ANTONIO CAMACHO
COORIENTADOR: EVANDRO ZACCHÉ PEREIRA

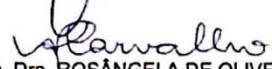
Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em MEDICINA VETERINÁRIA, área: CLÍNICA MÉDICA VETERINÁRIA pela Comissão Examinadora:



Prof. Dr. APARECIDO ANTONIO CAMACHO
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal



Prof. Dr. MARLOS GONÇALVES SOUSA
Departamento de Medicina Veterinária / Universidade Federal do Paraná - Curitiba/PR



Profa. Dra. ROSÂNGELA DE OLIVEIRA ALVES CARVALHO
Departamento de Clínica e Cirurgia / UFG - Goiânia/GO

Jaboticabal, 12 de abril de 2018

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

BRUNO CRISTIAN RODRIGUES – nascido aos 14 de janeiro de 1990, filho de Claudenor Boaventura Rodrigues e Sueli Aparecida Mazzotti Rodrigues, brasileiro e natural de Jaboticabal. Iniciou sua graduação em março de 2008 na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) UNESP – campus de Jaboticabal, concluindo-a em dezembro de 2012. Entre 2011 e 2012 desenvolveu projeto de iniciação científica com bolsa PIBIC/CNPq, sob orientação do Prof. Dr. Aparecido Antonio Camacho. No período de 1º março de 2013 a 28 de fevereiro 2015 foi residente do Programa de Aprimoramento Profissional em Medicina Veterinária e Saúde Pública, da mesma instituição, na área de Clínica Médica de Pequenos Animais, sob orientação da Profa. Dra. Marileda Bonafim Carvalho. Em 2016, ingressou no mestrado na FCAV UNESP, no programa Medicina Veterinária (Clínica Médica Veterinária) com ênfase em Cardiologia Veterinária e Clínica Médica de Pequenos Animais sob orientação do Prof. Dr. Aparecido Antonio Camacho.

EPÍGRAFE

"Cada um que passa em nossa vida, passa sozinho, mas não vai só, nem nos deixa só; leva um pouco de nós mesmos, deixa um pouco de si mesmo."

Antoine de Saint-Exupéry

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me conceder a oportunidade e o privilégio à vida, bem como por ter me presenteado com dois pais e duas mães, uma vez que meus irmãos também exercem este papel. Sem dúvidas, vocês são mais do que a minha base, vocês são a minha essência (**Claudenor “Calango”, Sueli, Diego e Vanessa**). Agradeço aos meus cunhados (**Elias e Sara**), que também são parte imprescindível da minha família e me auxiliam e incentivam sempre. De fato, sem todos vocês provavelmente nada disso seria possível, visto que cada um sempre contribuiu de forma determinante para minhas realizações pessoais e profissionais.

Há 1 ano e 9 meses, nascia nosso amor maior, **Laís**. Minha sobrinha que veio para nos ensinar sobre o que é importante nessa vida, amar e cuidar sem pedir nada em troca.

Gostaria de agradecer a todos os professores com os quais tive ensejo de aprender e evoluir, da pré-escola até meu presente dia. Vocês são a inspiração e a esperança para um futuro menos desigual.

Um agradecimento especial deixo ao meu tutor científico, ao meu orientador **Prof. Aparecido Antonio Camacho**. Em 2010, no meu terceiro ano da graduação, fui à sua procura quando soube que nesta escola (FCAV UNESP) havia a especialidade de cardiologia, pela qual antes mesmo de eu ter meu primeiro contato já era apaixonado. Obrigado por me estender a mão desde a iniciação científica e mesmo após a residência quando já não tinha mais esperanças de estar sob sua tutela no mestrado, no fim, acabei mais uma vez sendo agraciado com esta oportunidade. Agradeço-o de coração por me proporcionar a realização de um sonho e por estar presente ao longo de toda a minha formação e amadurecimento acadêmico e pessoal. Em breve você se aposentará, mas seu legado ficará por gerações (vide a legião de orientados competentes que você formou e que são/serão o futuro da cardiologia veterinária no Brasil e no mundo). Obrigado e saiba que me orgulho de fazer parte da família do **Serviço de Cardiologia Veterinária da FCAV UNESP**.

Às Professoras **Mirela** e **Marileda** por colaborarem com minha formação tanto na graduação quanto na residência e por me orientarem, agradeço-as pelos ensinamentos acadêmicos.

Aos meus coorientadores do mestrado (**Evandro Zacché**) e da iniciação científica (**Fabio Gava**) pelos ensinamentos perpetuados e principalmente como fontes de inspiração, espelho-me muito na competência de vocês.

Novamente ao **Evandro** e também ao **Jorge** que possibilitaram a realização deste projeto, além de todos os “cardiobrothers” que me ajudaram na logística e execução deste estudo. Ao **Roberto** e **Alejandro** que me auxiliaram na estatística.

Agradeço ainda ao **Prof. Marlos**, que embora o convívio tenha sido curto, mas sem dúvidas deixou evidente sua paixão e seu indiscutível dom para ensinar. Obrigado por complementar a minha formação acadêmica e pessoal, além de contribuir para este trabalho.

À **Profa. Rosângela** pelas contribuições para com este estudo e por ceder seu tempo para somar.

À minha banca de qualificação, **Profa. Paola** e **Fernando** pelas correções pertinentes que permitiram polir ainda mais nosso trabalho.

Aos meus amigos que deixei por onde passei, mas em especial aos de Guariba (**Thiago “Xinelo”, Lucas Mazzi, Caio Roma “Balão”, Igor “Sonso”, Filipe “Sonsadini”, Vinão, Caio “Gordin”**) e de Jaboticabal, cujos nomes não citarei para não cometer injustiças, mas que guardo com carinho cada um.

À República “**A Esclarecer**”, composta pelo **Igor, Paulo Jark, Julielton, Nazilton** e **Vinão**, obrigado por estarem sempre comigo como meus irmãos jaboticabalenses nos melhores e piores momentos. À “**Festa da Firma**”, **Amanda, Beatriz (Pampers)** e **Graziella** por serem minhas irmãs e dividirem todos os dias as nossas perdas e conquistas. Todos vocês tornaram mais fáceis e divertidos meus dias, vocês foram e são imprescindíveis na minha vida.

Aos pós da cardiologia (**Jorge, Raphaela, Jaislane, Alejandro, Roberto, Beth, Michelli, Murilo, Tamiris, Evandro, Fábio, Edna, Rodrigo, Rafael, Felipe, Ana Paula, Tati Champion, Fabrício e Fernando**) e a agregada **Vivian**, com os quais tive oportunidade desde a minha graduação de dividir momentos especiais e

acima de tudo agregar conhecimento e evoluir nessa especialidade que me encanta todos os dias.

Agradeço a **TODOS** os funcionários, residentes e pós-graduandos do Hospital Veterinário por contribuírem de forma direta ou indireta com meu amadurecimento e aprendizado. **Ninguém chega sozinho a lugar algum.**

Agradeço aos residentes e estagiários que me ajudaram e dividiram momentos comigo quando eu era estagiário (em Jaboticabal e Botucatu) e complementaram minha formação. Agradeço também aos pós-graduandos quando eu era residente e me auxiliaram inúmeras vezes, em especial a **Mariana Rondelli** por estar presente em todas as minhas etapas, do meu primeiro estágio em 2009 no HV até o término da minha residência em 2015, e por ter contribuído significativamente para minha formação profissional.

Aos meus amigos que fiz ao longo da graduação, especialmente a **Festera, Finazzi, Kibi, Sarrafo, Manga-Larga** e as meninas da **Puricanas** e agregadas que sempre me acompanharam e torceram por mim.

Aos meus R2s (**Gabriel e Cris**) e minhas R1s (**Michelli, Tati “Ipanema” e Isabela**), além do meu “R parça”, **Igor**. A residência foi onde obtive o crescimento mais exponencial da minha vida profissional e pessoal e foi de fundamental relevância para entender o quão pouco sabemos e o quanto precisamos nos aprofundar e estudar todos os dias. Como dizem: “São 10 anos de experiência em 2.” Agradeço também aos demais residentes da **geração 2013-2015** que tive a chance de dividir meus dias por 2 anos.

Ao programa de pós-graduação desta instituição e a CAPES pela bolsa concedida.

Agradeço a minha falecida **Sasha**, fiel companheira por 16 anos (desde meus 8 anos), e atualmente ao **Puff**, meu vira-lata que nos ensina todos os dias como amar. Por fim, agradeço aos animais, não só aos que fizeram parte deste estudo, mas a todos que tive a oportunidade de me conectar desde que ingressei na medicina veterinária e que no final têm de ser nosso objetivo maior, seu bem-estar e zelo.

SUMÁRIO

| | Página |
|--|---------------|
| LISTA DE FIGURAS..... | xii |
| LISTA DE TABELAS..... | xiii |
| LISTA DE ABREVIATURAS..... | xiv |
| CAPÍTULO 1..... | 1 |
| I – INTRODUÇÃO..... | 1 |
| II – REVISÃO DA LITERATURA..... | 2 |
| III – HIPÓTESES..... | 8 |
| IV – OBJETIVOS..... | 9 |
| Gerais..... | 9 |
| Específicos..... | 9 |
| V – REFERÊNCIAS..... | 9 |
| CAPÍTULO 2..... | 16 |
| I - INTRODUÇÃO..... | 19 |
| II - MATERIAL E MÉTODOS..... | 20 |
| III - RESULTADOS..... | 23 |
| IV - DISCUSSÃO..... | 26 |
| V - CONCLUSÃO..... | 31 |
| VI - REFERÊNCIAS..... | 31 |

CERTIFICADO DO COMITÊ DE ÉTICA




CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado “**Ecodopplercardiografia em cães com insuficiência valvar mitral crônica submetidos ao teste de estresse com dobutamina**”, protocolo nº 7.868/16, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Aparecido Antonio Camacho, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de junho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 02 de junho de 2016.

| | |
|---------------------|--|
| Vigência do Projeto | 10/06/2016 a 28/02/2018 |
| Espécie / Linhagem | Canina / Beagles |
| Nº de animais | 20 animais |
| Peso / Idade | A partir de 6 anos. Peso variado, em média 15kg |
| Sexo | Machos e fêmeas |
| Origem | Canil do Laboratório de Nutrição Clínica – HV Governador Laudo Natel |

Jaboticabal, 02 de junho de 2016.


Profª Drª Lizandra Amoroso
 Coordenadora – CEUA

TESTE DE ESTRESSE COM DOBUTAMINA EM CÃES COM DOENÇA DEGENERATIVA VALVAR MITRAL

RESUMO. A degeneração mixomatosa da válvula mitral (DMVM) é a enfermidade mais comum na clínica de pequenos animais no âmbito das cardiopatias, cuja evolução pode resultar em alterações hemodinâmicas importantes decorrentes dos mecanismos neuro-hormonais compensatórios. Embora seu diagnóstico seja relativamente simples, as alterações intrínsecas podem ser subestimadas pelos exames convencionais, a exemplo da disfunção sistólica e reserva miocárdica que podem passar despercebidas à ecocardiografia. Desta forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar a ocorrência de disfunção sistólica em cães com DMVM por meio do teste de estresse farmacológico com dobutamina. Para tanto, foram utilizados três grupos de cães: G1 (n=8) grupo controle, G2 (n=7) animais com DMVM e diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole indexado à aorta (DIVEd/Ao) < 2,37 e G3 (n=6) animais com DMVM e DIVEd/Ao \geq 2,37 em um total de 21 animais. O ecocardiograma foi realizado antes (T0) e após (T1) infusão contínua com dobutamina, que foi realizada da seguinte forma: 5 μ g/kg/minuto por cinco minutos e 10 μ g/kg/minuto durante 10 minutos (T1). Os resultados foram avaliados pelo teste de Tukey com nível de significância de 5% quanto às variáveis fração de ejeção (FEJ%) (variação percentual média (VPM) de FEJ% antes e após a infusão de dobutamina), VPM de fração de encurtamento (FEC%) e diâmetros internos do ventrículo esquerdo em sístole e diástole indexados pelo diâmetro da aorta (DIVEs/Ao e DIVEd/Ao). Os resultados acerca da VPM FEC% e VPM FEJ%, demonstraram que houve diferença estatística quanto à primeira variável entre os grupos G1 com G3, bem como entre G2 e G3, enquanto em relação à segunda, apenas o G1 e G3 diferiram estatisticamente. Por outro lado não houve diferença significativa ($p > 0,05$) para as médias obtidas pré e pós dobutamina da FEC% e FEJ% entre todos os grupos, no entanto, houve diferença significativa dentro os grupos G1 e G2 quando analisados os momentos T0 e T1. Outrossim, verificando as médias obtidas do DIVEd/Ao, conclui-se que houve diferença entre os grupos G1 e G3 como também entre G2 e G3 ($p < 0,05$). Por sua vez, as médias obtidas do DIVEs/Ao diferiram significativamente ($p < 0,05$) em todos os grupos pré

(T0) e pós dobutamina (T1), exceto no G3. Entre os grupos, as médias no T0, têm diferença estatística significativa entre os grupos G1 e G3 ($p < 0,05$). Ademais, Em relação ao VVEs/m², dentro dos grupos houve diferença significativa apenas entre G1 e G3. Já entre os tempos, apenas o G1 houve diferença entre T0 e T1. Por fim, constatou-se significância estatística ($p < 0,05$) quando se correlacionou DIVEd/Ao com a VPM FEC% e VPM FEJ%, demonstrando que quanto maior o DIVEd/Ao menores são estas variáveis. Desta forma, conclui-se que a dobutamina é capaz de evidenciar disfunção sistólica em animais com DMVM, principalmente naqueles que têm um remodelamento maior (G3), sendo capaz de inferir uma forte relação entre o tamanho do DIVEd/Ao e disfunção sistólica. Além disso, notou-se que em animais com menor remodelamento do ventrículo esquerdo (VE), como os do grupo G2, a resposta inotrópica ao desafio farmacológico foi satisfatória, revelando a presença de reserva contrátil nestes pacientes. Por fim, o teste de estresse com dobutamina mostrou-se eficaz, seguro e aplicável na rotina clínica.

