

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CAMPUS DE JABOTICABAL

FUNÇÃO CARDÍACA EM CÃES COM DIABETES
MELLITUS

Fabício Andrade Marinho

Médico Veterinário

JABOTICABAL-SP-BRASIL

2013

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CAMPUS DE JABOTICABAL

FUNÇÃO CARDÍACA EM CÃES COM DIABETES
MELLITUS

Fabício Andrade Marinho

Orientador: Prof. Dr. Aparecido Antonio Camacho

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

JABOTICABAL-SP-BRASIL

2013

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

FABRÍCIO ANDRADE MARINHO – Nascido em Natal, Rio Grande do Norte, aos 12 dias de janeiro do ano de 1983, filho de Baltazar Manoel José Marinho e Eulália Maria de Andrade Marinho. Graduou-se em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Campina Grande, *Campus* de Patos/PB, em agosto de 2007. Ingressou no programa de residência em clínica médica de pequenos animais na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista (UNESP) “Júlio de Mesquita Filho”, *campus* de Jaboticabal, em fevereiro de 2009, concluindo-o em fevereiro de 2011. Em março de 2011, ingressou no programa de pós-graduação em Medicina Veterinária junto à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista (UNESP), *campus* de Jaboticabal, área de concentração em Clínica Médica Veterinária, em nível de mestrado, tendo, desde então, participado das atividades do Serviço de Cardiologia do Hospital Veterinário Governador Laudo Natel.

**“Bom mesmo é ir a luta com determinação,
abraçar a vida com paixão, perder com classe
e vencer com ousadia. Pois o triunfo pertence
a quem se atreve”**

Charles Chaplin

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais na FCAV-UNESP, tendo como número de protocolo 001917/13.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer imensamente a todos que contribuíram de forma direta ou indireta para a execução deste trabalho.

Ao meu orientador, professor **Aparecido Antonio Camacho**, pela oportunidade, orientação e por me confiar na execução deste trabalho. Professor, além de orientador, um grande amigo que só tenho a agradecer, e que no qual espero levar essa amizade pelo resto da vida.

Aos companheiros do Serviço de Cardiologia **Edna Mireya; Fabio Gava; Roberto Navarrete; Rafael Camacho; Pedro Pablo Martinez; Fernando Rosa** pelos ensinamentos durante toda essa jornada e em especial ao **Evandro Zacche**, fiel companheiro de experimento, o qual estava sempre ali pronto a ajudar.

Aos amigos e companheiros de residência: **Mariana Rondelli; Marcelo Koury; Reinaldo Garrido; Carolina Aoki**, pela amizade e cumplicidade.

Aos meus pais, **Baltazar e Eulália**, por me fornecer um suporte familiar, dando-os força pra sempre seguir em frente.

Aos meus irmãos, **Fábio, Baltinho e Carolina** por sempre confiarem em mim.

Ao meu cunhado, **Kleber** pelos conselhos de sempre.

À **Tia Fátima**, pelo carinho maternal de sempre.

Aos meus irmãos(as) Jaboticabalenses: **Marcelão e Ana Lúcia** (Patricinha), pela amizade e apoio em todos os momentos.

Ao **Tiagão e à Alê**, pela amizade sincera.

Ao **Dr. Luciano e à Tia Carmen**, por se tornarem minha segunda família aqui em Jabuka, me dando todo o apoio necessário.

Ao amigo e companheiro de República, **Ivan Martinez Pádua** pela amizade *hermana* conquistada durante todo esse tempo.

Aos professores, **Mirela Tinucci Costa, Aúreo Evangelista Santana, Rosângela Alves Carvalho e Marlos Gonçalves** pelas correções e contribuições na redação.

A todos os funcionários do Hospital pela ajuda e apoio.

A todos os meus pacientes pela confiança e aprendizado

SUMÁRIO

	Página
Lista de Abreviaturas.....	viii
Lista de Tabelas.....	ix
Lista de Figuras.....	xi
Resumo.....	xiii
Abstract.....	xiv
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	3
3. OBJETIVO GERAL.....	11
4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
5. MATERIAL E MÉTODOS	12
5.1 Locais de realização da pesquisa.....	12
5.2 Seleção dos pacientes	12
5.3 Distribuição dos pacientes.....	12
5.4 EXAMES	13
5.4.1 Avaliação Clínica.....	13
5.4.2 Avaliação Laboratorial	13
5.4.3 Avaliação Glicêmica.....	15
5.4.4 Avaliação da pressão arterial sistêmica.....	15
5.4.5 Avaliação Eletrocardiográfica	16
5.4.6 Avaliação Ecodopplercardiográfica.....	16
6. ANÁLISE ESTATÍSTICA	19
7. RESULTADOS.....	20
8. DISCUSSÃO	35
9. CONCLUSÕES	41
10. REFERÊNCIAS.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS

A'	Velocidade miocárdica máxima no início da sístole atrial
AE	Átrio esquerdo
AE/Ao	Relação átrio esquerdo aorta
AGEs	Produtos finais da glicação avançada
Ao	Artéria Aorta
CAN	Neuropatia autonômica cardíaca
DIVD	Diâmetro interno do ventrículo direito
DIVE _d	Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole
DIVE _s	Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole
E'	Velocidade miocárdica máxima no início da diástole ventricular
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecodopplercardiograma
ESIVE _d	Espessura do septo interventricular em diástole
ESIVE _s	Espessura do septo interventricular em sístole
FEC _%	Fração de encurtamento
FEJ _%	Fração de ejeção
IC	Insuficiência Cardíaca
PLVE _d	Parede livre do ventrículo esquerdo em diástole
PLVE _s	Parede livre do ventrículo esquerdo em sístole
PPAR- α	Receptor- α de proliferação de peroxissoma
ROS	Espécies reativas de oxigênio
RyR	Receptor rionidina
S	Velocidade miocárdica máxima na sístole ventricular
Tei	Índice de performance do miocárdio
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
V _{max} A	Velocidade máxima da onda A do fluxo mitral
V _{max} E	Velocidade máxima da onda E do fluxo mitral
V _{max} Ao	Velocidade máxima do fluxo aórtico
V _{max} Pulm	Velocidade máxima do fluxo pulmonar

LISTA DE TABELAS

Página

- Tabela 1.** Valores médios, desvios-padrão e resultados da análise de variância das variáveis ecocardiográficas DIVEd, ESIVd, PLVEs, e medianas, percentis(25/75) das variáveis ecocardiográficas DIVEs, ESIVs e PLVEd dos cães acometidos por diabetes mellitus sem tratamento (G_{DST}), com tratamento (G_{DCT}), com endocardiose (G_{DCE}) e do grupo controle (G_C), Unesp, Jaboticabal, SP (2013)..... 20
- Tabela 2.** Medianas, percentis (25/75) e resultados da análise de variância dos parâmetros calculados a partir de variáveis ecocardiográficas obtidas em modo-B e modo-M em cães acometidos com diabetes mellitus sem tratamento (G_{DST}), com tratamento (G_{DCT}), com endocardiose (G_{DCE}) e do grupo controle (G_C), Unesp, Jaboticabal, SP (2013)..... 21
- Tabela 3.** Valores médios, desvios-padrão e resultados da análise de variância da variável ecocardiográfica doppler, $V_{MaxPulm}$ e, medianas, percentis(25/75) e resultados da análise de variância das variáveis ecocardiográficas doppler, V_{MaxAo} , V_{MaxE} , V_{MaxA} , TRIV e Tei dos cães acometidos com diabetes mellitus sem tratamento (G_{DST}), com tratamento (G_{DCT}), com endocardiose (G_{DCE}) e do grupo controle (G_C), Unesp, Jaboticabal, SP (2013)..... 22
- Tabela 4.** Valores médios, desvios-padrão e resultados da análise de variância das variáveis obtidas por doppler tecidual nos cães acometidos com diabetes mellitus sem tratamento (G_{DST}), com tratamento (G_{DCT}), com endocardiose (G_{DCE}) e do grupo controle (G_C), Unesp, Jaboticabal, SP (2013)..... 24
- Tabela 5.** Valores médios, desvios-padrão e resultados da análise de variância das variáveis, $V_{MAXE'/A'_{lat}}$, $V_{MAXE'/A'_{dir}}$, $V_{MAXE/E'_{lat}}$, $V_{MAXE/E'_{dir}}$, $V_{MAXA/A'_{lat}}$, $V_{MAXA/A'_{sep}}$, $V_{MAXA/A'_{dir}}$ e, medianas,

percentis (27/75) e resultados da análise de variância das variáveis $V_{MAXE/A}$, $V_{MAXE'/A'_{sep}}$, $V_{MAXE/E'_{sep}}$, obtidas por doppler tecidual nos cães acometidos com diabetes mellitus sem tratamento (G_{DST}), com tratamento (G_{DCT}), com endocardiose (G_{DCE}) e do grupo controle (G_C), Unesp, Jaboticabal, SP (2013)..... 27

Tabela 6. Valores médios, desvios-padrão e resultados da análise de variância das variáveis obtidas pela eletrocardiografia computadorizada nos cães acometidos com diabetes mellitus sem tratamento (G_{DST}), com tratamento (G_{DCT}), com endocardiose (G_{DCE}) e do grupo controle (G_C), Unesp, Jaboticabal, SP (2013)..... 29

Tabela 7. Valores médios, desvios padrões e resultados da análise de variância da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), medianas, percentis (27/75) e resultados da análise de variância da variável pressão arterial média (PAM) mensurados a partir do método oscilométrico em cães acometidos por diabetes mellitus sem tratamento (G_{DST}), com tratamento (G_{DCT}), com endocardiose (G_{DCE}) e do grupo controle (G_C), Unesp, Jaboticabal, SP (2013)..... 31

Tabela 8. Medianas, percentis (25/75) e resultados da análise de variância da pressão arterial sistêmica (PAS) mensurado pelo método doppler vascular em cães acometidos com diabetes mellitus sem tratamento (G_{DST}), com tratamento (G_{DCT}), com endocardiose (G_{DCE}) e do grupo controle (G_C), Unesp, Jaboticabal, SP (2013)..... 32

Tabela 9. Medianas, percentis (25/75) e resultados da análise de variância das concentrações séricas das enzimas bioquímicas (Creatinina; ALT; Colesterol; LDH; Triglicérides), glicemia e UPC em cães acometidos com diabetes mellitus sem tratamento (G_{DST}), com tratamento (G_{DCT}), com endocardiose (G_{DCE}) e do grupo controle (G_C), Unesp, Jaboticabal, SP..... 33

LISTA DE FIGURAS

	Página
<p>Figura 1. O índice Tei (TCIV + TRIV)/TE, é calculado como $(a-b)/b$, sendo o intervalo de tempo entre o início e o fim do fluxo mitral e o intervalo b, representa o tempo de ejeção da via de saída do ventrículo esquerdo. TCIV, Tempo de contração isovolumétrica; TRIV, Tempo de relaxamento isovolumétrico; TE, Tempo de ejeção.....</p>	18
<p>Figura 2. Representação gráfica das medianas e médias dos parâmetros ecocardiográficos $DIVE_s$ e $DIVE_d$ obtidos em cães acometidos por diabetes mellitus, Unesp, Jaboticabal, SP (2013).....</p>	21
<p>Figura 3. Representação gráfica das médias do parâmetro ecodopplercardiográfico ($V_{MAXPulm}$), obtidas em cães com diabetes mellitus e do grupo controle, Unesp, Jaboticabal, SP (2013).....</p>	23
<p>Figura 4. Imagem apical quatro câmaras obtida pela janela parasternal esquerda com consequente posicionamento do cursor na borda lateral do anel tricúspide (A), e na borda septal do anel mitral (B), permitindo a mensuração, por Doppler tecidual, das velocidades miocárdicas longitudinais máximas na sístole ventricular (S), no início da diástole ventricular (E') e na sístole atrial (A') em cães diabéticos com função cardíaca normal (Setas).....</p>	25
<p>Figura 5. Imagem apical quatro câmaras obtida pela janela parasternal esquerda com consequente posicionamento do cursor nas bordas lateral (A) e septal (B) do anel mitral e na borda lateral do anel tricúspide (C) demonstrando por doppler tecidual uma inversão nas ondas E' e A' em cães diabéticos (Setas).....</p>	25

- Figura 6.** Representação gráfica das médias dos parâmetros A' sep, A' lat, A' dir e S dir obtidos por doppler tecidual em cães acometidos por diabetes mellitus, Unesp, Jaboticabal, SP..... 26
- Figura 7.** Representação gráfica das medianas do parâmetro $V_{Max} E'/A' sep$ calculadas a partir de variáveis doppler em cães acometidos com diabetes mellitus e no grupo controle, Unesp, Jaboticabal, SP (2013)..... 28
- Figura 8.** Representação gráfica da prevalência do ritmo cardíaco após o exame de eletrocardiografia computadorizada (ECG) nos cães acometidos com diabetes mellitus sem tratamento (G_{DST}), com tratamento (G_{DCT}), com endocardiose (G_{DCE}) e no grupo controle (G_C), Unesp, Jaboticabal, SP (2013)..... 30
- Figura 9.** Representação gráfica das medianas do parâmetro pressão arterial sistólica mensurado por doppler vascular nos cães acometidos com diabetes mellitus sem tratamento (G_{DST}), com tratamento (G_{DCT}), com endocardiose (G_{DCE}) e no grupo controle (G_C), Unesp, Jaboticabal, SP (2013)..... 32
- Figura 10.** Representação gráfica das medianas das concentrações séricas de colesterol, triglicérides e glicose nos cães acometidos com diabetes mellitus sem tratamento (G_{DST}), com tratamento (G_{DCT}), com endocardiose (G_{DCE}) e no grupo controle (G_C), Unesp, Jaboticabal, SP (2013)..... 34

FUNÇÃO CARDÍACA EM CÃES COM DIABETES MELLITUS

RESUMO - A cardiomiopatia diabética é uma doença do músculo cardíaco causado pela diabetes mellitus e não relacionada às enfermidades vascular, valvular ou à hipertensão arterial sistêmica. Observações experimentais e clínicas têm demonstrado a presença de hipertrofia, necrose, apoptose e aumento do tecido intersticial miocárdico. Acredita-se que a cardiomiopatia diabética seja decorrente de anormalidades metabólicas como hiperlipidemia, hiperinsulinemia e hiperglicemia, e de alterações do metabolismo cardíaco, ao promover modificações morfológicas que comprometem a função cardíaca. Portanto, acreditando nas semelhanças das fisiopatogênias da diabetes mellitus de cães e seres humanos, esse estudo foi concebido para avaliar a presença das alterações cardíacas em cães diabéticos por meio de análises clínicas, laboratoriais e do uso de técnicas ecodopplercardiográficas e de mensuração da pressão arterial sistêmica. Os cães foram selecionados em quatro grupos, com o G_c composto por dez animais saudáveis, G_{DST} formado por quatro cães diabéticos sem tratamento, G_{DCT} composto por dez cães diabéticos com tratamento e G_{DCE} formado por dez cães diabéticos com tratamento que apresentava doença valvular concomitante. O estudo ecocardiográfico evidenciou alterações morfológicas nos corações dos animais com diabetes mellitus, quando comparados ao grupo controle. Valendo-se do recurso *doppler* tecidual, foram constatadas diferenças significativas nas variáveis A' sep; A' lat; A' dir e S dir, quando comparados os grupos de diabéticos com o grupo controle. A análise da eletrocardiografia não demonstrou distúrbio no ritmo cardíaco. Por sua vez, os resultados da pressão arterial sistêmica mensurados pelo doppler vascular, demonstraram diferenças estatísticas entre os grupos de diabéticos tratados quando comparados ao grupo controle. Os resultados encontrados permitiram evidenciar em cães diabéticos a presença de alterações morfológicas cardíacas e hemodinâmicas, resultando em disfunção diastólica apesar da função sistólica preservada.