“Palavras-chave”: Ecocardiografia, endocardiose, disfunção sistólica, insuficiência mitral, estresse farmacológico

DOBUTAMINE STRESS TEST IN DOGS WITH DEGENERATIVE MITRAL VALVE DISEASE

ABSTRACT - Myxomatous mitral valve disease (MMVD) is the most common cardiopathy in small animals, which evolution may result in important hemodynamic changes due to compensatory neurohormonal mechanisms. Although its diagnosis is relatively simple, intrinsic changes may be underestimated by conventional exams, as systolic dysfunction and myocardial reserve that may go unnoticed by echocardiograph. Therefore, the objective of the present study was to evaluate the occurrence of systolic dysfunction in dogs with MMVD through pharmacological stress test with dobutamine. The dogs were distributed in three groups: G1 (n = 8) control group, G2 (n = 7) animals with MMVD and left ventricular diastolic diameter indexed to the aorta (LVIDd: Ao) < 2.37 and G3 (n = 6) animals with MMVD and LVIDd: Ao ≥ 2.37. The echocardiograph was performed before (T0) and after (T1) continuous infusion of dobutamine, as follows: 5µg/kg/minute for five minutes and 10µg/kg/minute for 10 minutes (T1). The results were evaluated by Tukey test with significance level of 5% for the following variables: ejection fraction (EF%) (mean percentage variation (MPV) of EF% before and after dobutamine infusion), MPV of shortening fraction FS% and internal diameters of left ventricle in systole and in diastole indexed by aortic diameter (LVIDs: Ao and LVIDd: Ao). The results about the MPV FS% and the MPV EF% showed that there was statistical difference between the G1 and G3 groups, as well as between G2 and G3, while the G1 and G3 differed statistically from the G1 and G3 groups. On the other hand, there was no significant difference (p > 0.05) for the averages obtained before and after dobutamine of the FS% and EF% among all groups, however, there was a significant difference between groups G1 and G2 when the T0 moments and T1. In addition, it was concluded that there were differences between the G1 and G3 groups as well as between G2 and G3 (p < 0.05). Also, by means of the LVIDd: Ao means, it was concluded that there was a difference between the G1 and G3 groups as well as between G2 and G3 (p < 0.05). In its turn, the means obtained from LVIDs: Ao differed significantly (p < 0.05) in all groups before (T0) and post-dobutamine (T1),

except in G3. Among the groups, the averages at T0, have significant statistical difference between the G1 and G3 groups ($p < 0.05$). In addition, with respect to ESV/m^2 , within the groups there was a significant difference only between G1 and G3. Among the times, only G1 showed differences between T0 and T1. Finally, statistical significance ($p < 0.05$) was found when $DIVEd / Ao$ correlated with MPV FS% and EF%, demonstrating that the higher the LVIDd:Ao the lower these variables. Therefore, it was determined that dobutamine can point to systolic dysfunction in animals with MMVD, especially those showing greater remodeling (G3), also inferring a strong relationship between LVIDd:Ao size and systolic dysfunction. Furthermore, in animals with less left ventricular (LV) remodeling, such as those in group G2, inotropic response to pharmacological challenge was satisfactory, revealing the presence of contractile reserve in these patients. To conclude, dobutamine stress test showed effective, safe and applicable in clinical routine.

“Keywords”: echocardiography, endocardiosis, systolic dysfunction, mitral valve insufficiency, pharmacological stress

LISTA DE FIGURAS

| | Página |
|---|---------------|
| Figura 1 – Correlação de Pearson (r) com significância a 5% entre o diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole indexado à aorta (DIVEd/Ao) e as variações percentuais médias (VPM) da fração de encurtamento (FEC%) e fração de ejeção (FEJ%). | 26 |
| Figura 2 – Imagem obtida a partir da janela parasternal direita em eixo curto (transversal) na altura dos músculos papilares para aquisição do modo M. FEC% obtida pré-estresse farmacológico em animal do G2 (A) . FEC% adquirida pós-estresse farmacológico no mesmo animal do G2 (B) . FEC% obtida pré-estresse farmacológico em animal do G3 (C) . FEC% adquirida pós-estresse farmacológico no mesmo animal do G3 (D) . | 36 |

LISTA DE TABELAS

| | Página |
|---|---------------|
| Tabela 1 – Distribuição dos animais segundo a classificação funcional de ICC. | 21 |
| Tabela 2 – Médias \pm desvios-padrões das doses de inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e furosemida dos grupos com doença mixomatosa valvar mitral (DMVM). | 21 |
| Tabela 3 – Médias \pm desvios-padrões das variáveis peso, idade, gênero, DIVEd/Ao, DIVEs/Ao, VVEs/m ² , FEC% e FEJ% basal e pós-dobutamina e dos resultados das VPM da FEC% e FEJ%. | 24 |

LISTA DE ABREVIações

ACVIM: Colégio Americano de Medicina Veterinária Interna

AE: Átrio esquerdo

AE/Ao: Relação átrio esquerdo e aorta

ALT: Alanina aminotransferase

ASC: Área de superfície corpórea

CKCS: Cavalier King Charles Spaniel

DIVEd/Ao: Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole indexado à aorta

DIVEs/Ao: Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole indexado à aorta

DMVM: Degeneração mixomatosa da válvula mitral

ET: Endotelina

FC: Frequência cardíaca

FEC%: Fração de encurtamento

FEJ%: Fração de ejeção

ICC: Insuficiência cardíaca congestiva

iECA: Inibidor de enzima conversora de angiotensina

IL: Interleucina

ISACHC: *International Small Animal Cardiac Health Council*

PCR: Proteína C-Reativa

RM: Regurgitação mitral

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

T0: Pré-estresse farmacológico com dobutamina

T1: Pós-estresse farmacológico com dobutamina

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa

VE: Ventrículo esquerdo

VFC: Variabilidade da frequência cardíaca

VPM: Variação percentual média

VVEs: Volume ventricular sistólico final

VVEs/m²: Volume ventricular sistólico final indexado pela área de superfície corpórea

CAPITULO 1 – Considerações Gerais

I - INTRODUÇÃO

Representando mais de 80% de todas as cardiopatias em cães, a endocardiose é uma enfermidade adquirida de caráter crônico caracterizada por degeneração mixomatosa do aparato valvar (SISSON et al., 1999; HÄGGSTRÖM et al., 2009). Essa degeneração mixomatosa da válvula mitral (DMVM) caracteriza-se pela perda da arquitetura valvular normal, sem reação inflamatória apreciável e substituição progressiva do tecido valvar por tecido mixomatoso (MUCHA, 2007).

O diagnóstico da DMVM realizado pela ecocardiografia é considerado o método não invasivo de escolha, de forma a avaliar precocemente lesões na valva mitral, além da gravidade da regurgitação atrioventricular, estimar pressão de enchimento ventricular esquerdo e determinar a função miocárdica (BOON, 2011).

Na DMVM, devido à menor pressão do átrio esquerdo (AE) em relação à aorta, origina-se uma nova via patológica de baixa resistência para a ejeção de sangue a partir do ventrículo esquerdo (VE) levando à regurgitação mitral (RM) (O’GARA et al., 2008).

A RM crônica promove dilatação do AE, indicando adaptação do coração ao refluxo mitral (BRAUNWALD, 1969). Com a progressão, ocorre diminuição do débito cardíaco, resultando em queda da pressão arterial, ativando os mecanismos compensatórios (MASSO, 1984; GUYTON, 1986) como o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e o sistema nervoso autônomo simpático (SNYDER, 1991). Inicialmente, estas alterações ajudam a manter o débito cardíaco, mas, ao final, aumentam a pós-carga (trabalho cardíaco), a pré-carga (volume ventricular) e a fração de regurgitação, resultando em insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (MASSO, 1984).

Como consequência da severa sobrecarga de volume, ou seja, da pré-carga, a disfunção diastólica poderá ocorrer. Camacho et al. (2016) documentaram a remodelação morfológica relacionada à progressão da doença, bem como alterações em parâmetros ecocardiográficos que comprovam a disfunção diastólica, especialmente em cães classe C.

Além disso, a evolução da doença também leva à disfunção sistólica, que, em muitas vezes pode passar despercebida pelo ecocardiograma convencional. Em razão da sobrecarga de volume e alterações hemodinâmicas associadas à progressão da DMVM, a detecção da disfunção miocárdica na presença de RM é bastante desafiadora (BONAGURA & SCHOBBER, 2009).

A ecocardiografia de estresse com dobutamina vem sendo utilizada como ferramenta auxiliar na detecção precoce de viabilidade cardíaca tanto em seres humanos quanto em cães por ser um método seguro e prático. Além disso, o estresse farmacológico com dobutamina pode ser realizado de forma segura em pacientes com disfunção ventricular esquerda (CORNEL et al., 1996).

Assim sendo, torna-se imprescindível desenvolver e aprimorar técnicas diagnósticas mais acuradas e precisas para detectar a disfunção sistólica, bem como viabilidade cardíaca com a finalidade de estabelecer diagnóstico precoce destas alterações e prognóstico da DMVM.

II - REVISÃO DE LITERATURA

A doença valvar atrioventricular adquirida é a causa mais comum de morbidade e mortalidade dentre as cardiopatias em cães. Os principais termos utilizados para descrevê-la estão relacionados às suas características degenerativas e achados histopatológicos, tais como “doença mixomatosa valvar mitral” (DMVM), “doença degenerativa valvar crônica”, “degeneração mixomatosa das válvulas atrioventriculares” e “endocardiose” (DETWEILER et al., 1968; BUCHANAN, 1977; HÄGGSTRÖM et al., 2009; BORGARELLI & HÄGGSTRÖM, 2010).

A DMVM não se restringe somente à valva mitral, podendo acometer outras valvas cardíacas com menor frequência. Observa-se, aproximadamente, 62 a 71,4% de acometimento único da valva mitral, 21,8 a 32,5% de degeneração concomitante de ambas as valvas atrioventriculares (mitral e tricúspide) e somente 10% para a valva tricúspide isolada, sendo bem mais raro o acometimento da valva pulmonar ou aórtica (MUCHA & CAMACHO, 2003; KVART et al., 2004).

Embora sua etiopatogenia permaneça incerta, a expressão de receptores anormais mitogênicos, tanto em relação ao seu tipo quanto ao número (p. ex., quaisquer dos subtipos de serotonina, endotelina ou receptores de angiotensina) nas membranas celulares de fibroblastos nas válvulas de cães afetados podem desempenhar um papel na fisiopatologia das lesões valvulares (MOW & PEDERSEN, 1999). Outra teoria sugere que a degeneração mixomatosa progressiva é uma resposta ao repetido impacto das válvulas (POMERANCE & WHITNEY, 1970; TAMURA et al., 1995), que progride com a idade (KING et al., 1982).

A DMVM é caracterizada por alterações nos constituintes celulares e na matriz intercelular do aparato valvar, o que inclui além dos folhetos da válvula, as cordoalhas tendíneas (BLACK et al., 2005; HAN et al., 2008). As mudanças começam na área de aposição dos folhetos e geralmente são mais pronunciadas onde as cordas tendíneas se inserem. As bordas livres dos folhetos, que normalmente são finas, translúcidas e macias, tornam-se espessadas e irregulares, com áreas que mostram abaulamento em direção ao átrio esquerdo (AE) (WHITNEY, 1974; BUCHANAN, 1977; CORCORAN et al., 2004; HAN et al., 2013).

Microscopicamente, cada folheto possui uma superfície atrial e ventricular e uma única camada de células endoteliais que reveste cada superfície. Na zona intermediária existem três camadas identificáveis, as atrialis, esponjosas e fibrosas, contendo cada uma delas quantidades variáveis de colágeno I, III, IV e VI, laminina, fibronectina e glicosaminoglicanos (AUPPERLE et al., 2009). Na histopatologia, as mudanças mais marcantes são a expansão da esponjosa e perda ou destruição da fibrosa (POMERANCE & WHITNEY, 1970; KOGURE, 1980; HADIAN et al., 2010; HAN et al., 2010).

Acometendo principalmente cães idosos de raças pequenas, a DMVM, os machos apresentam sinais clínicos com uma idade mais jovem em comparação com as fêmeas (THRUSFIELD et al., 1985; OLSEN et al., 2010; BORGARELLI & BUCHANAN, 2012). Embora a doença seja mais comumente diagnosticada em cães de raças pequenas, também pode ocorrer em animais de raças grandes (BORGARELLI et al., 2004).

O Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) é a raça mais predisposta e cães desta raça demonstram DMVM mais precocemente quando comparado aos de outras raças. Dachshunds, Poodles, Spaniels e Chihuahuas também são consideradas como raças predispostas (OLSEN et al., 1999; HÄGGSTRÖM et al., 2009; BORGARELLI & BUCHANAN, 2012). Häggström et al. 1995 identificaram a presença de sopro em Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) em uma prevalência de 75% (59 de 79 animais), com idade média de 7,6 anos. Além disso, correlacionaram positivamente a intensidade do sopro sistólico com a severidade da insuficiência cardíaca e o remodelamento cardíaco.

A evidência de raças altamente suscetíveis, como o CKCS e o Dachshunds, mostra um forte fator hereditário da doença e sugere um modo poligênico de herança (SWENSON et al., 1996; PEDERSEN et al., 1999) como avaliado em um estudo com 190 cães da raça Dachshunds de 18 famílias, uma correlação positiva na transmissão do prolapso de mitral foi observada, similarmente a encontrada em seres humanos com a mesma doença, sugerindo uma herança poligênica (OLSEN et al. 1999).

Os cães com DMVM formam uma população heterogênea e apenas uma parcela dos animais afetados irá desenvolver insuficiência cardíaca congestiva (ICC) ou morrer como resultado de sua doença cardíaca (BORGARELLI et al., 2012). As razões para a progressão da doença em alguns cães, mas não em outros não são claras (WHITNEY, 1974; THRUSFIELD et al., 1985). Desta forma, cães afetados podem viver com doença subclínica por muitos anos. Contudo, muitos desenvolvem sinais clínicos consistentes com a ICC e correm o risco de morte súbita. Não há uma cura clínica para a doença. Em vez disso, o tratamento medicamentoso é dirigido principalmente ao manejo hemodinâmico dos sinais clínicos resultantes de insuficiência mitral grave com aumento do AE ou ICC e, em alguns casos, hipertensão pulmonar (GORDON et al., 2017).

Os mecanismos envolvidos na progressão da ICC incluem substâncias inflamatórias como as interleucinas (IL), endotelina (ET), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a proteína C-reativa (PCR) que desempenham relevante papel na patogênese da ICC (FILIPPATOS et al., 2003; CHEN et al., 2008; SLUPE et al.,

2008), induzindo hipertrofia de cardiomiócitos, ativação de metaloproteinasas, degradação da matriz extracelular, fibrose e efeitos inotrópicos negativos (LEVINE et al., 1990; DUTKA et al., 1993; ORAL et al., 1995). Em estudo conduzido por Camacho et al. (2017) foram encontradas evidências de que existe uma correlação importante entre o remodelamento cardíaco e a congestão, estes avaliados pela ecocardiografia e os níveis circulantes de IL-1 β e IL-4, além da FEC% do ventrículo esquerdo (VE) estar negativamente correlacionado aos valores de IL-6 séricos.