Palavras chave: animal, cardiomiopatia diabética, disfunção cardíaca, lesão miocárdica.

CARDIAC FUNCTION IN DOGS WITH DIABETES MELLITUS

ABSTRACT - Diabetic cardiomyopathy is a cardiac muscle disease caused by diabetes mellitus unrelated to vascular or valvular pathologies, or to systemic arterial hypertension. Experimental and clinical studies have shown the presence of hypertrophy, necrosis, apoptosis and myocardial interstitial tissue increase. It is believed that the diabetic cardiomyopathy is caused by metabolic abnormalities such as hyperlipidemia, hyperinsulinemia, and hyperglycemia, metabolic cardiac disorders to promote morphological changes that compromise cardiac function. Therefore, believing in similarities between the physiopathology of diabetes mellitus in dogs and humans, this study was designed to assess the presence of cardiac abnormalities by analysis of physical examinations and laboratory techniques and the use of Doppler echocardiography and measurement of blood pressure. The dogs were divided into 4 groups, with G_C composed of 10 healthy animals, G_{DST} formed by four untreated diabetic dogs, G_{DCT} composed of 10 treated diabetic dogs and G_{DCE} formed by 10 diabetic dogs under treatment that showed concomitant valvular disease. The echocardiographic study showed morphological changes in the heart of diabetic animals when compared to control group. Regarding the resource tissue Doppler, differences in the variables A 'septum, A' lateral, A ' right and S right were significant when diabetic groups were compared to control group. The analysis of electrocardiogram revealed no cardiac rhythm disturbance. Yet, the results of systemic arterial pressure measured by vascular doppler showed statistical difference between diabetic groups treated and control group. Results demonstrated cardiac morphological and hemodynamic changes in diabetic dogs, resulting in diastolic dysfunction despite preserved systolic function.

Keywords: animal, diabetic cardiomyopathy, cardiac dysfunction, myocardial lesion

1. INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus é uma endocrinopatia muito comum em cães cuja incidência é da ordem de 1:100 (PANCIERA et al.,1990). A maioria dos casos de diabetes espontâneo ocorre em cães adultos que comumente situam-se na faixa etária entre 4 e 14 anos, com um pico de prevalência entre 7 e 10 anos, sendo fêmeas afetadas cerca de duas vezes mais que os machos (GUPTILL & GLICKMAN & GLICKMAN., 1999; HESS & KASS & WARD., 2000a). Há uma maior incidência de diabetes mellitus em certas raças pequenas de cães, tais como Poodle miniatura, Dachshund e Terrier, mas quase todas as raças de cães podem ser afetadas (CARLTON & MCGAVIN, 1998).

Em seres humanos, a proporção epidêmica de pessoas com diabetes mellitus é alarmante e estima-se que, até o ano de 2025, 300 milhões serão afetados pela doença (KING; AUBERT; HERMAN, 2003). Entre a vasta gama de problemas secundários associados à diabetes, complicações cardiovasculares significativamente contribuem para o aumento da taxa de morbidade e mortalidade (GARCIA et al., 1974; SICREE et al., 2003). Cerca de 80% das mortes associadas à diabetes mellitus são de origem cardíaca (Consensus Statement/American Diabetes Association, 1993). Portanto, esta enfermidade é agora bem reconhecida como fator de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca (HAYAT et al., 2004).

Foi só no início da década de 1970, que Rubler et. al. (1972) introduziram o termo “cardiomiopatia diabética” depois da realização de estudos *post-mortem* em quatro pacientes diabéticos que tiveram insuficiência cardíaca sem evidências de anormalidades cardíaca, tais como doença arterial coronariana, hipertensão ou outra doença cardíaca estrutural. Essas observações sugeriram a existência de uma doença muscular cardíaca específica, caracterizada por disfunção diastólica, que precede o desenvolvimento da disfunção sistólica, sendo assim, denominada de cardiomiopatia diabética (LIU et al., 2001; BELL., 2003).

Até o momento, pouco se sabe sobre a influência da diabetes mellitus na função cardíaca de cães. Por esse motivo e aliado à alta prevalência de cães de meia idade e idosos diagnosticados com esta enfermidade endócrina, o

presente estudo teve por finalidade investigar a presença de enfermidade cardíaca nesta espécie animal.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Em 1881, Leyden descreveu que a insuficiência cardíaca era “uma complicação notável e frequente da diabetes mellitus”. Nessa mesma época, Mayer (1888) afirmou que “a doença cardíaca na diabetes mellitus era causada por anormalidades metabólicas”. Atualmente, sabe-se que em seres humanos a diabetes mellitus pode desencadear complicações cardiovasculares e que, dentre as mais comuns, destacam-se a cardiomiopatia isquêmica e a disfunção do ventrículo esquerdo. Também pode estar associada à insuficiência cardíaca, principalmente quando há desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica e doença arterial coronariana (GRUNDY et. al., 1999). Entretanto, a existência de uma doença miocárdica secundária, ou seja, a cardiomiopatia diabética ou diabetogênica tem sido proposta pela evidente presença de disfunção miocárdica em pacientes com diabetes, na ausência de doença cardíaca isquêmica, valvular ou hipertensiva. (RUBLER, 1972; SHEHADEH & REGAN, 1995).

Desde a sua primeira descrição em 1972, a cardiomiopatia diabética vem sendo alvo de pesquisas e controvérsias que envolvem discussão sobre as estratégias de conduta, pelo fato de ser considerada uma entidade distinta que se desenvolve secundariamente a insultos metabólicos, resultando em anormalidades estruturais e funcionais do miocárdio e assim, levando à insuficiência cardíaca. (HAYAT et al., 2004; POORMINA et. al., 2006).

Morfologicamente, a doença é caracterizada pelo acúmulo intersticial das frações insolúveis do colágeno, especificamente tipos I e III no epicárdio e na região perivascular, e do tipo IV predominantemente no endocárdio, associados à redução da fração solúvel no miocárdio (REGAN et al., 1992; SHIMIZU et al., 1993; BAUTERS et al., 2003). A alteração na composição estrutural do miocárdio é o principal fator relacionado à diminuição da complacência ventricular provocada pelo aumento da rigidez dos cardiomiócitos (EGBAHLI et al., 1989). Tais achados sugerem um comprometimento maior na degradação do que na síntese do colágeno, provavelmente devido ao aumento da glicação de resíduos da lisina em colágeno (VISHWANATH et al., 1986).

A associação entre insuficiência cardíaca (IC) e diabetes mellitus é bem documentada em seres humanos, porém a prevalência em cães ainda continua obscura. Estima-se que a insuficiência cardíaca desencadeada por cardiomiopatias na população humana gire em torno de 1 a 4%, atingindo 12% em pacientes diabéticos e elevando-se a 22% naqueles que apresentam idade superior a 64 anos (BERTONI et al., 2004; THRAINSDOTTIR et al., 2005). Portanto, a sobrevida destes pacientes é relativamente menor quando comparados com aqueles que não apresentam a enfermidade (FROM; LEIBSON; BURSI, 2006). Devido ao rápido crescimento, tanto da incidência como da prevalência da diabetes mellitus (ROGER et al., 2012), acredita-se que a doença irá afetar 350 milhões de pessoas ao redor do mundo, com o número de óbitos chegando a duplicar no ano de 2030 (WHO, 2013). Assim como, estudos na faculdade de Framingham relataram aumento de 2,4 vezes na incidência de IC em homens diabéticos e de 5,1 vezes nas mulheres com diabetes (KANNEL; HJORTLAND; CASTELLI, 1974).

Algumas hipóteses têm sido propostas para fundamentar a patogênese da doença cardíaca nos diabéticos, dentre as quais se destacam disfunção autonômica, distúrbios metabólicos, anormalidades na homeostase de íons, alterações de proteínas estruturais e fibrose intersticial, resultando em desenvolvimento e progressão da cardiomiopatia diabética (SPECTOR, 1998; TZIAKAS; CHALIKIAS; KASKI, 2005). A base molecular dessa condição foi estabelecida primariamente a partir de modelos experimentais (SHEN; BORNFELDT, 2007), com poucos estudos realizados em humanos (HAYAT et al., 2004).

Os três distúrbios metabólicos característicos do diabetes são: hiperlipidemia, hiperinsulinemia nas fases mais precoces e, após falência das células beta-pancreáticas, hiperglicemia. O aumento sérico de lipídios, insulina e glicose induzem alterações na ativação de fatores de transcrição celular dos miócitos cardíacos, que resultam em modificações na expressão gênica e na utilização miocárdica de substratos, crescimento miocárdico, disfunção endotelial e aumento da rigidez miocárdica (HAYAT et al., 2004).

Em condições fisiológicas, a fonte de energia celular fornecida ao miocárdio varia de maneira dinâmica para cumprir sua alta necessidade energética, sendo o ATP obtido pela oxidação de vários substratos, tais como

glicose, ácidos graxos livres, piruvato e corpos cetônicos. A flexibilidade no uso dos diferentes substratos é uma característica do metabolismo cardíaco para manter adequada geração de ATP em face de estresses fisiológicos e metabólicos, para tanto o coração tem a capacidade de mudar o uso do seu substrato. Sendo assim, essa flexibilidade metabólica é crucial para proteção morfológica e funcional dos cardiomiócitos de lesão quando a demanda de ATP aumenta ou a disponibilidade de substrato diminui (DING; RODRIGUES, 2006). Quando comparado à glicose, os ácidos graxos são os substratos de eleição pelas células cardíacas e correspondem a cerca de 70% do ATP gerado aerobicamente pelo coração, com a oxidação da glicose contribuindo para o restante (HUSS; KELLY, 2005).

Durante a cardiomiopatia diabética, entretanto, a produção de energia é primariamente derivada da β -oxidação de ácidos graxos livres (CAI; KANG, 2001). A redução no uso da glicose no miocárdio diabético sofre influência de vários mecanismos, se destacando o aumento no fornecimento de ácidos graxos, diminuição na sinalização à insulina e, principalmente, pela ativação da via de transcrição, representada pelo receptor- α de proliferação de peroxissoma (PPAR- α) (FINCK et al., 2002; YANG et al., 2007). O PPAR- α , uma vez ativado, promove o aumento da expressão da piruvato desidrogenase quinase 4 (PDK4), que reduz a oxidação da glicose, ao impedir a entrada desta no ciclo do ácido cítrico, além de aumentar a expressão de genes, como o CD36, que regula a captação celular de ácidos graxos (WU; PETERS; HARRIS, 2001) e da lipase lipoproteica (LPL), que é considerada transportadora de ácidos graxos (CHIU et al., 2005). Ademais, há diminuição da expressão de proteínas transportadoras da glicose, como a GLUT-4, que é considerada a principal transportadora desse substrato para o coração (BOUDINA; ABEL, 2010).

Como consequência da redução de captação de glicose pelo miocárdio, a taxa de oxidação de ácidos graxos livres aumenta na tentativa de manter os níveis constantes de ATP celular, levando a alterações metabólicas nos cardiomiócitos, que incluem aumento no consumo de oxigênio, formação de intermediários lipídicos tóxicos, perda e toxicidade dos miócitos (NAKAYAMA et al., 2001; FANG; PRINS; MARWICK, 2004).

O acúmulo de intermediários tóxicos no interior do miócito resultante da oxidação de ácidos graxos livres resulta, invariavelmente, na lipotoxicidade. Os mecanismos responsáveis pela toxicidade cardíaca ainda não estão completamente definidos, mas acredita-se que o acúmulo de ceramida, diacilglicerol e disfunção mitocondrial, associada à maior oxidação de ácidos graxos, levam ao aumento das espécies reativas de oxigênio (ROS), que podem ocasionar dano celular e consequente apoptose (SCHAFFER, 2003; PARK et al., 2007). Sendo assim, a geração aumentada de ROS, aliada à deficiência de antioxidante, é considerada como um dos principais fatores relacionados ao remodelamento subcelular, manuseio do cálcio e subsequente cardiomiopatia diabética (DHALLA et al., 1998).

Além da lipotoxicidade causada pela hiperlipidemia, a hiperglicemia também causa toxicidade celular, conhecida como glicotoxicidade, por meio da formação de produtos finais da glicação avançada (AGEs), que ao sinalizarem uma resposta biológica ao seu receptor (RAGE), desencadeiam produção de citocinas inflamatórias e geração de ROS (BARLOVIC et al., 2011; RAMASAMY; YAN; SCHMIDT, 2011). Associado à produção de ROS de forma independente da RAGE, que se dá através do aumento do fluxo da glicose pela via poliol, via hexosamina e fosforilação oxidativa da mitocôndria, sendo juntos, considerados mediadores da lesão celular (WOLD; CEYLAN-ISIK; REN, 2005).

A hiperglicemia também promove o aumento da síntese de prostanóides vasoconstritores, como a endotelina, e a ativação da proteína quinase C (PKC), ocasionando, no coração diabético, uma disfunção endotelial causada pela diminuição da disponibilidade de óxido nítrico, enquanto aumenta a produção de ROS. Portanto, a vasoconstrição leva a uma diminuição no rendimento cardíaco ao promover hipertrofia e fibrose dos cardiomiócitos, comprometendo, assim, a função ventricular. (BUCALA; TRACEY; CERAMI, 1991; HATTORI, 1991).

O aumento intracelular dos ácidos graxos livres pode também alterar diretamente a contratilidade miocárdica, por meio de encurtamento do potencial de ação e alteração no trânsito intracelular de cálcio. No miócito, a entrada de cálcio é induzida pela ativação de canais Ca^{2+} voltagem-dependente tipo-L, desencadeando a despolarização da membrana ao promover a liberação de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático (SR) via receptor rionidina (RyR),

aumentando sua quantidade no citosol e facilitando sua ligação com miofilamentos, assim iniciando a contração cardíaca. Para o relaxamento cardíaco ocorrer, íons Ca^{2+} retornam para o SR na sua maior parte via bombeador SR Ca^{2+} (SERCA), enquanto que o restante do Ca^{2+} é removido da célula por troca Na^+ - Ca^{2+} e pela Ca^{2+} ATPase sarcolemal (BERS, 2002; ENDOH, 2006). No cardiomiócito do diabético os receptores RyR e SERCA estão desregulados pela redução da atividade das ATPases e dos permutadores (Na^+ - Ca^{2+} ; Ca^{2+} ATPase sarcolemal), bem como a diminuição da capacidade do SR em captar Ca^{2+} (BIDASEE et al., 2003; BIDASEE et al., 2004; CESARIO et al, 2006; ZHAO et al., 2006)

A hipertensão sistêmica em cães diabéticos está associada com a duração da doença e o aumento da relação proteína e creatinina urinária. A hipertensão arterial diastólica correlaciona-se com a duração da doença. Em seres humanos, a severidade da hipertensão arterial sistêmica está correlacionada com a diminuição do controle glicêmico, entretanto, esta associação não tem sido relatada em cães. Porém, quando usados como modelo experimental a partir de indução de diabetes por aloxano, foi observada diminuição da fração de encurtamento e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo devido ao aumento da rigidez aórtica e aumento do colágeno tipos I e III. Portanto, o balanço do fluxo sanguíneo coronariano e o metabolismo do miocárdio apresentam-se comprometidos devido à indução de diabetes por aloxano em cães. (SMITH; SCHROPE; SAMMARCO, 2008).

Outra complicação comum na cardiomiopatia diabética é a neuropatia autônoma, que apresenta uma prevalência de 7% a 90% em pacientes humanos com esta enfermidade (VINIK et al., 2003). As primeiras alterações dessa neuropatia autonômica cardíaca (CAN) se referem ao aumento da frequência cardíaca e uma redução na variabilidade da frequência cardíaca (MASER; LENHARD, 2005). Dessa forma, a progressão da doença se dá pelo aumento da produção de catecolaminas e receptores beta-adrenérgico no coração, aliados ao aumento do cálcio, que promovem apoptose dos miócitos via endonucleases, sendo o resultado final a insuficiência cardíaca (STEWART, 1994). Manifestações da disfunção autônoma em seres humanos diabéticos incluem taquicardia sinusal e arritmias. Estudos eletrocardiográficos em cães diabéticos, cuja indução foi feita com aloxano, não demonstraram evidências

de comprometimento da função autônoma parassimpática (SMITH; SCHROPE; SAMMARCO, 2008).

O comprometimento da função diastólica do ventrículo esquerdo foi observado em pacientes humanos livres de complicações diabetogênicas, hipertensão arterial e doença arterial coronariana sintomática. De fato, anormalidades no desempenho diastólico não são específicos e são frequentemente observados em muitas doenças (hipertensão arterial, doença arterial coronariana, cardiomiopatia hipertrófica), enquanto a função sistólica permanece intacta. Assim, a presença de anormalidades diastólicas presentes em pacientes humanos diabéticos, sem complicações diabéticas ou doença cardiovascular, tem sido sugerida como o primeiro efeito funcional específico da cardiomiopatia diabética. Várias anormalidades na função diastólica são observadas, como por exemplo, prolongado período de relaxamento isovolumétrico, retardo na abertura da válvula mitral e diminuição do enchimento rápido diastólico, aumento da contribuição atrial ao enchimento do ventrículo esquerdo e uma redução da relação E/A. (RUDDY et al., 1988; RAEV et al., 1994).

Em razão da sua vaga definição e a carência de um verdadeiro critério diagnóstico pela falta de alterações histológicas patognomônicas ou imagens características, o diagnóstico da cardiomiopatia diabética é baseado principalmente na evidência de hipertrofia cardíaca concêntrica determinada pelo uso da ecocardiografia convencional (FONSECA et al., 2004; CHUNG et al., 2006), e pela presença de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (LV) evidenciada pelas imagens do Doppler tecidual (TDI) ou Doppler transmitral (POIRIER et al., 2001 ; ZABALGOITIA et al., 2001). A disfunção diastólica é considerada o primeiro sinal de anormalidade na função do miocárdio, sendo detectada acima de 75% em pacientes diabéticos assintomáticos (BOYER et al., 2004), que com a progressão da doença compromete a função sistólica ventricular esquerda, e promove à perda da função contrátil (ASHRAFIAN; FRENNEAUX; OPIE, 2007).

A avaliação cardíaca por ressonância magnética é uma ferramenta diagnóstica importante em seres humanos, por identificar infiltrado gorduroso ou fibrose no miocárdio, além de demonstrar alteração na sua geometria e aumento da massa ventricular (RADEMAKERS, 2003). Sendo assim, esta

modalidade de imagem representa uma evolução diagnóstica da cardiomiopatia diabética, principalmente por observar disfunção cardíaca nos pacientes diabéticos em estágio inicial da enfermidade (CHUNG et al., 2006).

Visto que a ressonância magnética é o melhor exame para detectar a doença e é de difícil acesso na medicina veterinária, o diagnóstico em cães fica prejudicado. Não existe, no momento, nenhum relato na literatura veterinária com relação ao diagnóstico dessa cardiomiopatia nesta espécie. Em seres humanos, o diagnóstico dessa enfermidade se baseia na análise conjunta de fatores relacionados aos sinais clínicos de IC, testes ecocardiográficos convencionais e Doppler tecidual, além da pesquisa de biomarcadores cardíacos e ressonância magnética (LAINCHBURY; REDFIELD, 1999; STRUTHERS; MORRIS, 2002).

De forma similar aos seres humanos, cães e gatos também podem desenvolver diabetes mellitus, resultante da incapacidade das ilhotas pancreáticas secretarem insulina e/ou de ação deficiente da insulina nos tecidos. A enfermidade pode ser desencadeada por um ou mais fatores predisponentes, incluindo tendência hereditária, pancreatite, obesidade, hiperfunção da hipófise anterior ou do córtex adrenal ou qualquer fator que cause degeneração das ilhotas de Langerhans (SWENSON; REECE, 1996; VOLTARELLI, 2009). Em cães, a forma mais comum da doença é semelhante ao diabetes mellitus tipo I de seres humanos, que decorre da destruição imunomediada das células β -pancreáticas (LENDRUM et al., 1976; BAEKKESKOV et al., 1982; PALMER et al., 1983). Quando estas células são estimuladas pela glicose ou glucagon, não há aumento da insulina sérica, sugerindo assim, que as células β não estão mais presentes ou se tornaram completamente indiferentes. Portanto, caninos com diabetes são propensos ao desenvolvimento de cetoacidose diabética e necessitam de administração exógena de insulina para sua sobrevivência (MEATTEUWS et al, 1984).

Mediante as considerações acima descritas, aliadas a não comprovação da cardiomiopatia diabética na espécie canina, o estudo em tela teve como hipótese científica saber qual a extensão do comprometimento cardíaco em cães com diabetes mellitus. Ademais, acreditando-se na semelhança das fisiopatogênias da diabetes mellitus em cães e em seres humanos, o presente estudo teve por finalidade avaliar a função sistólica e diastólica de cães com

diabetes mellitus e trazer a luz do conhecimento um assunto comum, mas muito pouco conhecido e estudado na medicina veterinária.

3. OBJETIVO GERAL

O estudo em tela teve como objetivo geral caracterizar a cardiomiopatia diabética na espécie canina, observando suas possíveis alterações cardiovasculares.

4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a ocorrência de disfunção diastólica e/ou sistólica pela ecodopplercardiografia convencional e tecidual;
- Avaliar o ritmo cardíaco pela eletrocardiografia;
- Avaliar a pressão arterial sistêmica;
- Realizar avaliações laboratoriais dos cães com diabetes mellitus.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Locais de realização da pesquisa

O experimento foi conduzido no Serviço de Cardiologia e no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel”, UNESP– *Campus* de Jaboticabal-SP.

5.2 Seleção dos pacientes

Os cães do grupo controle foram selecionados pela ausência de histórico da doença, de alterações cardíacas, mediante uma cuidadosa avaliação clínica e, por conseguinte, realização de exames complementares, como eletrocardiograma (ECG), ecodopplercardiograma (ECO) e análises laboratoriais.

Os animais foram incluídos no projeto após a confirmação do estado diabético realizado através da anamnese e em seguida, após observadas características típicas de diabetes, como, poliúria, polifagia, polidipsia e emagrecimento, foram realizadas glicemia, avaliação hematológica, urinálise, perfil bioquímico. Todos estes animais eram pertencentes a proprietários e os procedimentos só foram realizados após os consentimentos dos mesmos.

Foram excluídos do estudo aqueles animais com suspeita e/ou diagnóstico de outras endocrinopatias, como cetoacidose diabética, hiperadrenocorticism e hipotireoidismo, visto que essas enfermidades podem alterar o metabolismo dos carboidratos e lipídios.

5.3 Distribuição dos pacientes

Foram estudados 33 cães sem distinção de raça ou sexo, com idade entre cinco e 13 anos. Os pacientes diabéticos incluídos no estudo foram distribuídos em quatro grupos distintos, sendo: G_C - animais saudáveis (n=10) ; G_{DST} - diabético sem administração de insulina (n=4); G_{DCT} - diabético com

administração de insulina (n=9) e, G_{DCE} - diabético com administração de insulina apresentando endocardiose, como doença concomitante (n=10).

5.4 EXAMES

Após a triagem dentro da rotina hospitalar, os cães diabéticos foram submetidos aos exames: eletrocardiográfico, ecodopplercardiográfico, hemograma, bioquímico séricos e urinálise.

5.4.1 Avaliação Clínica

A suspeita de diabetes mellitus foi estabelecida a partir dos dados extraídos do exame clínico, onde foi observada a presença de sinais clínicos de poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso. (TILLEY; SMITH JR., 2003).

5.4.2 Avaliação Laboratorial

Em todos os cães deste estudo foi realizado hemograma por fazer parte da rotina clínica do Hospital Veterinário “Júlio de Mesquita Filho” FCAV/UNESP – Jaboticabal.

Urinálise – O exame físico da urina foi realizado por meio da observação macroscópica, estabelecendo-se resultados para aspecto e cor. A densidade urinária foi mensurada por refratometria¹, aplicando-se uma gota da amostra sobre prisma de leitura. A análise química da urina foi obtida por meio de fita reagente comercial², de acordo com as recomendações do fabricante, cujos parâmetros avaliados incluíram pH, proteína, glicose, urobilinogênio, nitrito, corpos cetônicos, leucócitos, sangue oculto e bilirrubina. Para a sedimentoscopia, as amostras foram centrifugadas a 1800G durante cinco minutos, sendo o sobrenadante reservado para análise da U-P/C e o sedimento para confecção da lâmina. O sedimento urinário foi analisado a fresco

1 Refratômetro de Mesa – UGI (1,000 – 1,050) - Atago - Tóquio – Japão

2 Combur10Test@UX – Boehringer Mannheim S.A. - Buenos Aires- Argentina

empregando-se objetivas secas com aumentos de 10 e 40x em microscópio de luz, para realização das contagens de cada tipo de elemento figurado por campo.

Análises bioquímicas – Amostras de soro foram processadas para determinar as concentrações de creatinina (método Jaffé modificado), alanina aminotransferase (método Reitman e Frankel), colesterol (método Enzimático de Trinder), triglicérides (método Enzimático de Trinder), frutossamina (método de Redução do NBT), LDH-I (método Piruvato-Lactato), creatinafosfoquinase fração MB (CK-MB) (método Imunoibição-IFCC), as leituras foram realizadas em espectrofotômetro³ semi-automático, utilizando o sistema Labtest⁴ para diagnóstico.

Para a avaliação da U-P/C utilizou-se à formula:

$$U-P/C = \frac{UPt \text{ (mg/dL)}}{Ucr \text{ (mg/dL)}}$$

Onde:

U-P/C = razão proteína/creatinina urinária

UPt= concentração urinária de proteína

Ucr = concentração urinária de creatinina

³ LABQUEST-LABTEST – Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa, Brasil

⁴ LABTEST - Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa, Brasil

5.4.3 Avaliação Glicêmica

A glicemia dos cães diabéticos foi determinada em glicosímetro portátil e as respectivas tiras reagentes empregadas neste estudo foram o Accu-Chek® Go, do laboratório Roche Diagnóstica do Brasil Ltda, o qual cumpre todos os requisitos da norma ISO 15197 relativamente ao rigor.

Quando não tratados, os cães estudados só foram confirmados como diabéticos, após constatação dos seus estados glicêmicos superior a 200mg/dL, para assim, serem considerados um quadro de glicemia aguda descompensada.

A diabetes mellitus foi documentada tanto pela hiperglicemia quanto pela glicosúria. A hiperglicemia diferenciou a diabetes mellitus da glicosúria renal primária, enquanto que a glicosúria diferenciou a diabetes mellitus de outras causas de hiperglicemia (ETTINGER; FELDMAN, 1997).

5.4.4 Avaliação da pressão arterial sistêmica

As pressões arteriais sistólica (mmHg), média (mmHg) e diastólica (mmHg) foram determinadas por meio de método não-invasivo, utilizando-se de aparelho de Oscilometria⁵ e também, por meio do aparelho Doppler vascular⁶ foram aferidas as pressões arteriais sistólicas. Os cães foram posicionados em decúbito lateral direito e o manguito colocado ao redor do membro torácico esquerdo, acima da articulação do carpo, sendo seu tamanho adequado ao porte do animal (aproximadamente 40-50% da circunferência do membro torácico). A região da artéria digital palmar foi previamente submetida a tricotomia para facilitar o posicionamento do sensor doppler. Depois de posicionar corretamente o animal, a pressão arterial foi mensurada cinco vezes através de cada um dos métodos, determinando-se posteriormente a média (MUCHA; CAMACHO, 2003).

⁵ Dixtal DX 2710 Pressão não invasiva.

⁶ Ultrasonic Doppler Flow Detetor Model 812

5.4.5 Avaliação Eletrocardiográfica

Foi utilizado um eletrocardiógrafo computadorizado⁷, analisando as derivações DI, DII, DIII, aVL, aVF, aVR, rV2, V2, V4 e V10 na velocidade de 50 mm/segundo e amplitude de 1mV igual a 1cm. Cada cão foi posicionado em decúbito lateral direito, sendo os eletrodos⁸ posicionados adequadamente em seus membros torácicos e pélvicos, permitindo, assim, a obtenção de traçados eletrocardiográficos que foram gravados em arquivos eletrônicos para posterior interpretação, valendo-se de um software (TEB) que permite a leitura de ondas diretamente na tela. Foram mensuradas frequência cardíaca (bpm), amplitude (mV) e duração de onda P (ms), duração do intervalo PR (ms), amplitude de onda R (mV), duração do complexo QRS (ms), amplitude de onda T (mV) e duração do intervalo QT (ms). Também foram avaliadas as alterações do ritmo cardíaco e do segmento ST (TILLEY, 1992; WOLF et al., 2000).