Ademais, com a progressão da doença, na tentativa de manter a pressão arterial e a perfusão tecidual, mecanismos compensatórios são ativados como o sistema nervoso autônomo simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Com o tempo, os animais afetados severamente podem desenvolver ICC e sinais como caquexia cardíaca e tosse causada pela dilatação acentuada do AE que comprime o brônquio principal esquerdo e, que pode preceder sinais de congestão em alguns casos (BORGARELLI & HÄGGSTRÖM, 2010). Em um estudo recente, a tosse foi o sinal clínico predominante em animais com ICC classe II, proposto pelo *International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC)* (Fox 1999), seguido por cansaço e dispneia (NAVARRETE, 2013).

As opções cirúrgicas para reparar as válvulas afetadas são atualmente limitadas, e o manejo clínico não impede o desenvolvimento e a progressão das mudanças patológicas. Assim, o monitoramento e a terapia resultam em morbidade cardíaca substancial com altos custos médicos de atendimento (EGENVALL et al., 2000; HÄGGSTRÖM et al., 2009). O reparo das válvulas ou a substituição em cães com DMVM através de cirurgia com circulação extracorpórea foram relatados. No entanto, este tratamento é caro, não está amplamente disponível e tem limitações no que diz respeito ao tamanho do paciente (GRIFFITHS et al., 2004).

Atkins et al. (2009) propuseram o estadiamento da DMVM dividida em 4 estágios relacionados à progressão da doença. Os que estão em risco de desenvolver a doença são considerados no estágio A (p. ex., CKCS); aqueles com evidência de RM e sem sinais clínicos de ICC estão no estágio B; aqueles com sinais clínicos de ICC estão no estágio C; e aqueles com sinais clínicos de ICC refratários ao tratamento são considerados no estágio D. Em relação aos cães com

doença no estágio inicial B e nenhuma evidência de aumento cardíaco, esses são categorizados como estágio B1, por outro lado, cães classe B com remodelamento cardíaco que ainda não desenvolveram sinais de ICC são classificados como estágio B2.

Navarrete (2017) propôs a subdivisão da classe II-ISACHC em três subclasses (S1, S2 e S3) baseado em 22 variáveis analisadas dentre elas FEC%, FEJ%, DIVEd/Ao e AE/Ao. Neste estudo, a subclasse S1 apresenta maior predomínio autonômico parassimpático, ou seja, maior variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e menor frequência cardíaca (FC), além de menor remodelamento cardíaco. Por outro lado a subclasse S2 caracteriza-se por menor remodelamento e menor predomínio autonômico parassimpático. Por fim, S3 apresenta maior remodelamento e menor predomínio parassimpático.

A DMVM é geralmente simples para diagnosticar a partir da presença de um sopro cardíaco característico. Contudo, embora a presença de um sopro sistólico apical no lado esquerdo em uma raça típica ser fortemente sugestiva da presença de DMVM, o exame ecocardiográfico para confirmação do diagnóstico é necessário para excluir a presença de outras doenças cardiovasculares que conduzem a insuficiência mitral, tais como displasia da válvula mitral (BORGARELLI & HÄGGSTRÖM, 2010).

O Colégio Americano de Medicina Veterinária Interna (ACVIM) publicou um consenso no qual se recomenda que a ecocardiografia deve ser realizada para responder a perguntas específicas sobre a causa do sopro de regurgitação mitral (RM) e presença de dilatação das câmaras cardíacas em cães com suspeita de DMVM (ATKINS et al., 2009). A ecocardiografia também pode fornecer informações importantes sobre a gravidade da doença, como o grau de remodelamento atrioventricular esquerdo, a presença de disfunção sistólica ou diastólica e o diagnóstico de hipertensão pulmonar (STEPIEN, 2009; BONAGURA & SCHOBBER, 2009; BORGARELLI & HÄGGSTRÖM, 2010). No modo-M são avaliadas as características da sobrecarga do volume ventricular esquerdo, incluindo aumento do volume diastólico e hipercinesia septal demonstrada pelo aumento do valor da fração encurtamento (FEC%) (KIENLE & THOMAS, 2004).

Na DMVM, devido à sobrecarga de volume crônica que leva à hipertrofia excêntrica, embora necessária, é um remodelamento patológico que conduz lentamente para uma redução da contratilidade miocárdica (disfunção sistólica), mesmo em cães clinicamente compensados, mas com a progressão da doença é inevitável (URABE et al., 1992; KITTLESON, 1998; LORD et al., 2003).

No entanto, a detecção de disfunção sistólica associada à RM continua sendo um desafio nos cães e em seres humanos (BONAGURA & SCHOBBER, 2009; ROSENHEK & MAURER, 2010). Nestes, a avaliação da disfunção sistólica associada à RM pode contar com uma comparação dos valores pré e pós-operatórios de variáveis ecocardiográficas em pacientes submetidos à cirurgia valvar mitral (O'GARA, 2008; AMIRAK, 2009).

A fração de ejeção (FEJ%) e a de encurtamento (FEC%) são os dois índices mais comumente usados para avaliar função sistólica do miocárdio no cão por ecocardiografia convencional (BONAGURA & SCHOBBER, 2009). Uma limitação importante de ambos é que esses índices dependem de vários outros fatores além da contratilidade intrínseca do miocárdio, tais como a pré e pós-carga (O'GARA et al., 2008).

Desta forma, mensurações confiáveis da contratilidade miocárdica não são facilmente obtidas na presença de RM e atualmente não é conhecido em que estágio a disfunção sistólica torna-se de importância clínica. A razão para isso, como já citado anteriormente, é que a sobrecarga de volume promove um aumento do volume diastólico final (aumento da pré-carga), o que, por sua vez, leva a uma maior força de contração de acordo com a lei Frank-Starling (KOMAMURA et al., 1993). Logo, a maioria dos autores concorda que os valores normais para FEC% ou FEJ% em cães com regurgitação de mitral grave pode sugerir insuficiência miocárdica sistólica (BONAGURA & SCHOBBER, 2009; BOON, 2011).

Neste contexto, estudos prévios utilizando estresse farmacológico com dobutamina demonstraram ser um método sensível e confiável para detecção precoce da disfunção sistólica (MINORS et al., 1998; MCENTEE et al., 2001; SOUSA, 2004; SUZUKI, et al., 2014). Além disso, a obtenção de imagens de alta qualidade ecocardiográficas em cães submetidos ao estresse farmacológico pode

ser realizada repetidamente e com segurança em animais conscientes para avaliar a função miocárdica (MCENTEE et al., 1998; KOSIĆ et al., 2012).

A dobutamina é uma catecolamina sintética, desenvolvida como um inotrópico positivo para administração intravenosa por curto período de tempo. Suas principais vantagens são seu efeito inotrópico positivo, associada com poucas propriedades cronotrópica e arritmogênica. O mecanismo de ação baseia-se na estimulação dos receptores beta-1 adrenérgicos, apesar de também possuir discretos efeitos beta-2 e alfa-1 agonistas relativamente balanceados, cujo resultado final na vasculatura sistêmica (pressão arterial) é mínimo na maioria das vezes. Deve ser administrada através de infusão contínua, visto sua meia-vida no plasma ser de aproximadamente 2 minutos, devido à rápida metabolização hepática em metabólitos inativos (LEIER & UNVERFERTH, 1979; 1983; PELIKKA et al., 1995).

Dentre as principais indicações da ecocardiografia sob estresse com o uso de dobutamina têm-se a identificação de viabilidade miocárdica em pacientes com disfunção ventricular, entre outras (PELLIKKA et al. 2007; SICARI et al., 2008). Ademais, outros métodos quantitativos para a análise da função regional poderão melhorar a avaliação da viabilidade. Estudos preliminares sugerem que a avaliação do *strain rate* e do *strain* podem melhorar a detecção de miocárdio viável. (HOFFMANN et al., 20002; ZHANG et al., 2005).

III - HIPÓTESES

Frente ao desafio do diagnóstico precoce da disfunção sistólica por meio da ecocardiografia em cães com endocardiose e remodelamento cardíaco, acredita-se que após a indução do estresse farmacológico com dobutamina como ferramenta auxiliar possa fornecer dados concretos da presença de disfunção sistólica, bem como sobre a reserva miocárdica do paciente.

IV - OBJETIVOS

Gerais

O presente estudo visa avaliar os parâmetros ecocardiográficos e suscitar por meio do estresse farmacológico induzido por dobutamina alterações não detectáveis ao exame ecodopplercardiográfico convencional relacionadas à função sistólica e reserva miocárdica, permitindo um diagnóstico precoce e prognóstico mais preciso para o paciente.

Específicos

- Evidenciar a presença da disfunção sistólica e reserva miocárdica nos animais com DMVM;
- Avaliar a aplicabilidade, eficácia e segurança do teste farmacológico na rotina clínica veterinária.

V – REFERÊNCIAS

AMIRAK, E.; CHAN, K. J., ZAKKAR, M.; PUNJABI, P. P. Current status of surgery for degenerative mitral valve disease. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 51, n. 6, p. 454-459, 2009.

ATKINS, C.; BONAGURA, J.; ETTINGER, S.; FOX, P.; GORDON, S.; HÄGGSTRÖM, J.; HAMLIN, R.; KEENE, B.; LUIS-FUENTES, V.; STEPIEN, R. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 6, p. 1142-1150, 2009.

AUPPERLE, H.; MÄRZ, I.; THIELEBEIN, J.; KIEFER, B.; KAPPE, A.; SCHOON, H. A Immunohistochemical characterization of the extracellular matrix in normal mitral valves and in chronic valve disease (endocardiosis) in dogs. **Research in Veterinary Science**, v. 87, n. 2, p. 277-283, 2009.

BLACK, A.; FRENCH, A. T.; DUKES-MCEWAN, J.; CORCORAN, B. M. Ultrastructural morphologic evaluation of the phenotype of valvular interstitial cells in dogs with myxomatous degeneration of the mitral valve. **American Journal of Veterinary Research**, v. 66, n. 8, p. 1408-1414, 2005.

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, n. s1, p. 12-24, 2009.

BOON, J. A. Evaluation of size, function, and hemodynamics. In: **Veterinary Echocardiography**. 2.ed. New Jersey: John Wiley, 2011. p. 151-260.

BORGARELLI, M.; BUCHANAN, J. W. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 14, n. 1, p. 93-101, 2012.

BORGARELLI, M.; HÄGGSTRÖM, J. Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: natural history, clinical presentation and therapy. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 40, n. 4, p. 651-663, 2010.

BORGARELLI, M.; TARDUCCI, A.; ZANATTA, R.; HÄGGSTRÖM, J. Decreased systolic function and inadequate hypertrophy in large and small breed dogs with chronic mitral valve insufficiency. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 1, p. 61-67, 2007.

BORGARELLI, M.; ZINI, E.; D'AGNOLO, G.; TARDUCCI, A.; SANTILLI, R. A.; CHIAVEGATO, D.; TURSI, M.; PRUNOTTO, M.; HÄGGSTRÖM, J. Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 6, n. 2, p. 27-34, 2004.

BORGENHAGEN, D. M.; SERUR, J. R.; GORLIN, R.; ADAMS, D.; SONNENBLICK, E. H. The effects of left ventricular load and contractility on mitral regurgitant orifice size and flow in the dog. **Circulation**, v. 56, n. 1, p. 106-113, 1977.

BRAUNWALD, E. Mitral regurgitation. Physiologic, clinical and surgical considerations. **Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital Boston**, v. 281, p.425-433, 1969.

BUCHANAN, J. W. Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. **Adv Vet Sci Comp Med.**, v. 21, p. 75-106, 1977.

CAMACHO, R. R.; CARVALHO, E. R.; PEREIRA, E. Z.; GAVA, F. N.; CAMACHO, A. A.; SOUSA, M. G. PERFIL INFLAMATÓRIO EM CÃES COM DOENÇA MIXOMATOSA DA VALVA MITRAL. **Archives of Veterinary Science**, v. 22, n. 4, p. 1-8, 2017.

CAMACHO, R. R.; SOUSA, M. G., FRANCO, R. P., GAVA, F. N., & CAMACHO, A. A. Diastolic function is impaired in dogs with myxomatous mitral valve disease. **Ars Veterinaria**, v. 32, n. 1, p. 16-23, 2016.

CHEN, D.; ASSAD-KOTTNER, C.; ORREGO, C.; TORRE-AMIONE, G. Cytokines and acute heart failure. **Critical Care Medicine**, v.36, (Supplement 1), p.S9-16, 2008.

CORCORAN, B. M.; BLACK, A.; ANDERSON, H.; MCEWAN, J. D.; FRENCH, A.; SMITH, P.; DEVINE, C. Identification of surface morphologic changes in the mitral

valve leaflets and chordae tendineae of dogs with myxomatous degeneration. **American Journal of Veterinary Research**, v. 65, n. 2, p. 198-206, 2004.

CORNEL, J. H.; BALK, A. H. M. M.; BOERSMA, E.; MAAT, A. P. W. M.; ELHENDY, A.; ARNESE, M.; SALUSTRI, A.; ROELANDT, J. R. T. C.; FIORETTI, P. M. Safety and feasibility of dobutamine-atrophine stress echocardiography in patients with ischemic left ventricular dysfunction. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 9, n. 1, p. 27-32, 1996.

DETWEILER, D. K.; LUGINBÜHL, H.; BUCHANAN, J. W.; PATTERSON, D. F. The natural history of acquired cardiac disability of the dog. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 147, n. 1, p. 318-329, 1968.

EGENVALL, A.; BONNETT, B. N.; OLSON, P.; HEDHAMMAR, A. Gender, age, breed and distribution of morbidity and mortality in insured dogs in Sweden during 1995 and 1996. **The Veterinary Record**, v. 146, p. 519-525, 2000.

FILIPPATOS, G.S.; KANATSELOS, C.; XYDONAS, S.; BALATSOURAS, D.; MANOLATOS, D. D.; KARDARA, D.; ANKER, S.; KARDARAS, F.; UHAL, B. D. Studies on apoptosis and fibrosis in skeletal musculature: a comparison of heart failure patients with and without cardiac cachexia. **International Journal of Cardiology**, v.90, n.1, p.107-113, 2003.

GRIFFITHS, L. G.; ORTON, E. C.; BOON, J. A. Evaluation of techniques and outcomes of mitral valve repair in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 224, n. 12, p. 1941-1945, 2004.

GORDON, S. G.; SAUNDERS, A. B.; WESSELOWSKI, S. R. Asymptomatic Canine Degenerative Valve Disease: Current and Future Therapies. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 47, n. 5, p. 955-975, 2017.

GUYTON, A. C. Regulación de la presión arterial: Regulación rápida de la presión mediante reflejos nerviosos y otros mecanismos. In: _____. **Tratado de Fisiología Médica**, (Ed.) Interamericana-Mc Graw Hill, 1986, p. 244-55.