5.4.6 Avaliação Ecodopplercardiográfica

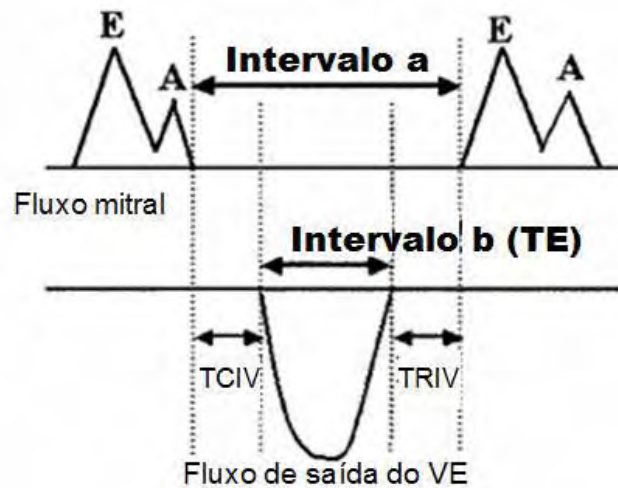
O exame de ecoDopplercardiografia foi realizado por dois observadores diferentes, e todos os exames foram realizados em duplicata, empregando-se um ecodopplercardiógrafo (MyLab30VetGold – Esaote) equipado com transdutor multifrequencial 5,0 – 7,5 MHz, sendo os dados armazenados na memória do aparelho para realização das medidas e cálculos ao término do exame. Com o animal posicionado em decúbito lateral direito, localizou-se a janela paraesternal direita. A partir da visualização bidimensional do ventrículo esquerdo em eixo transversal, foram obtidas imagens em modo-M em plano cordal e mitral para mensuração do diâmetro interno do ventrículo esquerdo na sístole (DIVE_s) e diástole (DIVE_d), espessura do septo interventricular na sístole (SIV_s) e diástole (SIV_d), espessura da parede livre do ventrículo esquerdo na sístole (PLVE_s) e diástole (PLVE_d). Ainda na mesma janela ecocardiográfica em eixo transversal, o transdutor foi inclinado dorsalmente até que fosse visibilizada a artéria pulmonar e, em tal imagem, o cursor Doppler foi

7 Módulo de Aquisição de ECG para Computador (ECG-PC versão 2.07)® - Tecnologia Eletrônica Brasileira (TEB)

8 Becton Dickinson B-D

posicionado distalmente à válvula pulmonar, permitindo a mensuração do pico de velocidade do fluxo pulmonar ($V_{\max}\text{Pulm}$) pelo Doppler pulsado. Inclinando-se ainda mais dorsalmente o transdutor, foi obtida a imagem do átrio esquerdo e aorta, sendo então determinados os diâmetros do átrio esquerdo (AE) e da artéria aorta (Ao) em modo bidimensional (BOON, 2011).

Com o animal posicionado em decúbito lateral esquerdo foi obtida a imagem apical quatro câmaras pela janela parasternal esquerda, permitindo a mensuração, por Doppler tecidual, das velocidades miocárdicas longitudinais máximas no início da diástole ventricular (E'), na sístole atrial (A') e na sístole ventricular (S). Para todos esses parâmetros foram obtidos valores com o cursor posicionado nas bordas lateral (E'_{lat} , A'_{lat} e S_{lat}) e septal (E'_{sep} , A'_{sep} e S_{sep}) do anel mitral, e na borda lateral (E'_{dir} , A'_{dir} e S_{dir}) do anel tricúspide. Nessa mesma imagem, foram mensurados os picos de velocidade do enchimento ventricular esquerdo rápido (onda $V_{\max}E$) e lento (onda $V_{\max}A$), posicionando-se o cursor do Doppler pulsado na extremidade dos folhetos da valva mitral durante sua abertura. Na imagem apical cinco câmaras obtida pela mesma janela, mensuraram-se o pico de velocidade do fluxo transaórtico ($V_{\max}Ao$). O tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) foi aferido nessa mesma imagem, colocando o cursor no trato de saída do ventrículo esquerdo próximo ao folheto mitral, com conseqüente registro simultâneo entre o fluxo diastólico mitral e o fluxo anterógrado da válvula aórtica, ou seja, o TRIV é representado pelo intervalo de tempo que ocorre entre o fechamento da válvula aórtica e o início da onda E do fluxo diastólico inicial transmitral. Posteriormente, foi calculado o índice de performance do miocárdio (Tei), que é definido pela somatória do tempo de contração isovolumétrica (ICT), pelo tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), dividido pelo tempo de ejeção (ET) (Figura 1) (BOON, 2011).



$$\text{Índice Tei} = \frac{\text{TCIV} + \text{TRIV}}{\text{TE}} = \frac{\text{a} - \text{b}}{\text{b}}$$

Figura 1: O índice Tei $(\text{TCIV} + \text{TRIV})/\text{TE}$, é calculado como $(\text{a}-\text{b})/\text{b}$, sendo o intervalo de tempo entre o início e o fim do fluxo mitral e o intervalo b, representa o tempo de ejeção da via de saída do ventrículo esquerdo. TCIV, Tempo de contração isovolumétrica; TRIV, Tempo de relaxamento isovolumétrico; TE, Tempo de ejeção.

Outros índices ecodopplercardiográficos foram calculados a partir das variáveis obtidas, incluindo fração de ejeção ($\text{FEJ}\%$), fração de encurtamento ($\text{FEC}\%$), relação entre $V_{\max}E$ e $V_{\max}A$ ($V_{\max}E/V_{\max}A$), relação entre E' e A' septal ($E'_{\text{sep}}/A'_{\text{sep}}$), lateral ($E'_{\text{lat}}/A'_{\text{lat}}$) e direito ($E'_{\text{dir}}/A'_{\text{dir}}$), relação entre $V_{\max}E$ e E' lateral ($V_{\max}E/E'_{\text{lat}}$), relação entre $V_{\max}E$ e E' septal ($V_{\max}E/E'_{\text{sep}}$), relação entre $V_{\max}A$ e A' lateral ($V_{\max}A/A'_{\text{lat}}$), $V_{\max}A$ e A' septal ($V_{\max}A/A'_{\text{sep}}$), e $V_{\max}E/\text{TRIV}$.

Para todos os parâmetros, os resultados das mensurações ecocardiográficas foram considerados como a média de três ciclos cardíacos consecutivos. Para os parâmetros doppler, procurou-se melhorar o direcionamento do cursor por meio do sinal de áudio, visando maximizar o espectro do pico de velocidade do fluxo sanguíneo e obter o tom mais puro.

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram submetidos a teste de normalidade dos resíduos (Shapiro-Wilks) e teste de igualdade de variância (Bartlett). Os valores que apresentaram distribuição normal e variâncias iguais foram submetidos à ANOVA e teste de comparação múltipla de Tukey, assim como aqueles que não apresentaram igualdade de variância e foram submetidos à transformação logarítmica. Aqueles que não apresentaram distribuição normal foram excluídos dos grupos e, posteriormente submetidos ao teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de Dunn. Em todas as análises considerou-se o valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo (RAO, 1998).

A análise estatística foi realizada com o programa Graphpad Prism[®] versão 4.00 para Windows, desenvolvido pela Graphpad Software[®], San Diego, Califórnia (2007) e pelo programa R Console[®] versão 2.15.3 para Windows, desenvolvido pelo departamento de estatística da Universidade de Auckland (1997).

7. RESULTADOS

Os resultados obtidos para as diferentes variáveis estudadas encontram-se apresentados nas tabelas 1 a 9. Já, aqueles cujas análises estatísticas se mostraram significativas estão ilustradas nas figuras de 2 a 10.

Considerando os pacientes estudados e a sua distribuição entre os grupos, os pacientes do grupo G_C eram da raça beagle, sendo cinco machos e cinco fêmeas e idade variando entre cinco e 12 anos com peso entre 11 e 15 quilogramas. No G_{DST} , dois cães eram da raça teckel, um labrador e outro chow chow, sendo dois machos e duas fêmeas com idade variando entre oito e nove anos e peso entre 10 e 58 quilogramas. Em relação ao grupo G_{DCT} , dois cães eram mestiços e dois eram miniatura pinscher, enquanto que os outros eram das raças labrador, yorkshire, poodle, husk siberiano, american pitbull, sendo um macho e oito fêmeas com idade variando entre cinco e 11 anos e peso entre 3,2 e 45 quilogramas. Por sua vez, o grupo G_{DCE} apresentava quatro cães da raça poodle, dois cocker spaniel, enquanto os outros eram das raças labrador, teckel, american pitbull e mestiço, sendo estes um macho e nove fêmeas com idade variando entre oito e 13 anos e peso entre 5,7 e 26,5 quilogramas.

Os tempos de duração da diabetes mellitus dos grupos estudados a partir do diagnóstico foram: G_{DST} (0 meses); G_{DCT} ($9,92 \pm 9,34$ meses) e G_{DCE} ($14,0 \pm 14,3$ meses).

Os valores médios e desvios padrões das variáveis ecocardiográficas DIVEd, ESVId e PLVEs e das medianas DIVEs, ESIVs, PLVEd apresentados na tabela 1 estão todas indexadas por área de superfície corporal. Diferenças significativas ($p < 0,03$) foram evidenciadas entre os grupos G_{DST} e G_{DCE} em relação a variável DIVEs; e diferença estatística ($p < 0,02$) entre o grupo G_{DST} quando comparado aos grupos G_C e G_{DCE} , com relação a variável DIVEd (Figura 2).

Tabela 1. Valores médios, desvios padrões e resultados da análise de variância das variáveis ecocardiográficas DIVE_d, ESIV_d, PLVEs, e medianas, percentis(25/75) das variáveis ecocardiográficas DIVE_s, ESIV_s e PLVE_d dos cães acometidos por diabetes mellitus sem tratamento (G_{DST}), com tratamento (G_{DCT}), com endocardiose (G_{DCE}) e do grupo controle (G_C), Unesp, Jaboticabal, SP (2013).

Variável (indexada por ASC)	GRUPOS				P (ANOVA)
	G _C (Controle)	G _{DST}	G _{DCT}	G _{DCE}	
DIVE _s *	34,1(31,4-36,5) ^{ab}	21,3(17,2-26,3) ^a	31,7(24,3-41,3) ^{ab}	35,7(29,9-42,5) ^b	0,03
DIVE _d	53,3±6,48 ^b	35,2±7,80 ^a	50,9±14,8 ^{ab}	52,7± 6,91 ^b	0,02
ESIV _s *	22,4(22,4-22,5) ^a	20,7(14,1-25,2) ^a	24,6(16,9-28,7) ^a	21,7(15,9-29,1) ^a	0,88
ESIV _d	16,7±3,80 ^a	11,4±3,93 ^a	17,3±7,44 ^a	16,1±3,38 ^a	0,27
PLVEs	22,4±4,09 ^a	17,6±6,81 ^a	24,7±10,6 ^a	22,7±6,99 ^a	0,5
PLVE _d *	14,9(14,8-15,3) ^a	12,5(7,40-16,8) ^a	14,4(10,0-23,3) ^a	14,4(10,5-17,5) ^a	0,90

p: nível de significância pela análise de variância. significância estatística ($p < 0,05$).

Letras diferentes em uma mesma linha indicam diferença significativa entre as médias (teste de Tukey, nível de significância de 5%).

* p obtido pelo teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis (pelo menos um dos grupos não passou no teste de normalidade).

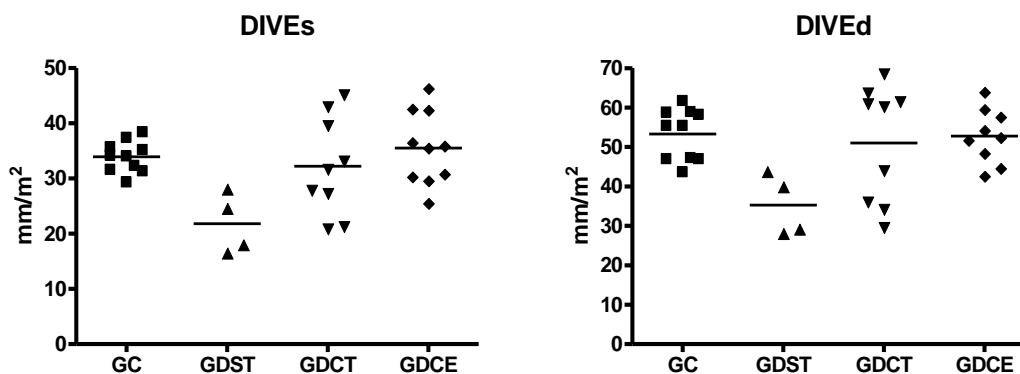


Figura 2: Representação gráfica das medianas e médias dos parâmetros ecocardiográficos DIVE_s e DIVE_d obtidas em cães acometidos por diabetes mellitus, Unesp, Jaboticabal, SP (2013).

No tocante às variáveis calculadas a partir de parâmetros derivados da ecocardiografia em modo-M e em modo-B, não foi evidenciada significância estatística entre os grupos de diabéticos com relação ao grupo controle (Tabela 2).

Tabela 2. Medianas, percentis (25/75) e resultados da análise de variância dos parâmetros calculados a partir de variáveis ecocardiográficas obtidas em modo-B e modo-M em cães acometidos com diabetes mellitus sem tratamento (G_{DST}), com tratamento (G_{DCT}), com endocardiose (G_{DCE}) e do grupo controle (G_C), Unesp, Jaboticabal, SP (2013).

Variável	GRUPOS				P
	G_C (Controle)	G_{DST}	G_{DCT}	G_{DCE}	
AE/Ao*	1,25(1,20-1,55) ^a	1,25(1,20-1,35) ^a	1,40(1,30-1,50) ^a	1,40(1,05-1,60) ^a	0,66
FEC%*	35(32,5-40,0) ^a	37(36,0-40,5) ^a	34,5(31,0-37,5) ^a	32,5(31,0-47,0) ^a	0,48
FEJ%*	66,0(62,5-72,0) ^a	69,5(67,5-73,0) ^a	68,0(65,0-69,5) ^a	61,5(59,5-81,0) ^a	0,41

p: nível de significância pela análise de variância. significância estatística ($p < 0,05$).

Letras diferentes em uma mesma linha indicam diferença significativa entre as médias (teste de Tukey, nível de significância de 5%).

* p obtido pelo teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis (pelo menos um dos grupos não passou no teste de normalidade).

Em relação às variáveis ecodopplercardiográficas quantificadas pelo Doppler pulsado (Tabela 3), foi verificada diferença estatística no parâmetro (V_{max} Pulm) entre o G_C e G_{DST} , quando comparados ao G_{DCT} e G_{DCE} ($p < 0,001$). Observa-se claramente redução importante do valor do parâmetro estudado em cães diabéticos do G_{DCT} e G_{DCE} , quando comparados aos cães G_C e G_{DST} , o que pode retratar sua relação com o tempo de evolução da diabetes mellitus.