HADIAN, M.; CORCORAN, B. M.; HAN, R. I.; GROSSMANN, J. G.; BRADSHAW, J. P. Collagen organization in canine myxomatous mitral valve disease: an x-ray diffraction study. **Biophysical Journal**, v. 93, n. 7, p. 2472-2476, 2007.

HÄGGSTRÖM, J.; KVART, C.; HANSSON, K. Heart sounds and murmurs: Changes related to severity of chronic valvular disease in the Cavalier King Charles Spaniel. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 9, n. 2, p. 75-85, 1995.

HÄGGSTRÖM, J.; HÖGLUND, K.; BORGARELLI, M. An update on treatment and prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. **Journal of Small Animal Practice**, v. 50, n. s1, p. 25-33, 2009.

HAN, R. I.; CLARK, C. H.; BLACK, A.; FRENCH, A.; CULSHAW, G. J.; KEMPSON, S. A.; CORCORAN, B. M. Morphological changes to endothelial and interstitial cells and to the extra-cellular matrix in canine myxomatous mitral valve disease (endocardiosis). **The Veterinary Journal**, v. 197, n. 2, p. 388-394, 2013.

HAN, R. I.; BLACK, A.; CULSHAW, G.; FRENCH, A. T.; CORCORAN, B. M. Structural and cellular changes in canine myxomatous mitral valve disease: an image analysis study. **Journal of Heart Valve Disease**, v. 19, n. 1, p. 60, 2010.

HAN, R.; BLACK, A.; CULSHAW, G. J.; FRENCH, A. T.; ELSE, R. W.; CORCORAN, B. M. Distribution of myofibroblasts, smooth muscle-like cells, macrophages, and mast cells in mitral valve leaflets of dogs with myxomatous mitral valve disease. **American Journal of Veterinary Research**, v. 69, n. 6, p. 763-769, 2008.

HOFFMANN, R.; ALTIOK, E.; NOWAK, B.; HEUSSEN, N.; KÜHL, H., KAISER, H. J.; UDALRICH, B.; HANRATH, P. Strain rate measurement by doppler echocardiography allows improved assessment of myocardial viability inpatients with depressed left ventricular function. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 39, n. 3, p. 443-449, 2002.

KIENLE, R. D.; THOMAS, W. P. Ecocardiografia. In: NYLAND, T. G.; MATTOON, J. S. **Ultrassom Diagnóstico em Pequenos Animais**, 2° ed., São Paulo: ROCA, 2004, p. 368-438.

KING, B.; CLARK, M.; BABA, N.; KILMAN, J.; WOOLEY, C. "Mixomatous" mitral valvae: collagen dissolution as the primary defect. **Circulation**. v. 66, n. 2, p. 288-296, 1982.

KITTLESON, M. D. Myxomatous atrioventricular valvular degeneration. In: _____; KIENLE, R. D. (Ed.) **Small Animal Cardiovascular Medicine**, St Louis: Mosby, 1998, p. 297-318.

KITTLESON, M. D. Myxomatous atrioventricular valvular degeneration. In: _____. **Textbook of Cardiovascular Medicine**, 3° ed. em DVD, St. Louis: Mosby DVD, 2006, p. 52.

KOGURE, K. Pathology of chronic mitral valvular disease in the dog. **Japanese Journal of Veterinary Science**, v. 42, n. 3, p. 323-335, 1980.

KOMAMURA, K.; SHANNON, R. P.; IHARA, T.; SHEN, Y. T.; MIRSKY, I.; BISHOP, S. P.; VATNER, S. F. Exhaustion of Frank-Starling mechanism in conscious dogs with heart failure. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 265, n. 4, p. H1119-H1131, 1993.

KOSIĆ, L. S.; TRAILOVIĆ, D. R.; MATUNOVIĆ, R. Resting and dobutamine stress test induced serum concentrations of brain natriuretic peptide in German Shepherd dogs. **Research in Veterinary Science**, v. 93, n. 3, p.1446-1453, 2012.

KVART, C.; HÄGGSTRÖM, J. Cardiopatiavalvularadquirida. In: Ettinger, S. J.; Feldman, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 833-846.

LACERDA, C. M. R.; DISATIAN, S.; ORTON, E. C. Differential protein expression between normal, early-stage, and late-stage myxomatous mitral valves from dogs. **PROTEOMICS-Clinical Applications**, v. 3, n. 12, p. 1422-1429, 2009.

LEIER, C. V.; UNVERFERTH, D. V.; KATES, R. E. The relationship between plasma dobutamine concentrations and cardiovascular responses in cardiac failure. **The American journal of medicine**, v. 66, n. 2, p. 238-242, 1979.

LEVINE, B.; KALMAN, J.; MAYER, L.; FILLIT, H. M.; PACKER, M. I. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. **New England Journal of Medicine**, v.323, n.4, p.236-341, 1990.

LORD, P.; ERIKSSON, A.; HÄGGSTRÖM, J.; JÄRVINEN, A. K.; KVART, C.; HANSSON, K.; MARIPUU, E.; MÄKELÄ, O. Increased pulmonary transit times in asymptomatic dogs with mitral regurgitation. **Journal of Veterinary Internal medicine**, v. 17, n. 6, p. 824-829, 2003.

MASSO, D. T. Regulación de la función del corazón en la enfermedad cardíaca crónica. In: _____. **Insuficiencia Cardíaca Congestiva. Mecanismos, Evaluación y tratamiento**, (Ed.)Doyma. Barcelona, 1984, p. 100-16.

MCENTEE, K.; AMORY, H.; CLERCX, C.; SOYEUR, D.; MICHAUX, C.; VANHAEVERBEEK, O.; JACQMOT, O.; HENROTEAUX, M. Physiologic response to dobutamine infusion during cardiac stress testing of dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 59, n. 9, p. 1160-1165, 1998.

MCENTEE, K.; CLERCX, C.; SOYEUR, D.; AMORY, H.; MICHAUX, C.; FLANDRE, T.; JONVILLE, E.; PYNNAERT, C.; MISERQUE, N.; HENROTEAUX, M. Usefulness of dobutamine stress tests for detection of cardiac abnormalities in dogs with experimentally induced early left ventricular dysfunction. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, n. 3, p. 448-465, 2001.

MINORS, S. L.; O'GRADY, M. R. Resting and dobutamine stress echocardiographic factors associated with the development of occult dilated cardiomyopathy in healthy Doberman Pinscher dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 12, n. 5, p. 369-380, 1998.

MOW, T.; PEDERSEN, H. D. Increased endothelin-receptor density in myxomatous canine mitral valve leaflets. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 34, n. 2, p. 254-260, 1999.

MUCHA, C. J. Insuficiência valvular mitral: Endocardiose mitral. In: BELERENIAN, G.C.; MUCHA, C. J.; CAMACHO, A. A. **Afecciones cardiovasculares em pequenos animais**, 2. ed. Buenos Aires: Inter-médica, 2003, p.261-274.

MUCHA, C. J. Insuficiência valvular mitral. In: BELENERIAN, G. et al. **Afeções Cardiovasculares em Pequenos Animais**. São Caetano do Sul: Interbook, 2007. p. 146-151.

NAVARRETE, R. A. **Variabilidade da frequência cardíaca em cães com degeneração mixomatosa crônica da valva mitral**. 2013. 70f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Jaboticabal, 2013.

NAVARRETE, R. A. **Estudo cardiológico exploratório de cães acometidos por insuficiência cardíaca congestiva, da classe ii, por degeneração mixomatosa mitral (ISACHC)**. 2017. 52f. Tese (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Jaboticabal, 2017.

O'GARA, P.; SUGENG, L.; LANG, R.; SARANO, M.; HUNG, J.; RAMAN, S.; FISCHER, G.; CARABELLO, B.; ADAMS, D.; VANNAN, M.; The role of imaging in chronic degenerative mitral regurgitation. **JACC: Cardiovascular Imaging**, v. 1, n. 2, p. 221-237, 2008.

OLSEN, L. H.; HÄGGSTRÖM, J.; PETERSEN, H. D. Acquired valvular heart disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 7.ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2010. p. 1299–1319

OLSEN, L. H.; FREDHOLM, M.; PEDERSEN, H. D. Epidemiology and inheritance of mitral valve prolapse in Dachshunds. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 13, n. 5, p. 448-456, 1999.

ORAL, H.; KAPADIA, S.; NAKANO, M.; TORRE-AMIONE, G.; LEE, J.; LEE-JACKSON, D.; YOUNG, J. B.; MANN, D. L. Tumor necrosis factor alpha and the failing human heart. **Clinical Cardiology**, v.18, p.20-27, 1995.

PEDERSEN, H. D.; LORENTZEN, K. A.; KRISTENSEN, B. O. Echocardiographic mitral valve prolapse in cavalier King Charles spaniels: epidemiology and prognostic significance for regurgitation. **Veterinary Record**, v. 144, p. 315-319, 1999.

PELLIKKA, P. A.; ROGER, V. L., OH, J. K.; MILLER, F.; SEWARD, J. B.; TAJIK, A. J. Stress echocardiography. Part II. Dobutamine stress echocardiography: techniques, implementation, clinical applications, and correlations. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 1995. p. 16-27

PELLIKKA, P. A., NAGUEH, S. F., ELHENDY, A. A., KUEHL, C. A., & SAWADA, S. G. American Society of Echocardiography recommendations for performance,

interpretation, and application of stress echocardiography. **Journal of the American Society of Echocardiography**. v.20, p. 1021-1041, 2007.

POMERANCE, A.; WHITNEY, J. C. Heart valve changes common to man and dog: a comparative study. **Cardiovascular Research**, v. 4, n. 1, p. 61-61, 1970.

ROSENHEK, R.; MAURER, G. Management of valvular mitral regurgitation: The importance of risk stratification. **Journal of Cardiology**, v. 56, n. 3, p. 255-261, 2010.

SICARI, R.; NIHOYANNOPOULOS, P.; EVANGELISTA, A.; KASPRZAK, J.; LANCELLOTTI, P.; POLDERMANS, D.; VOIGT, J.; ZAMORANO, J. L. Stress echocardiography expert consensus statement. **European Heart Journal-Cardiovascular Imaging**. v.9, p. 415-437, 2008.

SISSON D, KVART C, DARKE P. Acquired valvular heart disease in dogs and cats. In: Fox, P. R.; SISSON, D.; MOISE, N. S. **Textbook of canine and feline cardiology**. 2.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999. p. 536–65.

SLUPE, J.L.; FREEMAN, L.M.; RUSH, J.E. Association of body weight and body condition with survival in dogs with heart failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.22, p.561-565, 2008.

SNYDER, P. S. Canine hipertensive disease. **Comparative Education Newiew**, Chicago, v.13, p. 1785-92, 1991.

SOUSA, M. G. **Ecodopplercardiografia de cães submetidos ao teste de estresse com dobutamina, em diferentes modelos experimentais de cardiomiopatia. 2004. 134f.** Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, SP.

STEPIEN, R. L. Pulmonary arterial hypertension secondary to chronic left-sided cardiac dysfunction in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 50, n. s1, p. 34-43, 2009.

SUZUKI, R.; MATSUMOTO, H.; TESHIMA, T.;MOCHIZUKI, Y.; KOYAMA, H. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n. 2, p. 386-392, Dobutamine stress echocardiography for assessment of systolic function in dogs with experimentally induced mitral regurgitation 2014.

SWENSON, L.; HÄGGSTRÖM, J.; KVART, C.; JUNEJA, R. K. Relationship between parental cardiac status in Cavalier King Charles spaniels and prevalence and severity of chronic valvular disease in offspring. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 208, n. 12, p. 2009-2012, 1996.

THRUSFIELD, M. V.; AITKEN, C. G. G.; DARKER, P. G. G. Observations on breed and sex in relation to canine heart valve incompetence. **Journal of Small Animal Practice**, v. 26, n. 12, p. 709-717, 1985.

URABE, Y.; MANN, D. L.; KENT, R. L.; NAKANO, K.; TOMANEK, R. J.; CARABELLO, B. A.; COOPER, G. T. Cellular and ventricular contractile dysfunction in experimental canine mitral regurgitation. **Circulation Research**, v. 70, n. 1, p. 131-147, 1992.

WHITNEY, J. G. Observations on the effect of age on the severity of heart valve lesions in the dog. **Journal of Small Animal Practice**, v. 15, n. 8, p. 511-522, 1974.

ZHANG, Y.; CHAN, A., YU, C., YIP, G., FUNG, J., LAM, W.; SO, N. M. C.; WANG, M.; WU, E. B.; WONG, J. T.; SANDERSON, J. E. Strain rate imaging differentiates transmural from non-transmural myocardial infarction: a validation study using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 46, n. 5, p. 864-871, 2005.

1 **CAPÍTULO 2 - TESTE DE ESTRESSE COM DOBUTAMINA EM CÃES COM**
2 **DOENÇA DEGENERATIVA DA VALVAR MITRAL**

3
4 *DOBUTAMINE STRESS TESTING IN DOGS WITH DEGENERATIVE MITRAL*
5 *VALVE DISEASE*

6 Bruno Cristian Rodrigues^{1*}, Evandro Zacché Pereira¹, Jorge Cardoso da Silva Filho¹,
7 Roberto Ampuero Navarrete¹, Wilmer Alejandro Zamora Restan¹, Elizabeth Regina Carvalho¹,
8 Michelli Fenerich¹, Raphaela Arantes Marques Canola¹, Jaislane Bastos Braz¹, Aparecido
9 Antonio Camacho¹

10 1-Universidade Estadual Paulista- Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias/UNESP –
11 Campus de Jaboticabal.

12 *Correspondência: bcr.bruno@hotmail.com

13 **RESUMO** - A degeneração mixomatosa da válvula mitral (DMVM) é a enfermidade mais
14 comum na clínica de pequenos animais no âmbito das cardiopatias, cuja evolução pode
15 resultar em alterações hemodinâmicas importantes decorrentes dos mecanismos neuro-
16 hormonais compensatórios. Embora seu diagnóstico seja relativamente simples, as alterações
17 intrínsecas podem ser subestimadas pelos exames convencionais, a exemplo da disfunção
18 sistólica e reserva miocárdica que podem passar despercebidas ao ecodopplercardiograma.
19 Desta forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar a ocorrência de disfunção sistólica em
20 cães com DMVM por meio do teste de estresse farmacológico com dobutamina. Para tanto,
21 foram utilizados três grupos de cães: G1 (n=8) grupo controle, G2 (n=7) animais com DMVM
22 e diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole indexado à aorta (DIVED/Ao) < 2,37 e
23 G3 (n=6) animais com DMVM e DIVED/Ao ≥ 2,37 em um total de 21 animais. O
24 ecocardiograma foi realizado antes (T0) e após (T1) infusão contínua com dobutamina, que
25 foi realizada da seguinte forma: 5µg/kg/minuto por cinco minutos e 10µg/kg/minuto durante
26 10 minutos (T1). Os resultados foram avaliados pelo teste de Tukey com nível de
27 significância de 5% quanto às variáveis fração de ejeção (FEJ%) (variação percentual média
28 (VPM) de FEJ% antes e após a infusão de dobutamina), VPM de fração de encurtamento
29 (FEC%) e diâmetros internos do ventrículo esquerdo em sístole e diástole indexados pelo
30 diâmetro da aorta (DIVEs/Ao e DIVED/Ao). Os resultados acerca da VPM FEC% e VPM
31 FEJ%, demonstraram que houve diferença estatística quanto à primeira variável entre os

32 grupos G1 com G3, bem como entre G2 e G3, enquanto em relação à segunda, apenas o G1 e
33 G3 diferiram estatisticamente. Por outro lado não houve diferença significativa ($p>0,05$) para
34 as médias obtidas pré e pós dobutamina da FEC% e FEJ% entre todos os grupos, no entanto,
35 houve diferença significativa dentro os grupos G1 e G2 quando analisados os momentos T0 e
36 T1. Outrossim, verificando as médias obtidas do DIVEd/Ao, conclui-se que houve diferença
37 entre os grupos G1 e G3 como também entre G2 e G3 ($p<0,05$). Por sua vez, as médias
38 obtidas do DIVEs/Ao diferiram significativamente ($p<0,05$) em todos os grupos pré (T0) e
39 pós dobutamina (T1), exceto no G3. Entre os grupos, as médias no T0, têm diferença
40 estatística significativa entre os grupos G1 e G3 ($p<0,05$). Ademais, Em relação ao VVEs/m²,
41 dentro dos grupos houve diferença significativa apenas entre G1 e G3. Já entre os tempos,
42 apenas o G1 houve diferença entre T0 e T1. Por fim, constatou-se significância estatística
43 ($p<0,05$) quando se correlacionou DIVEd/Ao com a VPM FEC% e VPM FEJ%,
44 demonstrando que quanto maior o DIVEd/Ao menores são estas variáveis. Desta forma,
45 conclui-se que a dobutamina é capaz de evidenciar disfunção sistólica em animais com
46 DMVM, principalmente naqueles que têm um remodelamento maior (G3), sendo capaz de
47 inferir uma forte relação entre o tamanho do DIVEd/Ao e disfunção sistólica. Além disso,
48 notou-se que em animais com menor remodelamento do ventrículo esquerdo (VE), como os
49 do grupo G2, a resposta inotrópica ao desafio farmacológico foi satisfatória, revelando a
50 presença de reserva contrátil nestes pacientes. Por fim, o teste de estresse com dobutamina
51 mostrou-se eficaz, seguro e aplicável na rotina clínica.

52 **PALAVRAS-CHAVE:** Ecodopplercardiografia, endocardiose, disfunção sistólica,
53 insuficiência da válvula mitral, estresse farmacológico

54
55 **ABSTRACT** – Myxomatous mitral valve disease (MMVD) is the most common cardiac
56 disease in small animals, which evolution may result in important hemodynamic changes due
57 to compensatory neurohormonal mechanisms. Although its diagnosis is relatively simple,
58 intrinsic changes may be underestimated by conventional exams, as systolic dysfunction and
59 myocardial reserve that may go unnoticed by echocardiograph. Therefore, the objective of the
60 present study was to evaluate the occurrence of systolic dysfunction in dogs with MMVD
61 through pharmacological stress test with dobutamine. The dogs were distributed in three
62 groups: G1 (n = 8) control group, G2 (n = 7) animals with MMVD and left ventricular
63 diastolic diameter indexed to the aorta (LVIDd:Ao) < 2.37 and G3 (n = 6) animals with

64 MMVD and LVIDd:Ao ≥ 2.37 . The echocardiograph was performed before (T0) and after
65 (T1) continuous infusion of dobutamine, as follows: 5 μ g/kg/minute for five minutes and
66 10 μ g/kg/minute for 10 minutes (T1). The results were evaluated by Tukey test with
67 significance level of 5% for the following variables: ejection fraction (EF%) (mean
68 percentage variation (MPV) of EF% before and after dobutamine infusion), MPV of
69 shortening fraction FS% and internal diameters of left ventricle in systole and in diastole
70 indexed by aortic diameter (LVIDs:Ao and LVIDd:Ao). The results about the MPV FS% and
71 the MPV EF% showed that there was statistical difference between the G1 and G3 groups, as
72 well as between G2 and G3, while the G1 and G3 differed statistically from the G1 and G3
73 groups. On the other hand, there was no significant difference ($p > 0.05$) for the averages
74 obtained before and after dobutamine of the FS% and EF% among all groups, however, there
75 was a significant difference between groups G1 and G2 when the T0 moments and T1. In
76 addition, it was concluded that there were differences between the G1 and G3 groups as well
77 as between G2 and G3 ($p < 0.05$). Also, by means of the LVIDd:Ao means, it was concluded
78 that there was a difference between the G1 and G3 groups as well as between G2 and G3 (p
79 < 0.05). In its turn, the means obtained from LVIDs:Ao differed significantly ($p < 0.05$) in all
80 groups before (T0) and post-dobutamine (T1), except in G3. Among the groups, the averages
81 at T0, have significant statistical difference between the G1 and G3 groups ($p < 0.05$). In
82 addition, with respect to ESV/m², within the groups there was a significant difference only
83 between G1 and G3. Among the times, only G1 showed differences between T0 and T1.
84 Finally, statistical significance ($p < 0.05$) was found when DIVED / Ao correlated with MPV
85 FS% and EF%, demonstrating that the higher the LVIDd:Ao the lower these variables.
86 Therefore, it was determined that dobutamine can point to systolic dysfunction in animals
87 with MMVD, especially those showing greater remodeling (G3), also inferring a strong
88 relationship between LVIDd:Ao size and systolic dysfunction. Furthermore, in animals with
89 less left ventricular (LV) remodeling, such as those in group G2, inotropic response to
90 pharmacological challenge was satisfactory, revealing the presence of contractile reserve in
91 these patients. To conclude, dobutamine stress test showed effective, safe and applicable in
92 clinical routine.

93 **Keywords:** echocardiography, endocardiosis, systolic dysfunction, mitral valve insufficiency,
94 pharmacological stress

95

INTRODUÇÃO

96

97 A degeneração mixomatosa valvar mitral (DMVM) é uma cardiopatia adquirida e a causa
98 mais comum de morbidade e mortalidade dentre as doenças cardíacas em cães. Representando
99 cerca de 80% de todas as cardiopatias nesta espécie, caracteriza-se pela degeneração
100 mixomatosa do aparato valvar. (Sisson et al., 1999; Häggström et al., 2009, Borgarelli &
101 Häggström, 2010). Acomete principalmente cães de meia idade a idosos, de raças pequenas e
102 machos, os quais apresentam sinais clínicos com uma idade mais jovem em comparação com
103 as fêmeas (Thrusfield et al., 1985; Olsen et al., 2010; Borgarelli & Buchanan, 2012).

104 Com a progressão da DMVM a sobrecarga de volume crônica leva à hipertrofia excêntrica,
105 que embora necessária, promove um remodelamento patológico que conduz lentamente para
106 uma redução da contratilidade miocárdica (disfunção sistólica), mesmo em cães clinicamente
107 compensados. (Urabe et al., 1992; Kittleson, 1998; Lord et al., 2003). No entanto, a fração de
108 ejeção (FEJ%) e a de encurtamento (FEC%), índices comumente usados para avaliar função
109 sistólica do miocárdio no cão por ecocardiografia convencional (Bonagura e Schober, 2009)
110 dependem de vários outros fatores além da contratilidade intrínseca do miocárdio, tais como a
111 pré e pós-carga (O'gara et al., 2008).

112 Desta forma, em cães com DMVM, a função sistólica miocárdica pode estar associada a
113 valores normais destes índices mesmo na presença da disfunção sistólica, logo, a maioria dos
114 autores concorda que os valores normais ou aumentados para as frações FEJ% ou FEC% em
115 cães com regurgitação de mitral grave pode sugerir insuficiência miocárdica sistólica
116 (Bonagura e Schober, 2009; Boon, 2011). Conseqüentemente, a detecção de disfunção
117 sistólica associada à regurgitação mitral (RM) continua sendo um desafio nos cães e em seres
118 humanos (Bonagura e Schober, 2009; Rosenhek e Maurer, 2010).

119 Neste contexto, estudos prévios utilizando estresse farmacológico com dobutamina
120 demonstraram ser um método sensível e confiável para detecção precoce da disfunção
121 sistólica (Minors et al., 1998; McEntee et al., 2001; Suzuki, et al., 2014). Dentre as principais
122 indicações da ecocardiografia sob estresse com o uso de dobutamina têm-se a identificação de
123 viabilidade miocárdica em pacientes com disfunção ventricular, entre outras (Pellikka et al.
124 2007; Sicari et al., 2008).

125 Sabendo-se que em animais com remodelamento cardíaco importante, índices
126 ecocardiográficos normais de função sistólica podem ser encontrados, mesmo na presença de
127 disfunção sistólica, o diagnóstico desta alteração torna-se desafiador. Frente a este desafio,
128 acredita-se que após a indução do estresse farmacológico com dobutamina como ferramenta
129 auxiliar possa fornecer dados importantes de disfunção sistólica, bem como sobre a reserva
130 miocárdica do paciente e ajudar ao clínico a intervir precocemente, além de permitir inferir
131 mais precisamente sobre o prognóstico.

132 **MATERIAL E MÉTODOS**

133 As atividades experimentais foram realizadas no Laboratório de Cardiologia do Hospital
134 Veterinário “Governador Laudo Natel” (HVGLN) da Faculdade de Ciências Agrárias e
135 Veterinárias (FCAV) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP,
136 campus de Jaboticabal – SP. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Bem Estar
137 Animal (CEUA) da FCAV – UNESP Jaboticabal (protocolo nº 7.868/16).

138 Todos os cães do presente estudo eram provenientes dos canis dos serviços de Cardiologia e
139 de Nutrição do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” (HVGLN) da Faculdade de
140 Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) da Universidade Estadual Paulista – UNESP –
141 campus de Jaboticabal – SP.

142 Foram utilizados 21 cães da raça beagle, dos quais quinze eram machos (71%) e seis fêmeas
143 (29%) com idade entre seis e 14 anos (média de 10,4 anos) e peso entre 10,2 a 15,5Kg (média
144 de 13,2Kg). Treze cães (62%) tinham diagnóstico de DMVM baseado em exame físico
145 (presença de sopro) e ecocardiográfico. Os demais animais (n=8) não apresentavam DMVM
146 baseado nos mesmos critérios. Todos os animais selecionados foram submetidos inicialmente
147 ao exame físico, ecocardiográfico, eletrocardiográfico (Módulo de aquisição de
148 eletrocardiograma para computador modelo ECG-PC – marca TEB – São Paulo – SP) e de
149 pressão arterial (Model 811-B Doppler Ultrasonic Flow Detector, Parks Medical Electronics -
150 EUA), além de hemograma e prova bioquímica (creatinina e ALT) a fim de serem inclusos no
151 estudo. Foram excluídos os animais que apresentavam hipertensão arterial sistêmica (IRIS
152 2015), outras cardiopatias, arritmias ventriculares, que utilizavam determinados fármacos (p.
153 ex., pimobendana, beta-bloqueador) e aqueles com quaisquer alterações nos exames
154 laboratoriais. Além disso, os animais que foram inclusos com DMVM eram tratados

155 previamente com inibidores de enzima conversora de angiotensina (iECA) e/ou furosemida
 156 baseado em sua classe de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (Atkins et al., 2009).

157

158 **Tabela 1.** – Distribuição dos animais segundo a classificação funcional de ICC (Atkins et al.,
 159 2009).

| Grupos | G2 | G3 |
|---------------|-----------|-----------|
| B1 | 3 | - |
| B2 | 2 | 1 |
| C | 2 | 5 |

160

161 **Tabela 2.** – Médias \pm desvios-padrões das doses de inibidores da enzima conversora de
 162 angiotensina (iECA) e furosemida dos grupos com doença mixomatosa valvar mitral
 163 (DMVM).

| Grupos | iECA | Furosemida |
|---------------|----------------------------|------------------------------|
| G2 | 0,35 \pm 0,08 (cada 12h) | 1,75 \pm 0,25 (cada 12h) |
| G3 | 0,47 \pm 0,09 (cada 12h) | 2,32 \pm (0,42) (cada 12h) |

164

165 Assim sendo, os animais inclusos foram categorizados em três grupos descritos a seguir: G1
 166 (n=8) grupo controle, G2 (n=7) animais com DMVM e diâmetro interno do ventrículo
 167 esquerdo em diástole indexado à aorta (DIVEd/Ao) $<$ 2,37 e G3 (n=6) animais com DMVM e
 168 DIVEd/Ao \geq 2,37, baseado no estudo de Sargent et al. (2015), que avaliou variáveis
 169 ecocardiográficas preditivas de sobrevida em cães com DMVM.

170 Todos os cães dos grupos experimentais tiveram a veia cefálica cateterizada e, em seguida,
 171 foram posicionados em decúbito lateral direito e esquerdo, sem anestesia e submetidos à
 172 avaliação ecocardiográfica (Acuson X300 Premium, Siemens, EUA) com transdutor
 173 multifrequencial 5 – 7,5 MHz. Iniciou-se então, no T0 (pré-dobutamina), uma infusão
 174 contínua de solução de glicose a 5% (Indústria Farmacêutica – Ribeirão Preto – SP) por meio
 175 de uma bomba de infusão (SAMTRONIC ST550T2 – MedTec – São Paulo – SP), em uma

176 taxa de 5mL/Kg/h. Durante este período obteve-se a aquisição das imagens ecocardiográficas
177 correspondentes ao T0.

178 Logo após a obtenção das imagens no T0, iniciou-se a infusão contínua de dobutamina
179 (Dobutrex® - ABL - Cosmópolis – SP) diluída em solução de glicose a 5%, também por meio
180 de bomba de infusão, previamente calculada de acordo com o peso do animal, de modo que
181 todos os animais receberam volumes de fluido e concentrações constantes deste fármaco por
182 via intravenosa, obedecendo ao seguinte esquema progressivo: 5µg/kg/minuto por cinco
183 minutos e 10µg/kg/minuto durante 10 minutos (T1), conforme o protocolo de estresse
184 farmacológico com dobutamina utilizado em um estudo anterior executado por Suzuki et al.
185 (2014). Após a infusão contínua de dobutamina como acima descrito, iniciou-se a
186 ecodopplercardiografia no T1, mantendo o animal nesta taxa de infusão do fármaco
187 (10µg/Kg/min) até o término do exame.