Tabela 3. Valores médios, desvios padrão e resultados da análise de variância da variável ecocardiográfica doppler, $V_{MaxPulm}$ e, medianas, percentis(25/75) e resultados da análise de variância das variáveis ecocardiográficas doppler, V_{MaxAo} , V_{MaxE} , V_{MaxA} , TRIV e Tei dos cães acometidos com diabetes mellitus sem tratamento (G_{DST}), com tratamento (G_{DCT}), com endocardiose (G_{DCE}) e do grupo controle (G_C), Unesp, Jaboticabal, SP (2013).

Variável	GRUPOS				P
	G_C (Controle)	G_{DST}	G_{DCT}	G_{DCE}	
$V_{MaxPulm}$	120,2±8,33 ^b	120,4±15,0 ^b	84,0±16,6 ^a	75,8±13,0 ^a	< 0,001
V_{MaxAo}^*	2,09(2,03-2,11) ^a	2,10(2,06-2,14) ^a	2,04(2,04-2,05) ^a	2,05(1,85-2,15) ^a	0,52
V_{MaxE}^*	79,2(73,9-80,9) ^a	87,1(78,1-95,8) ^a	71,1(64,6-85,7) ^a	80,2(65,3-102) ^a	0,35
V_{MaxA}^*	63,6(59,3-65,8) ^a	71,7(64,5-75,2) ^a	63,2(51,6-75,0) ^a	73,9(55,3-115,1) ^a	0,49
TRIV*	70,0(67,0-76,0) ^a	73,0(65,0-89,0) ^a	73,0(71,0-76,0) ^a	72,0(55,5-80,0) ^a	0,74
Tei*	1,02(0,94-1,05) ^a	1,25(1,00-1,57) ^a	1,00(0,82-1,14) ^a	0,97(0,76-1,10) ^a	0,38

p: nível de significância pela análise de variância. significância estatística ($p < 0,05$).

Letras diferentes em uma mesma linha indicam diferença significativa entre as médias (teste de Tukey, nível de significância de 5%).

* p obtido pelo teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis (pelo menos um dos grupos não passou no teste de normalidade).

As médias do parâmetro pico de velocidade do fluxo pulmonar ($V_{MAXPulm}$) dos grupos de cães da presente pesquisa estão apresentadas na figura 3.

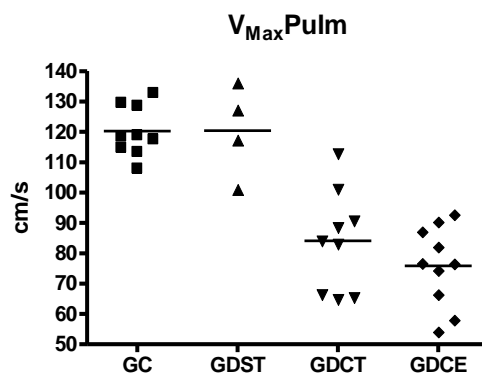


Figura 3: Representação gráfica das médias do parâmetro ecodopplercardiográfico ($V_{MAX}Pulm$), obtidas em cães com diabetes mellitus e do grupo controle, Unesp, Jaboticabal, SP (2013).

Com relação aos parâmetros obtidos pelo doppler tecidual, foram constatadas diferenças significativas entre o grupo G_C quando comparado aos grupos G_{DST} e G_{DCE} na variável A' sep ($p < 0,0007$); entre os grupos G_C e G_{DCT} na variável A' lat ($p < 0,03$); entre os grupos G_C e G_{DST} na variável A' dir ($p < 0,01$), e entre o grupo G_C quando comparado a todos os grupos de cães com diabetes mellitus na variável S dir ($p < 0,0001$) (Tabela 4).

Cães diabéticos com função cardíaca normal e com disfunção diastólica são demonstrados pelas imagens da ecodopplercardiografia tecidual nas figuras 4 e 5, respectivamente.

Os resultados da análise de variância e teste de Tukey evidenciaram diferenças entre os grupos em relação ao A' sep, A' lat, A' dir e S dir, sendo as médias dos grupos dos diabéticos significativamente maiores que daquelas dos animais do grupo controle (Figura 6).

Tabela 4: Valores médios, desvios padrões e resultados da análise de variância das variáveis obtidas por doppler tecidual nos cães acometidos por diabetes mellitus sem tratamento (G_{DST}), com tratamento (G_{DCT}), com endocardiose (G_{DCE}) e do grupo controle (G_C), Unesp, Jaboticabal, SP (2013).

Variável	GRUPOS				P (ANOVA)
	G_C	G_{DST}	G_{DCT}	G_{DCE}	
S lat	13,6±2,23 ^a	15,3±2,25 ^a	14,9±2,81 ^a	13,0±1,80 ^a	0,20
E' lat	12,5±3,57 ^a	12,1±2,54 ^a	12,7±2,85 ^a	11,5±2,20 ^a	0,79
A' lat	11,0±2,78 ^a	14,1±3,76 ^{ab}	15,9±5,32 ^b	12,1±2,13 ^{ab}	0,03
S sep*	9,21±1,40 ^a	12,7±2,41 ^a	11,5±4,24 ^a	11,4±2,65 ^a	0,08
E' sep*	10,2±3,99 ^a	10,7±1,13 ^a	8,88±2,45 ^a	10,0±2,42 ^a	0,51
A' sep*	7,08±1,40 ^a	15,9±3,74 ^b	10,0±4,39 ^{ab}	12,6±3,97 ^b	0,0007
S dir*	13,7±2,93 ^a	24,7±6,32 ^b	19,6±2,55 ^b	17,9±3,52 ^b	0,0001
E' dir*	11,0±2,08 ^a	14,5±4,24 ^a	13,0±2,91 ^a	13,6±2,48 ^a	0,09
A' dir	10,4±3,43 ^a	17,8±6,12 ^b	14,2±3,58 ^{ab}	13,2±1,93 ^{ab}	0,01

p: nível de significância pela análise de variância.
significância estatística ($p < 0,05$).

Letras diferentes em uma mesma linha indicam diferença significativa entre as médias. Letras iguais em uma mesma linha indicam ausência de diferença significativa (teste de Tukey, nível de significância de 5%).

*p obtido por transformação logarítmica.

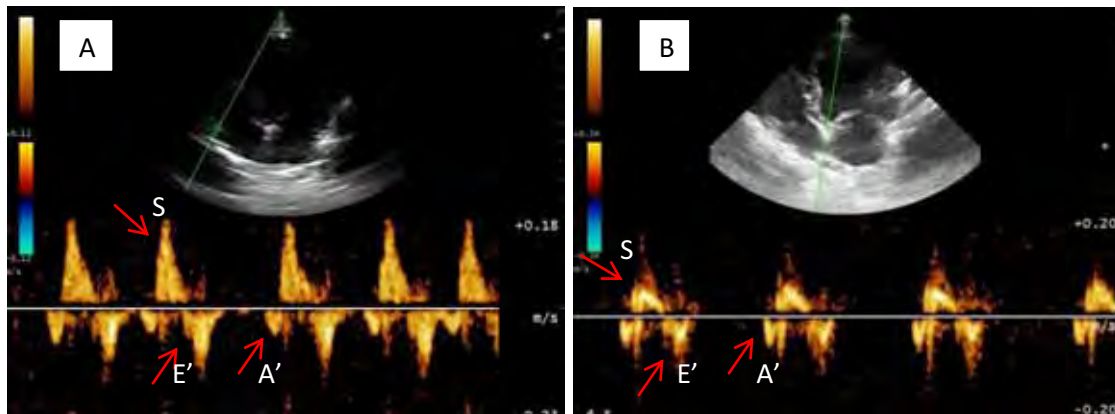


Figura 4: Imagem apical quatro câmaras obtida pela janela parasternal esquerda com consequente posicionamento do cursor na borda lateral do anel tricúspide (A), e na borda septal do anel mitral (B), permitindo a mensuração, por Doppler tecidual, das velocidades miocárdicas longitudinais máximas na sístole ventricular (S), no início da diástole ventricular (E') e na sístole atrial (A') em cães diabéticos com função cardíaca normal (Setas).

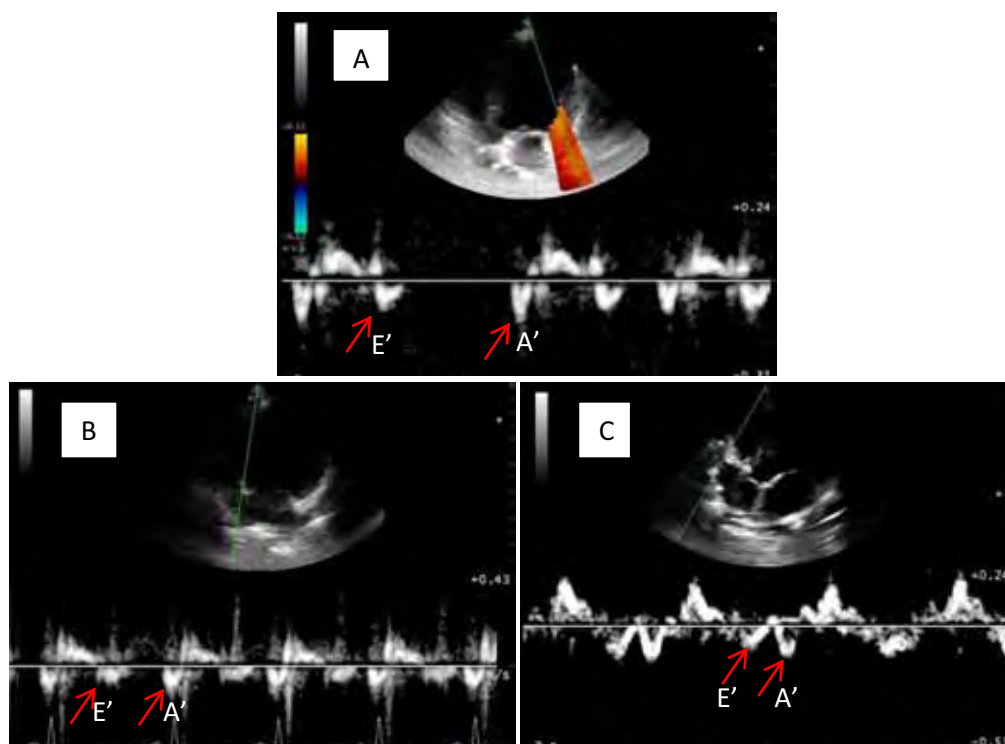


Figura 5: Imagem apical quatro câmaras obtida pela janela parasternal esquerda com consequente posicionamento do cursor nas bordas lateral (A) e septal (B) do anel mitral e na borda lateral do anel tricúspide (C) demonstrando por doppler tecidual uma inversão nas ondas E' e A' em cães diabéticos (Setas).

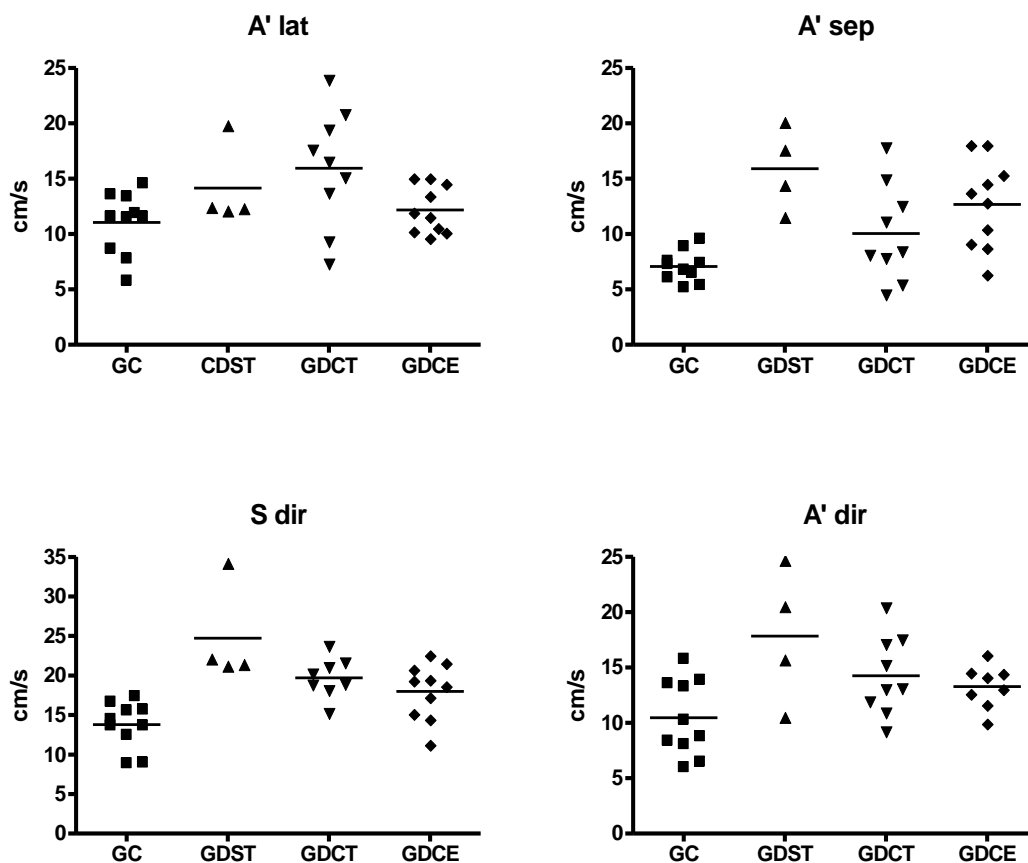


Figura 6: Representação gráfica das médias dos parâmetros A' sep, A' lat, A' dir e S dir obtidos por doppler tecidual em cães acometidos por diabetes mellitus, Unesp, Jaboticabal, SP.

De todos os parâmetros calculados, apenas a $V_{MAX}E'/A'$ sep, mostrou diferença à luz da análise estatística ($p < 0,05$) (Tabela 5).

As medianas do parâmetro $V_{MAX}E'/A'$ sep está representada na figura 5, e demonstra uma diminuição significativa nos grupos G_{DST} e G_{DCE} quando comparados ao grupo G_C .

Tabela 5: Valores médios, desvios padrões e resultados da análise de variância das variáveis, $V_{MAX}E'/A'_{lat}$, $V_{MAX}E'/A'_{dir}$, $V_{MAX}E/E'_{lat}$, $V_{MAX}E/E'_{dir}$, $V_{MAX}A/A'_{lat}$, $V_{MAX}A/A'_{sep}$, $V_{MAX}A/A'_{dir}$ e, medianas, percentis (27/75) e resultados da análise de variância das variáveis $V_{MAX}E/A$, $V_{MAX}E'/A'_{sep}$, $V_{MAX}E/E'_{sep}$, obtidas por doppler tecidual nos cães acometidos com diabetes mellitus sem tratamento (G_{DST}), com tratamento (G_{DCT}), com endocardiose (G_{DCE}) e do grupo controle (G_C), Unesp, Jaboticabal, SP (2013).

GRUPOS					
Variável	G_C (Controle)	G_{DST}	G_{DCT}	G_{DCE}	P
$V_{MAX}E/A^*$	1,20(1,13-1,20) ^a	1,20(1,17-1,30) ^a	1,20(1,13-1,29) ^a	1,10(0,87-1,28) ^a	0,26
$V_{MAX}E'/A'_{lat}$	1,16±0,28 ^a	0,88±0,25 ^a	0,87±0,33 ^a	0,95±0,18 ^a	0,11
$V_{MAX}E'/A'_{sep}^*$	1,24(1,14-1,70) ^b	0,70(0,64-0,74) ^a	0,88(0,78-1,09) ^{ab}	0,83(0,64-1,09) ^a	0,005
$V_{MAX}E'/A'_{dir}$	1,14±0,41 ^a	0,94±0,64 ^a	1,10±0,53 ^a	0,96±0,30 ^a	0,76
$V_{MAX}E/E'_{lat}$	6,65±1,90 ^a	7,36±1,82 ^a	6,04±1,76 ^a	7,60±2,21 ^a	0,35
$V_{MAX}E/E'_{sep}^*$	8,42(6,98-10,2) ^a	8,14(7,72-8,51) ^a	9,16(5,67-10,5) ^a	8,74(7,54-9,51) ^a	0,83
$V_{MAX}A/A'_{lat}$	6,25±2,52 ^a	5,12±1,14 ^a	4,70±2,47 ^a	6,74±2,04 ^a	0,22
$V_{MAX}A/A'_{sep}$	0,95±0,14 ^a	0,64±0,08 ^a	0,82±0,27 ^a	0,81±0,17 ^a	0,08
$V_{MAX}E/TRIV^*$	1,07(1,01-1,23) ^a	1,10(0,97-1,29) ^a	0,94(0,93-1,04) ^a	1,11(0,98-1,34) ^a	0,21

Letras diferentes em uma mesma linha indicam diferença significativa entre as médias. significância estatística ($p < 0,05$).

* p obtido pelo teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis (pelo menos um dos grupos não passou no teste de normalidade).

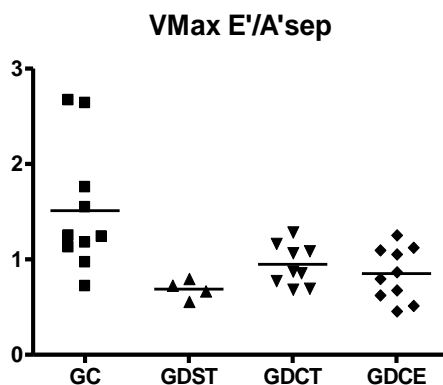


Figura 7: Representação gráfica das medianas do parâmetro $V_{Max} E'/A' sep$ calculadas a partir de variáveis doppler em cães acometidos por diabetes mellitus e no grupo controle, Unesp, Jaboticabal, SP (2013).

Os resultados dos parâmetros da eletrocardiografia computadorizada encontram-se na tabela 6.

Mediante utilização da análise de variância e teste de Tukey não foram identificadas diferenças estatísticas dos parâmetros da eletrocardiografia computadorizada entre os grupos de diabéticos com relação ao grupo controle.

Nenhum animal dos grupos estudados apresentou arritmia patológica. Os ritmos predominantes nos grupos dos cães diabéticos e no controle foram: Arritmia Sinusal Respiratória ($G_C = 80\%$; $G_{DST} = 25\%$; $G_{DCT} = 33,3\%$; $G_{DCE} = 50\%$); Sinusal ($G_C = 20\%$; $G_{DST} = 25\%$; $G_{DCT} = 55,5\%$; $G_{DCE} = 50\%$) e Taquicardia Sinusal ($G_C = 0\%$; $G_{DST} = 50\%$; $G_{DCT} = 11,1\%$; $G_{DCE} = 0\%$) (Figura 8).

Tabela 6: Valores médios e desvios padrões das variáveis onda P (mV), intervalo PR (ms), complexo QRS (mV) e resultados da análise de variância, medianas, percentis(25/75) e resultados da análise de variância das variáveis onda P (ms); complexo QRS (ms); intervalo QT (ms) e onda T (mV) obtidos pela eletrocardiografia computadorizada nos cães acometidos com diabetes mellitus sem tratamento (G_{DST}), com tratamento (G_{DCT}), com endocardiose (G_{DCE}) e do grupo controle (G_C), Unesp, Jaboticabal, SP (2013).

Variável	GRUPOS				P
	G_C (Controle)	G_{DST}	G_{DCT}	G_{DCE}	
Onda P*(ms)	43(40,0-47,5) ^a	45(41,5-50,0) ^a	47(35,0-55,0) ^a	43(41,0-46,0) ^a	0,87
Onda P (mV)	0,24±0,05 ^a	0,26±0,08 ^a	0,2 ±0,05 ^a	0,24±0,08 ^a	0,40
PR (ms)	98,0±6,98 ^a	90,7±14,4 ^a	88,8±11,4 ^a	103±16,1 ^a	0,14
QRS* (ms)	60(57,0-65,0) ^a	53(53,0-56,5) ^a	53(48,5-61,5) ^a	58(57,0-60,0) ^a	0,20
QRS (mV)	1,17±0,73 ^a	1,11±0,62 ^a	1,02±0,47 ^a	1,23±0,32 ^a	0,89
QT* (ms)	203(198-205) ^a	192(172-197) ^a	190(176-203) ^a	193(175-205) ^a	0,17
OndaT* (mV)	0,15(0,05-0,45) ^a	0,24(0,18-0,28) ^a	0,17(0,14-0,21) ^a	0,13(0,12-0,25) ^a	0,44

p: nível de significância pela análise de variância. significância estatística ($p < 0,05$).

Letras diferentes em uma mesma linha indicam diferença significativa entre as médias (teste de Tukey, nível de significância de 5%).

* p obtido pelo teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis (pelo menos um dos grupos não passou no teste de normalidade).

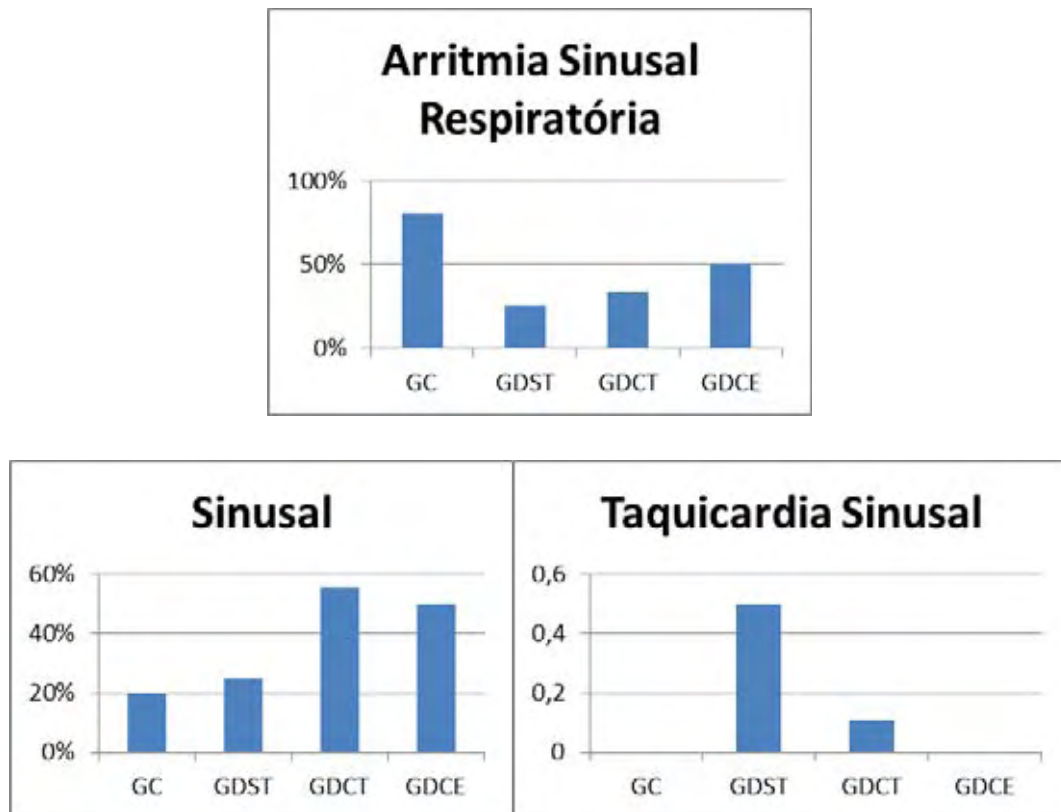


Figura 8: Representação gráfica da prevalência do ritmo cardíaco após o exame de eletrocardiografia computadorizada (ECG) nos cães acometidos com diabetes mellitus sem tratamento (G_{DST}), com tratamento (G_{DCT}), com endocardiose (G_{DCE}) e no grupo controle (G_C), Unesp, Jaboticabal, SP (2013).

Nenhum dos grupos de diabéticos estudados apresentou diferenças significativas quando comparados ao grupo controle com relação à pressão arterial sistêmica mensurada pelo método oscilométrico (Tabela 7).

Tabela 7. Valores médios, desvios padrões e resultados da análise de variância da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), medianas, percentis (27/75) e resultados da análise de variância da variável pressão arterial média (PAM) mensurados a partir do método oscilométrico em cães acometidos por diabetes mellitus sem tratamento (G_{DST}), com tratamento (G_{DCT}), com endocardiose (G_{DCE}) e do grupo controle (G_C), Unesp, Jaboticabal, SP (2013).

Variável	GRUPOS				P
	G_C	G_{DST}	G_{DCT}	G_{DCE}	
PAS	134,3±7,45 ^a	142,2±21,1 ^a	135,2±10,4 ^a	135,3±7,96 ^a	0,65
PAM*	90(87,5-92,5) ^a	107(86,5-129,0) ^a	96(78,0-110,5) ^a	102(92,5-109,5) ^a	0,22
PAD	76,4±12,0 ^a	87,0±28,3 ^a	76,6±15,2 ^a	84,0±10,8 ^a	0,52

Letras diferentes em uma mesma linha indicam diferença significativa entre as médias. Letras iguais em uma mesma linha indicam ausência de diferença significativa (teste de Tukey, nível de significância de 5%).

* p obtido pelo teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis (pelo menos um dos grupos não passou no teste de normalidade).

Os resultados da pressão arterial sistólica mensurada a partir do método doppler vascular demonstraram diferenças significativas entre os grupos G_C e G_{DST} , quando comparados com o G_{DCT} e G_{DCE} ($p < 0,067$) (Tabela 8). A representação gráfica das medianas do parâmetro pressão arterial sistólica mensurado a partir do doppler são demonstradas na figura 9.

Tabela 8. Medianas, percentis (25/75) e resultados da análise de variância da pressão arterial sistêmica (PAS) mensurado pelo método doppler vascular em cães acometidos com diabetes mellitus sem tratamento (G_{DST}), com tratamento (G_{DCT}), com endocardiose (G_{DCE}) e do grupo controle (G_C), Unesp, Jaboticabal, SP (2013).

Variável	GRUPOS				P
	G_C	G_{DST}	G_{DCT}	G_{DCE}	
PAS*	150(144-155) ^a	168(145-195) ^a	130(115-140) ^b	123(113-146) ^b	0,0067

Letras diferentes em uma mesma linha indicam diferença significativa entre as médias. Letras iguais em uma mesma linha indicam ausência de diferença significativa.

* p obtido pelo teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis (pelo menos um dos grupos não passou no teste de normalidade).

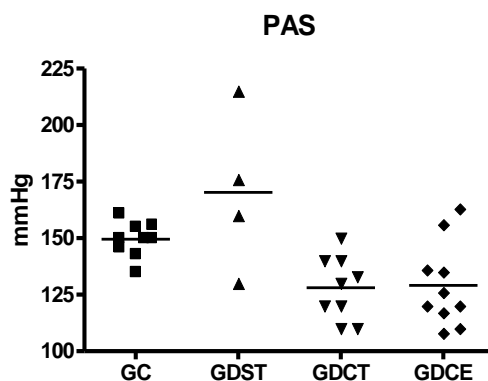


Figura 9: Representação gráfica das medianas do parâmetro pressão arterial sistólica mensurado por doppler vascular nos cães acometidos com diabetes mellitus sem tratamento (G_{DST}), com tratamento (G_{DCT}), com endocardiose (G_{DCE}) e no grupo controle (G_C), Unesp, Jaboticabal, SP (2013).

Os resultados da avaliação laboratorial demonstraram diferenças significativas nas concentrações séricas de colesterol ($p < 0,0001$) e triglicérides ($p < 0,019$) entre os grupos G_C quando comparados aos grupos G_{DCT} e G_{DCE} ; entre os grupos G_C e G_{DCT} ($p = 0,0059$) quando comparados à concentração

sérica de CKMB; entre os grupos G_C e G_{DST} ($p=0,0096$) quando comparados à concentração sérica de frutossamina e a concentração sérica de glicose entre o grupo G_C comparado aos grupos G_{DST} e G_{DCE} ($p<0,0001$) (Tabela 9). As representações gráficas das medianas destes parâmetros encontram-se na figura 10.

Tabela 9: Medianas, percentis (25/75) e resultados da análise de variância das atividades das enzimas ALT e LDH e das concentrações séricas de creatinina; colesterol, triglicérides, CKMB e frutossamina; glicose plasmática e UPC em cães acometidos com diabetes mellitus sem tratamento (G_{DST}), com tratamento (G_{DCT}), com endocardiose (G_{DCE}) e do grupo controle (G_C), Unesp, Jaboticabal, SP (2013).

Variável	GRUPOS				P
	G_C	G_{DST}	G_{DCT}	G_{DCE}	
Creatinina*	0,90(0,80-0,95) ^a	1,15(0,96-1,30) ^a	0,79(0,75-0,95) ^a	0,98(0,78-1,18) ^a	0,0781
ALT*	44,5(26,6-70,7) ^a	48,5(47,1-59,0) ^a	68,1(49,7-178) ^a	78,5(47,0-107) ^a	0,1394
Colesterol*	176(157-185) ^a	257(208-336) ^{ab}	355(343-449) ^b	314(297-333) ^b	$P<0,0001$
LDH*	60(49,5-76,5) ^a	20(16,5-23,0) ^a	43(13,0-216,5) ^a	20(9,50-66,3) ^a	0,1123
Triglicérides*	23,0(22,5-25,0) ^a	57,2(48-60,6) ^{ab}	107(60-186) ^b	61,8(55-87) ^b	0,0019
Glicemia*	86(81-92) ^a	328(315-347) ^b	200(134-274) ^{ab}	315(251-452) ^b	0,0001
CKMB*	60(49,5-76,5) ^a	19(15,5-23) ^{ab}	14(9,5-23) ^b	20(9,5-66,35) ^{ab}	0,0059
Frutossamina*	241,5(206-256) ^a	518,5(491-593) ^b	416(263-448) ^{ab}	408(240-678) ^{ab}	0,0096
UPC*	0,20(0,13-0,46) ^a	0,43(0,22-1,78) ^a	0,20(0,12-0,37) ^a	0,18(0,12-0,20) ^a	0,2702

Letras diferentes em uma mesma linha indicam diferença significativa entre as médias. Letras iguais em uma mesma linha indicam ausência de diferença significativa.