188 O posicionamento dos pacientes, a formação das imagens ecocardiográficas e a obtenção dos
189 índices ecocardiográficos foram realizados de acordo com orientações de Boon (2011).

190 Com o animal posicionado em decúbito lateral direito, localizou-se a janela parasternal
191 direita, obtendo-se, inicialmente, o eixo longo. Com a visualização bidimensional do
192 ventrículo esquerdo em eixo curto, obteve-se a imagem em modo-M, posicionando o cursor
193 equidistante dos músculos papilares, em plano cordal. A partir dessa imagem foram obtidos
194 os seguintes parâmetros: diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole (DIVEd),
195 diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole (DIVEs) e fração de encurtamento
196 (FEC%).

197 A fração de ejeção (FEJ%) foi obtida pelo método de Simpson uniplanar, a partir da janela
198 parasternal esquerda no corte apical quatro câmaras. O volume diastólico final foi dado como
199 o quadro imediatamente antes do fechamento da válvula mitral ou o primeiro quadro dentro
200 do complexo QRS e o volume ventricular sistólico final (VVEs) foi calculado a partir do
201 quadro antes da abertura da válvula mitral ou o menor tamanho da câmara como já descrito
202 por Serres et al. (2008).

203 O volume ventricular sistólico final indexado (VVEs/m²) foi obtido a partir do VVEs que
204 anteriormente havia sido calculado a partir do método de Simpson e posteriormente foi
205 indexado pela área de superfície corpórea (ASC). Esta por sua vez foi calculada da seguinte
206 maneira: $ASC = 0,101 \times \text{Peso}^{2/3}$ como descrito previamente por Chun et al. (2007).

207 Ademais, após a avaliação bidimensional da base cardíaca em eixo curto, também foram
208 mensurados os diâmetros internos da aorta (Ao) e do átrio esquerdo (AE), bem como a
209 relação destes (AE/Ao) e entre DIVED/Ao e DIVES/Ao. Por fim, as variações percentuais
210 médias (VPM) das variáveis FEJ% e FEC% foram obtidas a partir do seguinte cálculo: VPM
211 = Variável pós-dobutamina – variável pré-dobutamina/variável pré-dobutamina x 100.

212 As variáveis foram analisadas sob delineamento inteiramente casualizado. Os dados foram
213 submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk e submetidos à análise de variância. As
214 médias foram comparadas empregando-se teste de Tukey com 5% de probabilidade para
215 comparação entre os grupos. Por meio do teste de correlação de Pearson, a variável
216 DIVED/Ao foi correlacionada com as variáveis VPM FEC% e VPM FEJ% a fim de se avaliar
217 o grau de interação entre estas. Todas as análises estatísticas e gráficas foram realizadas por
218 meio de *software* comercial (SigmaPlot for Windows Version 12.0, Systat 181 Software,
219 Alemanha).

220 **RESULTADOS**

221 Dos 21 animais selecionados neste estudo, oito foram alocados no grupo controle (G1)
222 composto todos por machos, idade entre seis e 14 anos (média de 8,2 anos) e peso variando de
223 12,7Kg a 15,2Kg (média de 13,5Kg). No G2 foram agrupados os animais com DMVM e
224 DIVED/Ao < 2,37, com idade média de 10,1 anos (entre 6 e 14) e peso médio de 13Kg
225 (11,15Kg a 15,5Kg), constituído por quatro machos e três fêmeas. Por fim, o G3 era formado
226 por animais com DMVM e DIVED/Ao \geq 2,37, compondo-se de três machos e três fêmeas,
227 com idade média de 13,7 anos (12 a 14 anos) e peso variando entre 10,2 a 15,3 (média de
228 12,9Kg).

229 Baseado nos resultados desta pesquisa (Tab. 1) houve diferença estatística nas VPM da FEC%
230 e FEJ% entre os grupos G1 com G3, assim como, entre G2 e G3. Além disso, dentro dos
231 grupos G1 e G2 houve diferença nas FEJ% e FEC% entre os momentos pré (T0) e pós
232 dobutamina (T1), porém esta diferença não foi observada dentro do G3. Da mesma forma, não
233 houve diferença estatística entre os três grupos quando comparados dentro dos momentos T0
234 e T1. Em relação ao DIVED/Ao houve diferença significativa entre os grupos G1 e G3, bem
235 como entre G2 e G3 tanto pré quanto pós-dobutamina, não havendo diferença estatística
236 quando comparados os momentos T0 e T1 dentro dos grupos. Quanto ao DIVES/Ao, houve
237 diferença significativa no T0 apenas entre os G1 e G3, contudo em relação ao momento T1

238 existiu diferença estatística além de entre os grupos G1 e G3, também entre os grupos G2 e
239 G3. Dentro dos grupos G1 e G2 houve diferença significativa entre os momentos pré e pós-
240 dobutamina desta variável, o que não ocorreu com o grupo G3, no qual não houve diferença
241 entre os momentos. Em relação ao VVEs/m², dentro dos grupos houve diferença significativa
242 entre G1 e G3, porém não foi constatada entre G1 com G2 e entre G2 e G3. Já entre os
243 tempos, apenas o G1 houve diferença estatística entre T0 e T1.

244 Por fim, na Fig. 1 têm-se as correlações entre a variável DIVEd/Ao em relação ao VPM
245 FEC% e VPM FEJ%, cujo resultado observado foi de uma correlação negativa e significativa
246 entre estas, ou seja, quanto maior o DIVEd/Ao menores são os valores de VPM FEC% e
247 VPM FEJ%.

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

259

260

261

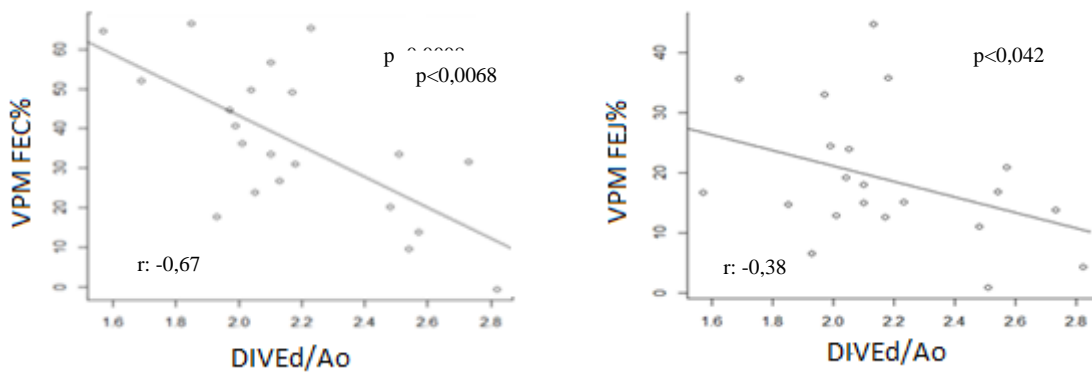
262

263 **Tabela 3.** Médias \pm desvios-padrões das variáveis peso, idade, gênero, DIVEd/Ao,
 264 DIVEs/Ao, VVEs/m², FEC% e FEJ% basal e pós-dobutamina e dos resultados das VPM das
 265 variáveis FEC% e FEJ%.

| VARIÁVEL | G1 (Controle) | G2 | G3 | VALOR DE P |
|------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|------------|
| N | 8 | 7 | 6 | |
| Peso | 13,51 \pm 1,12 | 13,05 \pm 1,69 | 12,86 \pm 1,82 | 0,715 |
| Idade | 8,25 ^B \pm 3,25 | 10,14 ^{AB} \pm 3,23 | 13,66 ^A \pm 0,81 | 0,007 |
| Gênero | 8 M (100%) | 4M (57%) ; 3F (43%) | 3M (50%) ; 3F (50%) | |
| DIVEd/Ao | | | | |
| Basal | 1,95 ^{Ba} \pm 0,21 | 2,06 ^{Ba} \pm 0,13 | 2,61 ^{Aa} \pm 0,13 | <0,001* |
| Dobutamina | 1,84 ^{Ba} \pm 0,16 | 2 ^{Ba} \pm 0,19 | 2,51 ^{Aa} \pm 0,15 | 0,285** |
| DIVEs/Ao | | | | |
| Basal | 1,23 ^{Ba} \pm 0,10 | 1,38 ^{ABa} \pm 0,19 | 1,62 ^{Aa} \pm 0,2 | <0,001* |
| Dobutamina | 0,89 ^{Bb} \pm 0,09 | 1,04 ^{Bb} \pm 0,27 | 1,47 ^{Aa} \pm 0,28 | <0,001** |
| VVEs/m² | | | | |
| Basal | 22,66 ^{Ba} \pm 4,96 | 34,15 ^{ABa} \pm 11,52 | 38,33 ^{Aa} \pm 16,21 | 0,044* |
| Dobutamina | 12,94 ^{Bb} \pm 5,09 | 22,76 ^{ABa} \pm 14,74 | 27,87 ^{Aa} \pm 14,44 | 0,001** |
| FEC (%) | | | | |
| Basal | 37,30 ^{Aa} \pm 2,75 | 32,22 ^{Aa} \pm 6,03 | 37,64 ^{Aa} \pm 8,05 | 0,374* |
| Dobutamina | 51,44 ^{Ab} \pm 3,26 | 48,19 ^{Ab} \pm 10 | 43,84 ^{Aa} \pm 7,45 | <0,001** |
| VPM | 38,80 ^A \pm 16,31 | 49,68 ^A \pm 13,57 | 18,06 ^B \pm 13 | 0,004*** |
| FEJ(%)TRANSFORMA EM GRAFICO | | | | |
| Basal | 60 ^{Aa} \pm 3,54 | 63,26 ^{Aa} \pm 7,28 | 66,46 ^{Aa} \pm 8,53 | 0,297* |
| Dobutamina | 75,6 ^{Ab} \pm 5,09 | 73,35 ^{Ab} \pm 7,38 | 73,9 ^{Aa} \pm 9,92 | <0,001** |
| VPM | 27 ^A \pm 12,51 | 16,14 ^{AB} \pm 4,08 | 11,3 ^B \pm 7,55 | 0,013*** |

266 DIVEd/Ao, diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole indexado à aorta; DIVEs/Ao, diâmetro
 267 interno do ventrículo esquerdo em sístole indexado à aorta; VVEs/m², volume ventricular sistólico final
 268 indexado à área de superfície corpórea; FEC%, fração de encurtamento; FEJ%, fração de ejeção; VPM,
 269 variação percentual média; G1, grupo controle; G2, grupo com doença mixomatosa valvar mitral (DMVM)
 270 e DIVEd/Ao < 2,37; G3, grupo com DMVM e DIVEd/Ao \geq 2,37; médias seguidas de letras maiúsculas
 271 iguais na mesma linha não diferem entre si estatisticamente (p>0,05); médias seguidas de letras minúsculas
 272 iguais na mesma coluna não diferem entre si estatisticamente (p>0,05); * valor de p entre os grupos; **
 273 valor de p entre os momentos; *** valor de p entre os VPM dos grupos.

274



275

276 **Figura 1.** Correlação de Pearson (r) com significância a 5% entre o diâmetro interno do
 277 ventrículo esquerdo em diástole indexado à aorta (DIVED/Ao) e as variações percentuais
 278 médias (VPM) da fração de encurtamento (FEC%) e fração de ejeção (FEJ%).

279

280

DISCUSSÃO

281 A DMVM é a cardiopatia de maior prevalência em cães e seu diagnóstico, embora seja
 282 relativamente simples, alterações intrínsecas à evolução da doença podem passar
 283 despercebidas ao exame convencional de ecocardiografia, a exemplo da disfunção sistólica.
 284 Ademais, mesmo com o avanço das técnicas diagnósticas não invasivas associadas à
 285 ecocardiografia como *speckle tracking*, ainda não estão amplamente disponíveis na rotina
 286 veterinária devido ao alto custo do equipamento e do *software*, mantendo-se restrita às
 287 instituições de pesquisa (Nishikage et al. 2008).

288 Desta forma, o estudo em tela foi um dos pioneiros na vasta literatura consultada que visou
 289 evidenciar por meio do estresse farmacológico como ferramenta auxiliar à ecocardiografia
 290 convencional, a presença de disfunção sistólica em cães não anestesiados e com ocorrência e
 291 progressão natural da DMVM. Os resultados mostraram-se promissores, uma vez que as
 292 variáveis analisadas foram significativamente diferentes entre os grupos estudados,
 293 evidenciando a disfunção sistólica nos animais com DMVM mais avançada.

294 No presente ensaio clínico, ao analisarmos os valores médios da VPM FEC% houve diferença
 295 quando comparado os grupos controle e G3, assim como, entre G2 e G3. Por outro lado,
 296 apenas os grupos controle e G3 apresentaram diferença estatística em relação à VPM FEJ%.
 297 Estes resultados podem ser explicados quanto à resposta inotrópica obtida por cada grupo,
 298 uma vez que os grupos G1 e G2 responderam a dobutamina, quanto a estas variáveis, entre os
 299 momentos T0 e T1 significativamente, o que não ocorreu ao grupo G3, ratificando que para

300 pacientes com regurgitação mitral grave e FEJ% normal em repouso, o ecocardiograma de
301 estresse pode detectar a presença de reserva contrátil reduzida do VE (Leung et al., 1996)
302 como pôde ser evidenciado em nossos resultados.

303 Em humanos, miócitos isolados em corações insuficientes mostram diminuição da resposta
304 inotrópica para agonistas β -adrenérgicos (Feldamn et al., 1987; Davies et al., 1995), além do
305 fato de que na ICC há evidências claras de que o controle neurohormonal é significativamente
306 alterado e cuja a resposta à catecolamina é diminuída devido a uma regulação negativa de β -
307 adrenoreceptores e alteração na proteína Gi (Bristow et al., 1982; Engelhardt et al., 1996;
308 Métayé et al., 2005) o que neste caso pode ajudar a explicar a menor resposta do grupo G3 ao
309 estresse farmacológico, uma vez que a doença encontra-se em uma fase mais avançada e os
310 mecanismos neurohormonais estão mais ativados, além do maior remodelamento cardíaco que
311 também está associado a disfunção sistólica como já proposto por Kittleston (1998).

312 De outra forma, o grupo G2, embora apresente DMVM e valores normais de FEJ% e FEC%
313 que poderia sugerir disfunção miocárdica (Bonagura e Schober, 2009), respondeu
314 satisfatoriamente ao estresse farmacológico e isto se deve possivelmente pela maior reserva
315 miocárdica presente neste grupo devido ao menor remodelamento quando comparado ao G3 e
316 a menor saturação dos receptores β -adrenérgicos devido à menor ativação dos mecanismos
317 compensatórios. Assim sendo, o grupo G2 embora possa apresentar um grau de disfunção
318 sistólica relacionada à DMVM, ainda apresenta miocárdio viável capaz de responder
319 satisfatoriamente ao inotrópico positivo.