* p obtido pelo teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis (pelo menos um dos grupos não passou no teste de normalidade).

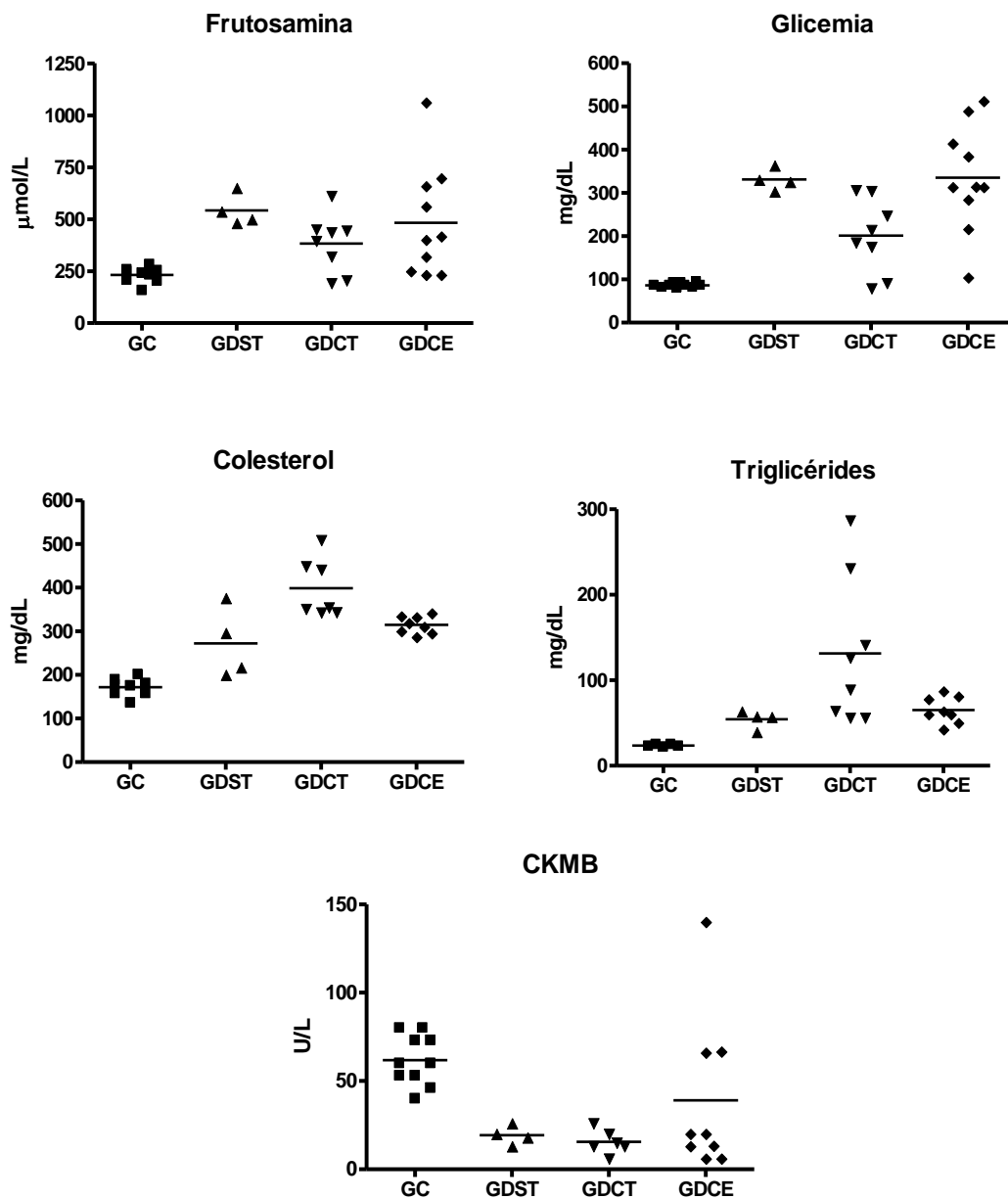


Figura 10: Representação gráfica das medianas das concentrações séricas de colesterol, triglicérides, CKMB, frutosamina e glicose nos cães acometidos com diabetes mellitus sem tratamento (G_{DST}), com tratamento (G_{DCT}), com endocardiose (G_{DCE}) e no grupo controle (G_C), Unesp, Jaboticabal, SP (2013).

8. DISCUSSÃO

O exame ecodopplercardiográfico foi realizado segundo a técnica descrita por Boon (2011), procurando-se obter as imagens mais apropriadas para mensuração das variáveis empregadas no estudo. Esta pesquisa permitiu analisar índices ecodopplercardiográficos da função sistólica e diastólica valendo-se de técnicas convencionais e teciduais, além de estudos da condução elétrica cardíaca em cães com diabetes mellitus, sendo que os achados permitem demonstrar alterações importantes da função cardíaca nunca antes relatadas em cães com diabetes mellitus.

Os parâmetros ecocardiográficos DIVEs e DIVEd se mostraram alterados nos animais com diabetes mellitus, evidenciando mudança morfológica nos corações, tanto no fim da diástole quanto no final da sístole, comparativamente ao grupo controle. Essa condição retrata a hipertrofia ventricular esquerda desencadeada pelas modificações metabólicas que o estado da diabetes mellitus promove no coração dos animais acometidos, ao elevar a pós-carga, pelo aumento da pressão arterial sistêmica, assim promovendo maior trabalho cardíaco e, conseqüentemente, hipertrofia concêntrica. Essas mudanças corroboram com os achados por Hayat, (2004), onde descreve que a hiperglicemia, hiperlipidemia e a hiperinsulinemia promovem um aumento na rigidez dos cardiomiócitos. Da mesma forma, os resultados vão de encontro às descrições por Dhalla (1998); Bucala & Tracey & Cerami (1991) e Hattori (1991), que relataram que a geração de espécies reativas de oxigênio e a produção de substâncias vasoativas nos pacientes diabéticos promovem remodelamento subcelular.

Achados semelhantes à diminuição do DIVEs e DIVEd foram descritos por Galderisi e colaboradores (1991). Por outro lado, segundo Chenga e colaboradores (2010), em seres humanos, a diminuição da dimensão do ventrículo esquerdo na sístole e na diástole pode estar relacionada ao envelhecimento. Sabendo que a diabetes mellitus canina tem como maior incidência animais idosos (HESS & KASS & WARD, 2000a), esta condição também pode explicar o resultado encontrado nesta pesquisa, mesmo pela ausência de significância encontrada nos índices ecocardiográficos ESVId,

ESIVs, PLVEs e PLVEd. Como também, acredita-se que por a diabetes mellitus apresentar como sintomatologia clínica poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso (TILLEY; SMITH JR., 2003), o fator desidratação pode levar à diminuição da pré-carga, com conseqüente diminuição de volume dentro da câmara ventricular esquerda e, assim, ocasionando redução do DIVEs e DIVEd mesmo que a contratilidade permaneça normal (BOON, 2010). Essa condição pode ser vista neste trabalho, principalmente no grupo G_{DST} que apresenta o DIVEs e DIVEd bem menor quando comparados com todos os outros grupos estudados, justificando o quadro de descompensação dos pacientes diabéticos por não estarem tratados com insulina.

No presente estudo, a função sistólica do ventrículo esquerdo, expressa pelos parâmetros ecocardiográficos convencionais, frações de ejeção e de encurtamento, não apresentaram diferenças significativas entre os grupos de diabéticos. Tal achado vai do encontro aos resultados documentados por Raev (1994) e Suys e colaboradores (2004) e, ao mesmo tempo, difere dos achados relatados por Scognamiglio e colaboradores (1998), os quais demonstraram perda da função contrátil durante o exercício nos pacientes em estágio inicial da cardiomiopatia diabética. Neste ponto de vista, pode-se relacionar também ao fato de não ter sido encontrada disfunção sistólica nos grupos de diabéticos estudados, considerando a possibilidade do uso nesta pesquisa de técnicas ecodopplercardiográficas que são mais sensíveis para a detecção de alterações diastólicas do que de alterações sistólicas (Raev, 1994).

A avaliação dos resultados do $V_{MaxPulm}$ demonstraram diferenças dos grupos controle e G_{DST} quando comparados aos grupos G_{DCT} e G_{DCE} , o que pode sugerir um possível comprometimento da capacidade contrátil em decorrência ao tempo de evolução da doença (BONAGURA et al., 1998). Segundo DARKE et al., 1993, os valores reduzidos desses parâmetros poderiam estar relacionados ao inadequado alinhamento do transdutor com o fluxo pulmonar e ausência de correção matemática do ângulo (DARKE et al., 1993).

A partir do estudo pelo doppler tecidual, observou-se um aumento significativo nas variáveis A' sep, A' lat, A' dir e S dir em todos os grupos dos animais diabéticos estudados, quando comparados ao grupo controle, corroborando aos dados encontrados por Di Bonito e colaboradores (2005) e

Karamitsos e colaboradores (2007), retratando, possivelmente, elevação na pressão de enchimento ventricular direito e esquerdo, que resulta em anormalidade no relaxamento do miocárdio (Boon, 2011). Esses resultados refletem as modificações estruturais e hemodinâmicas que acompanham a progressão da enfermidade, representando uma disfunção diastólica dos pacientes caninos portadores de diabetes mellitus. Achados semelhantes foram encontrados por Poirier et al (2001) e por Redfield et al. (2003), que descreveram a presença de disfunção diastólica pré – clínica em pacientes humanos com função sistólica normal e sem sintomas de insuficiência cardíaca congestiva.

Na pesquisa em tela, os ventrículos dos caninos com diabetes mellitus apresentaram déficits na função diastólica, o que sugere efeito tóxico global nos cardiomiócitos e, conseqüentemente, comprometimento na função cardíaca destes pacientes. Santamore e Dell' Italia (1998) explicaram estes achados ao descreverem que os dois ventrículos estão anatomicamente unidos pelo fornecimento sanguíneo, fibras musculares, septo interventricular e pericárdio, além de demonstrar uma interdependência entre si (CICALA, 2002). Da mesma forma, Mytas e colaboradores (2009) revelaram esses achados pela ecodopplercardiografia convencional e tecidual.

A análise do comportamento das medianas da relação $V_{MAX}E'/A'_{sep}$, verifica-se nitidamente uma diminuição significativa deste parâmetro nos grupos de diabéticos quando comparados ao grupo controle. Esses dados corroboram os descritos por Di Bonito (2005), ao confirmar uma anormalidade no padrão de enchimento diastólico. As médias das relações dos parâmetros $V_{MAX}E'/A'_{lat}$, e $V_{MAX}E'/A'_{dir}$, mesmo sem apresentar significância entre os grupos de diabéticos estudados, apresentaram-se menor do que 1, o que também sugere um distúrbio no relaxamento do miocárdio (FRASER, 1995).

Pela avaliação eletrocardiográfica os ritmos predominantes dos grupos de diabéticos foram arritmia sinusal respiratória; ritmo sinusal e taquicardia sinusal. Estes achados diferiram da descrição de Bakth (1986), que relataram alta incidência de fibrilação ventricular em modelos caninos com diabetes mellitus, após indução experimental do miocárdio a um evento isquêmico. Fusili (1989) explica o efeito arritmogênico no miocárdio de cães diabéticos pela

vulnerabilidade ventricular frente à maior liberação de noradrenalina no ventrículo esquerdo.

A análise da pressão arterial sistólica pelo método doppler vascular demonstrou diferença estatística entre os grupos de diabéticos quando comparados ao grupo controle. Entretanto, ao se analisar os valores de normalidade para a espécie canina, descritos por BROWN (2007) e colaboradores, observa-se que os grupos G_{DCT} e G_{DCE} apresentaram o seus valores dentro dos padrões normais para a pressão arterial sistêmica, diferentemente do grupo G_{DST} . Essa tendência à hipertensão arterial sistêmica do grupo G_{DST} pode ser explicada, segundo FERRANNINI & NATALI (1992), que descreveram que a hiperinsulinemia compensatória que ocorre com a resistência insulínica, aumenta a pressão sanguínea devido ao aumento da retenção de sódio, estimulação do sistema nervoso simpático ou de ambos. Ao mesmo modo, FELDMAN & BIERBRIER (1993) reportaram que o potente efeito venodilatador da insulina estava reduzido em 79% dos pacientes humanos hipertensos, e que a diminuição da sensibilidade vascular da insulina também ajuda na elevação da pressão sistêmica, podendo, com isso, justificar a de hipertensão arterial sistêmica apenas no grupo dos animais diabéticos sem tratamento com insulina (G_{DST}).

A elevação da pressão arterial sistêmica nos cães diabéticos também pode ser explicada por anormalidades na via do óxido nítrico e ânions superóxidos, que promovem um balanço a favor da vasoconstrição. Este mesmo efeito também pode ser encontrado em pacientes humanos com diabetes mellitus (CERIELLO & QUATRARO & CARETA, 1990).

Em seres humanos, metade dos pacientes diabéticos insulino-dependentes permanecem livres da hipertensão ao longo de suas vidas. A relação entre os eventos causados pela hiperglicemia para provocar a hipertensão parece ser mais comum em pacientes que também apresentam fatores de riscos (Consensus Statement: Treatment of hypertension in diabetes). SAMPSON (1990), por exemplo, descreve um aumento significativo da pressão arterial em pacientes humanos com proteinúria. Esse fato pode justificar a tendência de aumento da pressão arterial sistêmica do grupo G_{DST} , quando se analisa a razão proteína-creatinina urinária (UPC). Assim, observa-se que este grupo se apresenta no limiar para proteinúria. Portanto, pode-se

aventar que pacientes com hipertensão arterial sistêmica secundária à lesão miocárdica provocada pela diabetes mellitus, apresentam um comprometimento mais severo da função diastólica do ventrículo esquerdo do que aqueles pacientes não hipertensos.

Pela avaliação laboratorial demonstrou-se diferença significativa entre o grupo G_C quando comparado aos grupos G_{DST} , G_{DCT} , e G_{DCE} relacionado ao parâmetro glicemia, comprovando o estado hiperglicêmico que é o aspecto fundamental da diabetes mellitus (FELDMAN & NELSON, 2004), sendo esta alteração metabólica o principal fator que contribui para o desenvolvimento da cardiomiopatia diabética. A alteração no metabolismo da glicose resulta no acúmulo de intermediários tóxicos que afetam o manuseio do cálcio (YOUNG, 2002; ZHOU, 2000) e, assim, geram espécies reativas de oxigênio que, juntos, ocasionam apoptose celular e necrose, resultando no aumento da fibrose intersticial no miocárdio (FIORDALISO, 2000), com consequente alteração no relaxamento dos cardiomiócitos (REN & DAVIDOFF, 1997). Portanto, pode-se afirmar que com o tempo de evolução da doença, pacientes diabéticos caninos podem apresentar deterioração progressiva regional ou global da função diastólica.