320 Em contrapartida, observou-se que os valores obtidos de FEC% e FEJ% tanto pré quanto pós-
321 dobutamina de todos os grupos não diferiram entre si estatisticamente e estão na faixa de
322 normalidade para cães como demonstrado por Serres et al. (2008). No entanto, nos animais
323 dos grupos G2 e G3 que apresentavam DMVM moderada a grave, os valores normais destes
324 índices podem representar uma redução da contratilidade miocárdica (Borgarelli et al., 2007).
325 Embora a disfunção sistólica seja caracterizada por FEC% e FEJ% reduzidos, além de
326 subjetivamente por diminuição do encurtamento radial, na DMVM, essa avaliação pode não
327 refletir a realidade (Lee e Marwick, 2007), uma vez que mesmo que com comprometimento
328 contrátil de células do miocárdio, o aumento pré-carga e do tônus simpático e diminuição da
329 pós-carga permitem contração ventricular normal à hiperdinâmica, influenciando diretamente
330 nos valores de FEC% e FEJ% (Bonagura e Schober, 2009; Chetboul e Tissier, 2012) como
331 pôde ser observado principalmente no grupo G3, o qual apresenta valores destes índices

dentro da faixa de normalidade mesmo com disfunção sistólica. Este mecanismo é denominado como mecanismo de Frank-Starling, porém não apresenta comportamento linear, ou seja, incrementos de pré-carga não levarão sempre a aumento da força de contração do miocárdio, já que em algum momento devido à hipertrofia excêntrica crônica secundária a sobrecarga de volume, acarretará no alongamento dos miócitos e rearranjo intracelular, além de fibrose do tecido cardíaco que culminarão em um esgotamento da reserva de Frank-Starling (Komamura et al., 1993).

Suzuki et al. (2014) conduziram um estudo também em beagles, porém com DMVM induzida cirurgicamente, acompanhando-os ao longo de seis meses. Eles foram submetidos ao teste de estresse farmacológico com dobutamina e foram avaliados ecocardiograficamente antes da indução da doença valvar, após três e seis meses da progressão da insuficiência valvar. A avaliação ecocardiográfica era realizada sob anestesia, no entanto, mesmo com as diferenças metodológicas, exceto pelo protocolo de estresse farmacológico realizado, os achados deste estudo estão em conformidade com os nossos, já que com a progressão da doença o DIVEs/Ao e o VVEs/m² também aumentaram, enquanto os valores de FEJ% e FEC% se mantiveram. Além disso, em nossos resultados, o grupo G2 não difere estatisticamente dos grupos controle e G3 no momento T0 quanto às variáveis o DIVEs/Ao e VVEs/m², corroborando o fato de que o aumento destes índices também pode sugerir disfunção sistólica (Kittleson et al., 1984; Serres et al., 2008; Bonagura e Schober, 2009).

Ainda sobre estas variáveis, elas possuem a vantagem, quando comparado aos índices de FEC% e FEJ%, de serem relativamente independentes da pré-carga aumentada como já demonstrado em cães experimentalmente induzidos a sobrecarga de volume (Suzuki et al., 2006). Em outro estudo, Minors e O'grady (1998) que, ao infundirem 5µg/Kg/minuto de dobutamina em cães saudáveis, notaram redução significativa no DIVEs quando comparado ao valor basal, o que vai ao encontro dos achados deste estudo, nos quais o grupo controle teve uma excelente resposta inotrópica. O G2 também obteve resultados semelhantes quanto a esta variável, mais uma vez ratificando que este grupo pode apresentar um grau de disfunção sistólica, porém ainda é capaz de responder a dobutamina devido ao miocárdio viável presente como já citado anteriormente. Por outro lado, no grupo G3 não houve diferença estatística entre os momentos T0 e T1, sugerindo mais uma vez presença de disfunção sistólica.

Kittleson et al. (1984) utilizando o modo-M para obtenção do VVEs/m², obtiveram valores de corte de 30mL/m² como limite superior para este índice em cães saudáveis, o que está em

364 consonância com nossos resultados tanto em relação aos animais hípidos quanto em relação
365 aos cães com DMVM, cujo valores desta variável estão acima deste valor de referência. Além
366 disso, o G2 apresenta valores que, embora estejam acima da normalidade ainda são menores
367 quando comparados aos do grupo G3, ainda que não haja diferença estatística ao compará-los.
368 Estes achados são esperados e estão de acordo com a literatura, uma vez que o G3 apresenta
369 remodelamento importante quando confrontados com o controle e até mesmo com o grupo G2
370 e, como descrito por Borgarelli et al. (2007) e Ljungvall et al. (2011), os índices de volume
371 sistólico final mostraram aumentar em cães com DMVM mais grave, indicando disfunção
372 sistólica. Contudo, no presente estudo, vale ressaltar o fato do volume sistólico final (VVEs),
373 para obtenção do VVEs/m², ter sido calculado a partir do método de Simpson, o que reduz o
374 artefato relacionado à influência que o remodelamento cardíaco pode ter sobre esta medida,
375 ao contrário do cálculo obtido a partir do Teichholz no modo-M, tornando-a mais fidedigna e
376 confiável para avaliar a função sistólica nestes animais.

377 Ademais, nossos resultados demonstram que os grupos controle e G2 são estatisticamente
378 diferentes do G3 quando analisado o DIVEd/Ao como já esperado devido ao maior
379 remodelamento deste último, embora não haja diferença quando observado dentro dos grupos
380 entre os tempos pré e pós-dobutamina, o que está em consonância com os efeitos β -2
381 adrenérgicos do fármaco, uma vez que há o aumento do débito cardíaco e do retorno venoso e
382 pela diminuição da resistência vascular periférica (Pierard, 1989; Frye et al., 2003), além do
383 fato de a dobutamina ter efeito lusitrópico positivo (Opie, 1999). Outrossim, ao se avaliar o
384 grau de interação das variáveis DIVEd/Ao em relação à VPM da FEC% e FEJ%, encontrou-se
385 correlação negativa e estatisticamente significativa, ou seja, quanto maior o DIVEd/Ao
386 menores são as VPM da FEC% e FEJ%.

387 Estes achados têm relevância para prognóstico e corroboram a literatura consultada, posto que
388 o acompanhamento destes animais com aumento do diâmetro diastólico do ventrículo
389 esquerdo (DIVEd) está associado à sobrevivência reduzida (Lord et al., 2010; Reynolds et al.,
390 2012; Chetboul e Tissier, 2012) e estas duas à disfunção sistólica (Kitlesson, 1998; Borgarelli
391 et al., 2007). Assim sendo, pode-se inferir que o grupo G3 por ter maior remodelamento e
392 disfunção sistólica apresenta pior prognóstico quando comparado ao grupo G2, visto que a
393 progressão da ICC, com conseqüente remodelamento cardíaco e diminuição da função
394 miocárdica, está associada a uma sobrevida inferior a um ano em 50% dos animais (Cohn,
395 1994). Ainda ao encontro das hipóteses sobre o prognóstico do grupo G3, um estudo

396 conduzido por Sargent et al., 2015, avaliando índices preditores ecocardiográficos de
397 sobrevida na DMVM, a variável DIVEd/Ao mostrou forte correlação com a sobrevida dos
398 animais avaliados, sugerindo que remodelamentos importantes como presentes no G3 estão
399 associados a menor sobrevida, assim, esse índice é de relevância a fim de prognóstico e está
400 intimamente ligado a disfunção sistólica como pôde-se depreender deste estudo.

401 Por outro lado, no estudo realizado por Boswood et al. (2016), EPIC, no qual os critérios de
402 inclusão eram a presença de sopro moderado a alto ($\geq 3/6$), AE/Ao maior do que 1,6, vertebral
403 heart size (VHS) superior a 10,5 e DIVEd normalizado pela área da superfície corporal maior
404 que 1,7, ficou evidente que o uso de um inodilatador, pimobendamil, em cães com
405 remodelamento e assintomáticos (B2) traz benefício e prolonga o tempo até o início do
406 desenvolvimento dos sinais de ICC, provavelmente pelo fato destes animais ainda usufruírem
407 de miocárdio viável que responde pertinentemente ao inotrópico positivo como observado no
408 grupo G2 deste ensaio. É importante frisar que a dobutamina tem mecanismo de ação
409 diferente do pimobendamil e este fato pode influenciar nos resultados obtidos.

410 Por fim, o presente estudo corrobora estudos prévios que indicaram a ecocardiografia de
411 estresse com dobutamina como ferramenta auxiliar na detecção precoce de viabilidade
412 cardíaca tanto em seres humanos quanto em cães por ser um método seguro e prático,
413 podendo ser realizado de forma segura em pacientes com disfunção ventricular esquerda
414 (CORNEL et al., 1996; McEntee et al., 1998; Kosic et al., 2012). Além disso, doses baixas de
415 dobutamina como as utilizadas neste estudo foram capazes de fornecer dados sobre disfunção
416 sistólica e reserva miocárdica comprovando que este fármaco é o de escolha para avaliar
417 viabilidade miocárdica, utilizando baixa dose (Mertes et al., 1993; Oppizzi et al., 2004;
418 Picano et al., 2008).

419 Por outro lado, Sousa et al. (2005) ao infundirem doses crescentes de dobutamina (variando
420 de 10 a 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ com acréscimos de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ em intervalos de 15 minutos) em 5 cães
421 mestiços hípidos relataram complicações em um animal com o desenvolvimento de
422 taquicardia ventricular sustentada quando este recebia uma dose de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ que logo se
423 resolveu com a interrupção da infusão. Não obstante, em seguida, o teste foi reiniciado sem
424 maiores complicações. Estes achados do estudo anterior citado diferem dos nossos, no qual
425 nenhum dos animais apresentou eventos indesejáveis relacionados ao protocolo instituído
426 como arritmias (Hanson et al., 1997) ou inquietação, sendo bem tolerado o que pode ser

427 justificado pelas doses menores, bem como pelo menor tempo de infusão usado neste ensaio
428 clínico.

429 As limitações deste estudo estão relacionadas ao número de animais, uma vez que a amostra
430 por grupo foi pequena, podendo influenciar nos resultados. O fato de os cães com DMVM
431 tomarem redutores de pré e pós-carga também pode ter interferido nos resultados da pesquisa
432 em tela pelo fato de que como já citado anteriormente índices como FEC% e FEJ% serem
433 dependentes destas variáveis. Por fim, outras técnicas não invasivas mais recentes para
434 avaliação sistólica como *speckle tracking* e *strain rate* são métodos que podem ser utilizados
435 em conjunto ao estresse farmacológico com dobutamina para aumentar a sensibilidade e
436 especificidade diagnóstica do ecocardiograma.

437

438

CONCLUSÕES

439

- O estresse farmacológico com dobutamina é aplicável, seguro e exequível em cães conscientes tanto saudáveis quanto com DMVM.

440

441

- Há correlação significativa entre o aumento do DIVEd/Ao com a diminuição dos índices VPM FEC% e VPM FEJ%.

442

443

- Índices como DIVEd/Ao, DIVEs/Ao e VVEs/m² podem ser usados para inferir alterações pertinentes a função sistólica.

444

445

- O estresse farmacológico com dobutamina em animais com remodelamento importante (G3) é capaz de evidenciar a disfunção sistólica nestes cães quando observado os índices VPM FEJ% e VPM FEC%.

446

447

448

- O estresse farmacológico com dobutamina em animais com remodelamento menor (G2) é capaz de evidenciar a presença de reserva miocárdica.

449

450

451

REFERÊNCIAS

452

453 ATKINS, C.; BONAGURA, J.; ETTINGER, S. et al. Guidelines for the diagnosis and
454 treatment of canine chronic valvular heart disease. *J. Vet. Int. Med.*, v. 23, n. 6, p. 1142-1150,
455 2009.

456 BONAGURA, J. D.; SCHOBER, K. E. Can ventricular function be assessed by
457 echocardiography in chronic canine mitral valve disease? *J. Small. Anim. Pract.*, v. 50, n. 1, p.
458 12-24, 2009.

- 459 BOON, J. A. Evaluation of size, function, and hemodynamics. In: *Veterinary*
460 *Echocardiography*. 2.ed. New Jersey: John Willey, 2011. p. 151-260.
- 461 BORGARELLI, M.; BUCHANAN, J. W. Historical review, epidemiology and natural history
462 of degenerative mitral valve disease. *J. Vet. Cardiol.*, v. 14, n. 1, p. 93-101, 2012.
- 463 BORGARELLI, M.; HÄGGSTRÖM, J. Canine degenerative myxomatous mitral valve
464 disease: natural history, clinical presentation and therapy. *Vet. Clin. North Am. Small Anim.*
465 *Pract.* v. 40, n. 4, p. 651-663, 2010.
- 466 BORGARELLI, M.; TARDUCCI, A.; ZANATTA, R. et al. Decreased systolic function and
467 inadequate hypertrophy in large and small breed dogs with chronic mitral valve insufficiency.
468 *J. Vet. Int. Med.*, v. 21, n.1, p. 61–67, 2007.
- 469 BOSWOOD, A.; HÄGGSTRÖM, J.; GORDON, S. G. et al. Effect of pimobendan in dogs
470 with preclinical myxomatous mitral valve disease and cardiomegaly: The EPIC Study—a
471 randomized clinical trial. *J. Vet. Int. Med.*, v. 30, n. 6, p. 1765-1779, 2016.
- 472 BRISTOW, M. R. GINSBURG, R.; MINOBE, W. et al. Decreased catecholamine sensitivity
473 and β -adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med*, v. 307, n. 4, p. 205-
474 211, 1982.
- 475 CHETBOUL, V.; TISSIER, R. Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral
476 valve disease. *J. Vet. Cardiol.*, v. 14, n. 1, p. 127-148, 2012.
- 477 CHUN, R.; GARRETT, L. D.; VAIL, D. M. Cancer Chemotherapy. In: Vail D. M., *Small*
478 *Animal Clinical Oncology*, ed. 4 St. Louis: Saunders, p. 163–192, 2007.
- 479 COHN, J. N. Overview of pathophysiology of clinical heart failure. In: Hosenpud J.,
480 GREENBERG B., *Congestive heart failure: pathophysiology, diagnosis, and comprehensive*
481 *approach to management*. New York: Springer–Verlag; 1994.
- 482 CORNEL, J. H.; BALK, A. H. M. M.; BOERSMA, E. et al. Safety and feasibility of
483 dobutamine-atrophine stress echocardiography in patients with ischemic left ventricular
484 dysfunction. *J Am Soc Echocardiog*, v. 9, n. 1, p. 27-32, 1996.
- 485 DAVIES, C. H.; DAVIA, K.; BENNETT, J. G. et al. Reduced contraction and altered
486 frequency response of isolated ventricular myocytes from patients with heart
487 failure. *Circulation*, v. 92, n. 9, p. 2540-2549, 1995.
- 488 ENGELHARDT, S.; BÖHM, M.; ERDMANN, E. et al. Analysis of beta-adrenergic receptor
489 mRNA levels in human ventricular biopsy specimens by quantitative polymerase chain

- 490 reactions: progressive reduction of beta1-adrenergic receptor mRNA in heart failure. *J o Am*
491 *Coll Cardiol*, v. 27, n. 1, p. 146-154, 1996.
- 492 FELDMAN, M. D.; COPELAS, L.; GWATHMEY, J. K. et al. Deficient production of cyclic
493 AMP: pharmacologic evidence of an important cause of contractile dysfunction in patients
494 with end-stage heart failure. *Circulation*, v. 75, n. 2, p. 331-339, 1987.
- 495 FRYE, M. A.; BRIGHT, J. M.; DARGATZ, D. A. et al. A comparison of dobutamine
496 infusion to exercise as a cardiac stress test in healthy horses. *J. Vet. Int. Med*, v.17, n.1, p.58-
497 64, 2003.
- 498 HÄGGSTRÖM, J.; HÖGLUND, K.; BORGARELLI, M. An update on treatment and
499 prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. *J. Small. Anim. Pract.*, v.
500 50, n.1, p. 25-33, 2009.
- 501 HANSON, M. W.; MORRIS, E. I.; BORGES-NETO, S. et al. Analysis of cardiac arrhythmias
502 during dobutamine pharmacologic stress testing in nuclear cardiology as related to the
503 presence or absence of baseline arrhythmias. *J Nucl Cardiol*, v. 4, n. 5, p. 372-378, 1997.
- 504 IRIS grading of acute kidney injury (AKI), 2015. Disponível em:
505 <<http://www.iriskidney.com/guidelines/grading.html>>. Acessado em: 10 de fev. 2018.
- 506 KITTLESON, M. D.; EYSTER, G. E., KNOWLEN, G. G. et al. Myocardial function in
507 small dogs with chronic mitral regurgitation and severe congestive heart failure. *J Am Vet*
508 *Med Assoc*, v. 184, n. 4, p. 455-9, 1984.
- 509 KITTLESON, M. D. Myxomatous atrioventricular valvular degeneration. *Small Animal*
510 *Cardiovascular Medicine*, p. 297-303, 1998.
- 511 KOSIC, L. S.; TRAILOVIC, D. R.; MATUNOVIC, R. Resting and dobutamine stress test
512 induced serum concentrations of brain natriuretic peptide in German Shepherd *Res Vet Sci.*, v.
513 93, n. 3, p. 1446-1453, 2012.
- 514 KOMAMURA, K.; SHANNON, R. P.; IHARA, T. et al. Exhaustion of Frank-Starling
515 mechanism in conscious dogs with heart failure. *Am J Physiol Heart Circul Physiol*, v. 265, n.
516 4, p. H1119-H1131, 1993.
- 517 LEE, R.; MARWICK, T. H. Assessment of subclinical left ventricular dysfunction in
518 asymptomatic mitral regurgitation. *Eur J Echocardiog.*, v. 8, n. 3, p. 175-184, 2007.
- 519 LEUNG, D. Y.; GRIFFIN, B. P.; STEWART, W. J. et al. Assessment of global and regional
520 left ventricular volume and shape by real-time 3-dimensional echocardiography in dogs with
521 myxomatous mitral valve disease. *J. Vet. Int. Med*, v. 25, n. 5, p. 1036-1043, 2011.

- 522 LORD, P.; ERIKSSON, A.; HÄGGSTRÖM, J. et al. Increased pulmonary transit times in
523 asymptomatic dogs with mitral regurgitation. *J. Vet. Int. Med*, v. 17, n. 6, p. 824-829, 2003.
- 524 LORD, P.; ERIKSSON, A.; HÄGGSTRÖM, J. et al. Rate of change of heart size before
525 congestive heart failure in dogs with mitral regurgitation. *J. Small. Anim. Pract.*, v. 51, n. 4, p.
526 210-218, 2010.
- 527 MCENTEE, K.; AMORY, H.; CLERCX, C. et al. Physiologic response to dobutamine
528 infusion during cardiac stress testing of dogs. *Am J Vet Res*, v. 59, n. 9, p. 1160-1165, 1998.
- 529 MERTES, H. SAWADA, S. G.; RYAN, T. et al. Symptoms, adverse effects, and
530 complications associated with dobutamine stress echocardiography. Experience in 1118
531 patients. *Circulation*, v. 88, n. 1, p. 15-19, 1993.
- 532 MÉTAYÉ, T.; GIBELIN, H.; PERDRISOT, R. et al. Pathophysiological roles of G-protein-
533 coupled receptor kinases. *Cellular signalling*, v. 17, n. 8, p. 917-928, 2005.
- 534 MINORS, S. L.; O'GRADY, M. R. Resting and dobutamine stress echocardiographic factors
535 associated with the development of occult dilated cardiomyopathy in healthy Doberman
536 Pinscher dogs. *J. Vet. Int. Med*, v. 12, n. 5, p. 369-380, 1998.
- 537 NISHIKAGE, T.; NAKAI, H.; MOR-AVI, V. et al. Quantitative assessment of left ventricular
538 volume and ejection fraction using two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Eur J*
539 *Echocardiog*, v. 10, n. 1, p. 82-88, 2008.
- 540 OLSEN, L. H.; HÄGGSTRÖM, J.; PETERSEN, H. D. Acquired valvular heart disease. In:
541 ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7.ed.
542 Philadelphia: W. B. Saunders, 2010. p. 1299–1319
- 543 O'GARA, P.; SUGENG, L.; LANG, R. et al. The role of imaging in chronic degenerative
544 mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*, v. 1, n. 2, p. 221-237, 2008.
- 545 OPIE, L. H. Mecanismos de contração e relaxamento cardíacos. In: BRAUNWALD, E.
546 *Tratado de Medicina Cardiovascular* v.1, 5.ed., São Paulo: Roca, p.381-417, 1999.
- 547 OPPIZZI, M.; PISANI, M.; MARGONATO, A. Stress echocardiography in heart
548 failure. *Cardiovasc Ultrasound*, v. 2, n. 1, p. 11, 2004.
- 549 PELLIKKA, P. A., NAGUEH, S. F., ELHENDY, A. A. et al. American Society of
550 Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress
551 echocardiography. *J Am Soc Echocardiog*, v.20, p. 1021-1041, 2007.

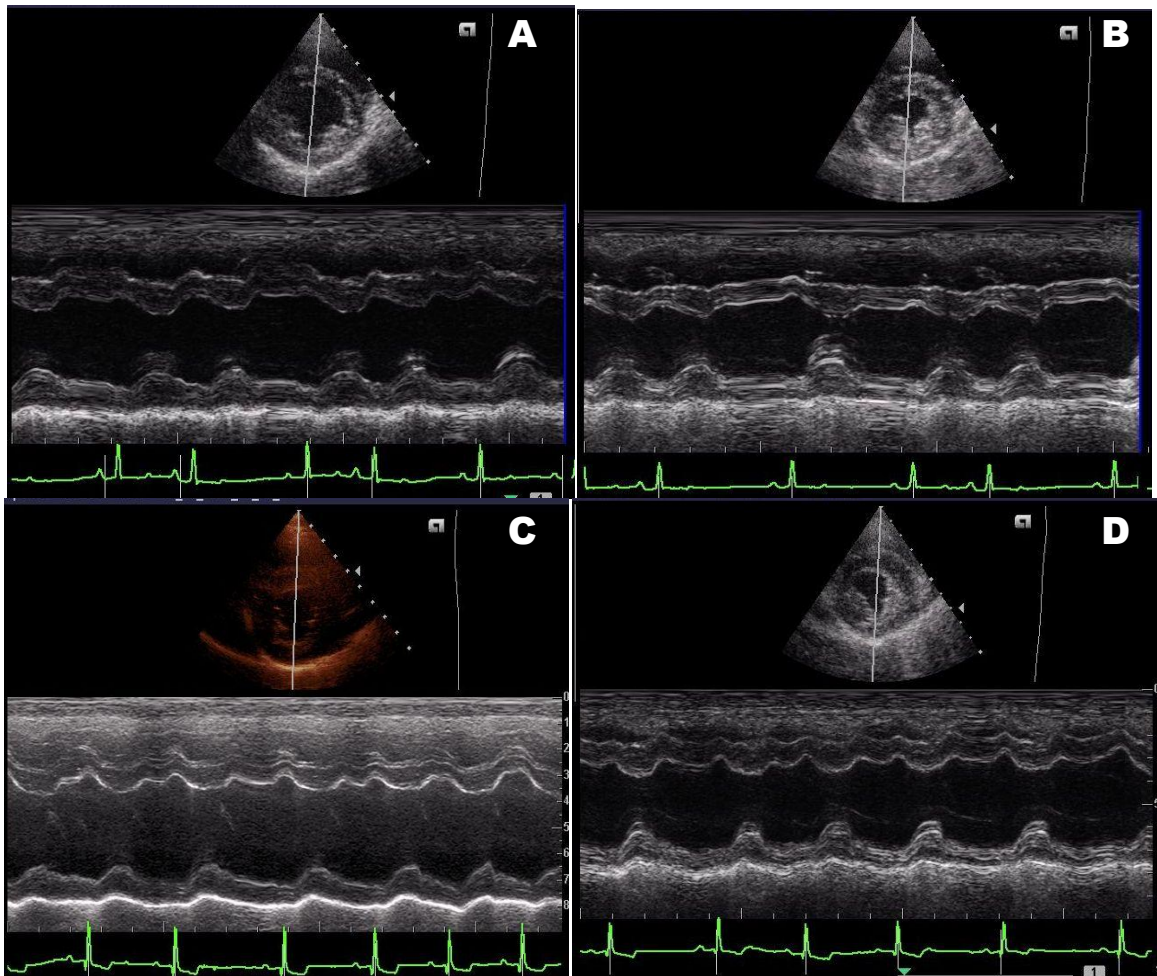
- 552 PICANO, E.; MOLINARO, S.; PASANISI, E. The diagnostic accuracy of pharmacological
553 stress echocardiography for the assessment of coronary artery disease: a meta-
554 analysis. *Cardiovasc Ultrasound*, v. 6, n. 1, p. 30, 2008.
- 555 PIERARD, L. A.; BERTHE, C.; ALBERT., A et al. Hemodynamic alterations during
556 ischaemia induced by dobutamine stress testing. *Eur Heart J*, v.10, p.783-790, 1989.
- 557 REYNOLDS, C. A.; BROWN, D. C.; RUSH, J. E. et al. Prediction of first onset of congestive
558 heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease: the PREDICT cohort study. *J.*
559 *Vet. Cardiol.*, v. 14, n. 1, p. 193-202, 2012.
- 560 SARGENT, J.; MUZZI, R.; MUKHERJEE, R. et al. Echocardiographic predictors of survival
561 in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J. Vet. Cardiol.*, v. 17, n. 1, p. 1-12, 2015.
- 562 ROSENHEK, R.; MAURER, G. Management of valvular mitral regurgitation: The
563 importance of risk stratification. *J Cardiol*, v. 56, n. 3, p. 255-261, 2010.
- 564 SERRES, F.; CHETBOUL, V.; TISSIER, R. et al. Comparison of 3 ultrasound methods for
565 quantifying left ventricular systolic function: correlation with disease severity and prognostic
566 value in dogs with mitral valve disease. *J Vet Med Sci*, v. 22, n. 3, p. 566-577, 2008.
- 567 SICARI, R.; NIHOYANNOPOULOS, P.; EVANGELISTA, A. et al. Stress echocardiography
568 expert consensus statement. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, v.9, p. 415-437, 2008.
- 569 SISSON D., KVART C., DARKE P. Acquired valvular heart disease in dogs and cats. In:
570 Fox, P. R.; SISSON, D.; MOISE, N. S. *Textbook of canine and feline cardiology*. 2.ed.
571 Philadelphia: W.B. Saunders, 1999. p. 536–65.
- 572 SOUSA, M. G.; PEREIRA-NETO, G. B.; CARARETO, R. et al. Assessment of
573 electrocardiographic parameters in healthy dogs undergoing dobutamine stress testing:
574 Veränderungen elektrokardiographischer Parameter bei gesunden Hunden während
575 Dobutamin Stressuntersuchungen. *Schwei Arch Tierheilkd*, v. 147, n. 12, p. 541-545, 2005.
- 576 SUZUKI, K.; AOYAGI, S.; KOIE, H. et al. The effect of 7.2 hypertonic saline solution on M-
577 mode echocardiographic indices in normovolemic dogs. *J Vet Med Sci*, v. 68, n. 7, p. 749-
578 751, 2006.
- 579 SUZUKI, R.; MATSUMOTO, H.; TESHIMA, T. et al. Dobutamine stress echocardiography
580 for assessment of systolic function in dogs with experimentally induced mitral
581 regurgitation. *J. Vet. Int. Med*, v. 28, n. 2, p. 386-392, 2014.

582 THRUSFIELD, M. V.; AITKEN, C. G. G.; DARKER, P. G. G. Observations on breed and
583 sex in relation to canine heart valve incompetence. *J. Small. Anim. Pract.*, v. 26, n. 12, p. 709-
584 717, 1985.

585 URABE, Y.; MANN, D. L.; KENT, R. L. et al. Cellular and ventricular contractile
586 dysfunction in experimental canine mitral regurgitation. *Circ Res*, v. 70, n. 1, p. 131-147,
587 1992.

588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618

619



620

621

622

623

624

625

626

627

628

629

630

Figura 2. Imagem obtida a partir da janela parasternal direita em eixo curto (transversal) na altura dos músculos papilares para aquisição do modo M. FEC% obtida pré-estresse farmacológico em animal do G2 (A). FEC% obtida pós-estresse farmacológico no mesmo animal do G2 (B). FEC% obtida pré-estresse farmacológico em animal do G3 (C). FEC% obtida pós-estresse farmacológico no mesmo animal do G3 (D). Note a diferença de resposta ao inotrópico positivo (dobutamina) pré e pós-estresse farmacológico entre os animais dos grupos 2 e 3.

G2: grupo com degeneração mixomatosa valvar mitral (DMVM) e diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole indexado à aorta (DIVED/Ao) $< 2,37$.

G3: grupo com DMVM e DIVED/Ao $\geq 2,37$.