Futuras investigações merecem ser realizadas relacionando o descontrole glicêmico do grupo G_{DCE} devido ao fato de apresentar valores maiores neste parâmetro com relação aos outros grupos estudados, mesmo que estes pacientes estejam sobre ação da insulino terapia.

O estudo do perfil lipídico foi baseado nas dosagens de colesterol total e triglicérides, onde ambos apresentaram significância entre o grupo G_C quando comparado aos grupos G_{DCT} e G_{DCE} . Estes achados comprovaram o estado de hiperlipidemia nos cães com diabetes mellitus (FELDMAN & NELSON, 2004; JOHNSON, 2005) e, também, demonstraram que esta alteração metabólica é crucial ao desenvolvimento da cardiomiopatia diabética por promover um grau de lipotoxicidade pela produção de espécies reativas de oxigênio, com consequente hipertrofia ventricular esquerda, que leva à disfunção diastólica (PARK et al., 2007).

Apesar dos dados obtidos pela avaliação ecodopplercardiográfica convencional e tecidual sugerirem fortemente o comprometimento da função diastólica do miocárdio sem a manifestação de sintomatologia de insuficiência

cardíaca congestiva, o grau e a forma desse comprometimento nos cães diabéticos acometidos pela doença ainda necessitam ser avaliados de forma mais específica, quiçá por estudo histológico ou morfométrico do miocárdio desses animais.

9. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos nas condições do presente estudo, pode-se concluir que:

- ❖ cães com diabetes mellitus demonstram comprometimento da função diastólica do ventrículo esquerdo mesmo sem apresentar nenhuma manifestações clínicas de insuficiência cardíaca congestiva;
- ❖ cães com diabetes mellitus que não estão sobre ação da insulina apresentam aumento da pressão arterial sistêmica pelo método doppler;
- ❖ anormalidades na função sistólica não foram encontradas nos cães diabéticos neste estudo.

10.REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 16, p. 72– 78, 1993.

ASHRAFIAN, H; FRENNEAUX, M. P; OPIE, L.H. Metabolic mechanisms in heart failure. **Circulation**, Baltimore, v. 116, p. 434-448, 2007.

BAEKESKOV, S; AANSTOOT, H. K; CHRISTGAU, S. Identification of the 64 k autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. **Nature**, London, v. 347, p. 151- 156, 1990.

BAKTH. S; ARENA, J; LEE, W; TORRES, R; HAIDER, B; PATEL, B. C: Arrhythmias susceptibility and myocardial composition in diabetes. Influence of physical conditioning. **Journal of Clinical Investigation**, New York, v. 77, p. 382-395, 1986.

BARLOVIC, D. P; SORO-PAAVONEN, A; JANDELEIT-DAHM, K. A. RAGE biology, atherosclerosis and diabetes. **Clinical Science**, London, v. 121, p. 43– 55, 2011.

BAUTERS, C; LAMBLIN, N; MCFADDEN, E. P; VAN BELLE, E; MILLAIRE, A; DE GROO, P. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. **Cardiovascular Diabetology**, London, v. 2, n. 1. p. 1-16, 2003.

BELL, D. S. Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 26, p. 2433–2441, 2003.

BERS, D. M. Cardiac excitation–contraction coupling. **Nature**, London, v. 415, p. 198–205, 2002.

BERTONI, A. G; HUNDLEY, W. G; MASSING, M. W; BONDS, D. E; BURKE, G. L; GOFF, JR. D. C. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 27, p. 699–703, 2004.

BIDASEE, K. R, et al. Chronic diabetes increases advanced glycation end products on cardiac ryanodine receptors/calcium-release channels. **Diabetes**, New York, v. 52, p. 1825-36, 2003.

BIDASEE, K. R, et al. Diabetes increases formation of advanced glycation end products on Sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase. **Diabetes**, New York, v. 53, p. 463-73, 2004.

BONAGURA, J.D.; MILLER, M.W.; DARKE, P.G.G. Doppler echocardiography I: pulsed-wave and continuous-wave examinations. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 28, n. 6, p.1325-1359, 1998.

BOON, J. A. Fractional Shortening: Not All It Appears To Be. **American College of Veterinary Internal Medicine**, 2010.

BOON, J. A. **Manual of Veterinary Echocardiography**. 2.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2011.

BOUDINA, S; ABEL, E. D. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. **Journal of Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, New York, v. 11, p. 31-9, 2010.

BOYER, J. K, et al. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. **The American Journal of Cardiology**, New York, v. 93, p. 870-875, 2004.

BROWN, S, et al. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 21, p. 542-558, 2007.

BUCALA, R; TRACEY, K. J; CERAMI, A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium dependent vasodilatation in experimental diabetes. **Journal of Clinical Investigation**, New York, v. 87, p. 432-438, 1991.

CAI, L; KANG, Y. J. Oxidative stress and diabetic cardiomyopathy: a brief review. **Cardiovascular Toxicology**, New York, v.1, p. 181–193, 2001.

CARLTON, W. W; MCGAVIN, M. D. **Patologia veterinária especial de Thomson**. 2ed. Porto Alegre: Artmed, 1998. p. 295-298.

CESARIO, D. A; BRAR, R; SHIVKUMAR, K. Alterations in ion channel physiology in diabetic cardiomyopathy. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, Philadelphia, v. 35, p. 01– 610, 2006.

CHENG, S, et al. Correlates of Echocardiographic Indices of Cardiac Remodeling Over the Adult Life Course Longitudinal Observations From the Framingham Heart Study. **Circulation**, Baltimore, v. 122, p. 570-578, 2010.

CHIU, H. C, et al. Transgenic expression of fatty acid transport protein 1 in the heart causes lipotoxic cardiomyopathy. **Circulation Research**, Baltimore, v. 96, p. 225–233, 2005.

CHUNG, J, et al. Paradoxical increase in ventricular torsion and systolic torsion rate in type I diabetic patients under tight glycemic control. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 47, p. 384-390, 2006.

CICALA, S, et al. Right ventricular diastolic dysfunction in arterial systemic hypertension: analysis by pulsed tissue Doppler. **European Journal of Echocardiography**, Oxford, v. 3, p. 135-42, 2002.

DARKE, P.G.G.; BONAGURA, J.D.; MILLER, M. Transducer orientation for Doppler echocardiography in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v.34, p.2-8, 1993.

DHALLA, N. S; LIU, X; PANAGIA, V; TAKEDA, N. Subcellular remodeling and heart dysfunction in chronic diabetes. **Cardiovascular Research**, London, v. 40, p. 239–247, 1998.

DI BONITO, P; MAIO, N; CAVUTO, L; CAVINO, G; MURENA, E; SCILLA, C; TURCO, S; CAPALDO, B; SIBILO, G. Early detection of diabetic cardiomyopathy: usefulness of tissue Doppler imaging. **Diabetic Medicine**, Chichester, v. 22, p. 1720-1725, 2005.

DING, A; RODRIGUES, B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. **American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology**, Bethesda, v. 291, p. 1489-506, 2006.

EGBAHLI, M; ROBINSON, T; SEIFTER, B; BLUMENFELD, O: Collagen accumulation in heart ventricles as a function of growth and aging. **Cardiovascular Research**, London, v. 23, p. 718-723, 1989.

ENDO, M. Signal transduction and Ca²⁺ signaling in intact myocardium. **Journal of Pharmacological Sciences**, Tokeja, v. 100, p. 525–537, 2006.

ETTINGER, S. J; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 4.ed. São Paulo: Manole, 1997, v. 2, p. 2085-2120.

FANG, Z. Y; PRINS, J. B; MARWICK, T. H Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. **Endocrine Reviews**, Baltimore, v. 25, p. 543–567, 2004.

FELDMAN E. C; NELSON R. W, **Canine and Feline Endocrinology and Reproduction**. 3rd ed. Missouri: Saunders, 2004. 1089p.

FINCK, B. N; LEHMAN, J. J; LEONE, T. C; WELCH, M. J; BENNETT, M. J; KOVACS, A; HAN, X; GROSS, R. W; KOZAK, R; LOPASCHUK, G. D; KELLY, D. P. The cardiac phenotype induced by PPAR α overexpression mimics

that caused by diabetes mellitus. **Journal of Clinical Investigation**, New York, v. 109, p. 121–130, 2002.

FIORDALISO, F; LI, B; LATINI, R; SONNENBLICK, E. H; ANVERSA, P; LERI, A; KAJSTURA, J. Myocyte death in streptozotocin-induced diabetes in rat in angiotensin II dependente. **Laboratory Investigation**, Hagerstown, v. 80, p. 513-527, 2000.

FONSECA, C. G, et al. Three-dimensional assessment of left ventricular systolic strain in patients with type 2 diabetes mellitus, diastolic dysfunction, and normal ejection fraction. **The American Journal of Cardiology**, New York, v. 94, p. 1391-1395, 2004.

FRASER, G. E; LUKE, R; THOMPSON, S; SMITH, H; CARTER, S; SHARPE, N. Comparison of echocardiographic variables between type 1 diabetics and normal controls. **The American Journal of Cardiology**, New York, v. 75, p. 141-5, 1995.

FROM, A. M, et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. **American Journal of Medicine**, Barcelona, v. 119, p. 591–9, 2006.

FUSILLI, L; LYONS, M; PATEL, B; TORRES, R; HERNANDEZ, F; REGAN, T: Ventricular vulnerability in diabetes and myocardial norepinephrine release. **American Journal of the Medical Sciences**, Philadelphia, v. 296, p. 207-214, 1989.

GALDERISI, M; ANDERSON, K. M; WILSON, P. W. F; LEVY, D. Echocardiographic Evidence for the Existence of a Distinct Diabetic Cardiomyopathy. **The American Journal of Cardiology**, New York, v. 68, p. 85-89, 1991.

GARCIA, M. J; MCNAMARA, P. M; GORDON, T; KANNEL, W. B. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: sixteen year follow-up study. **Diabetes**, New York, v. 23, p. 105–111, 1974.

GRUNDY, S. M, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. **Circulation**, Baltimore, v. 100, p. 1134-46, 1999.

GUPTILL, L; GLICKMAN, L. T; GLICKMAN, N. W. Is canine diabetes on the increase? In: **Recent Advances in Clinical Management of Diabetes Mellitus**. Dayton: Iams Company, 1999. p. 24-27.

HATTORI, Y; KAWASAKI, H; ABE, K; KANNO, M. Superoxide dismutase recovers altered endothelium-dependent relaxation in diabetic rat aorta **American Journal of Physiology**, Bethesda, v. 261, p. 1086-1094, 1991.

HAYAT, S. A; PATEL, B; KHATTAR, R. S; MALIK, R. A. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment. **Clinical Science**, London, v. 107, p. 539-57, 2004.

HESS, R. S; KASS, P. H; WARD, C. R. Breed distribution of dogs with diabetes mellitus admitted to a tertiary care facility. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 216, p. 1414-1417, 2000a.

HUSS, J. M; KELLY, D. P. Mitochondrial energy metabolism in heart failure: a question of balance. **Journal of Clinical Investigation**, New York, v. 115, p. 547–55, 2005.

JOHNSON, M. C. Hyperlipidemia disorders in dogs. **The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, Princeton, v. 27, p. 361–364, 2005.

KANNEL, W. B; HJORTLAND, M; CASTELLI, W. P. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. **American Journal of Cardiology**, New York, v. 34, p. 29–34, 1974.

KARAMITSOS, T. D; KARVOUNIS, H. I; DALAMANGA, E. G; PAPADOPOULOS, C. E; DIDANGELLOS, T. P; KARAMITSOS, D. T; PARHARIDIS, G. E; LOURIDAS, G. E. Early diastolic impairment of diabetic heart: The significance of right ventricle. **International Journal of Cardiology**, Amsterdam, v. 114, p. 218-223, 2007.

KING, H; AUBERT, R. E; HERMAN, W. H. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 21, p. 1414 –1431, 1998.

LENDRUM, R; WALKER, G; CUDWORTH, A. G. Islet cell antibodies in diabetes mellitus. **The Lancet**, Barcelona, v. 2, p. 1273- 1276, 1976.

LEYDEN, E. Asthma and diabetes mellitus. **Kliniceskaia Meditsina**, Zeutschr, v 3, p. 358–364, 1881.

LIU, J. E; PALMIERI, V; ROMAN, M. J; BELLA, J. N; FABSITZ, R; HOWARD, B. V; WELTY, T. K; LEE, E.T; DEVEREUX, R. B. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 37, p. 1943–1949, 2001.

MASER, R. E; LENHARD, M. J. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences and treatment. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Baltimore, v. 90, p. 5896–903, 2005.

MEATTEUWS, D; ROTTIERS, R; KANEKO, J. J; VERMEULEN, A. Diabetes mellitus in dogs: relationship of obesity to glucose tolerance and insulin response. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 45, p. 98-103, 1984.

MAYER, J. Ueber den zusammenhang des diabetes mellitus miterkrankungen des herzens. **Kliniceskaia Meditsina**, Zeutschr. v. 14, p. 212–239, 1888.

MYTAS, D. Z, et al. Diabetic myocardial disease: pathophysiology, early diagnosis, and therapeutic options. **Journal of Diabetes and its Complications**, Philadelphia, v. 23, p. 273-82, 2009.

MUCHA, C. J; CAMACHO, A. A. Determinação da Pressão Arterial. *In*: BELERENIAN, G C; MUCHA, C. J; CAMACHO, A. A. **Afecções Cardiovasculares em Pequenos Animais**. São Caetano do Sul. Ed. Interbook, 2003. p.68-71.

NAKAYAMA, H; MOROZUMI, T; NANTO, S; SHIMONAGATA, T; OHARA, T; TAKANO, Y. et al. Abnormal myocardial free fatty acid utilization deteriorates with morphological changes in the hypertensive heart. **Japanese Circulation**, Kyoto, v. 9, p. 783– 787, 2001.

PALMER, J. P; ASPLIN, C. M; CLEMONS, P. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. **Science**, Washington, v. 222, p. 1337- 1339, 1983.

PANCIERA, D. L. et al. Epizootiologic patterns of diabetes mellitus in cats: 333 cases (1980-1986). **JAVMA**, Schaumburg, v. 197, p. 1504, 1990.

PARKS, T. S. et al. Lipids in the heart: a source of fuel and a source of toxins. **Journal of Current Opinion in Lipidology**, London, v. 18, p. 277–82, 2007.

POIRIER, P. et al. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes. Importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 24, p. 5-10, 2001.

POORNIMA, I. G; PARIKH, P; SHANNON, R. P. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. **Circulation Research**, Baltimore, v. 98, p. 596-605, 2006.

RADEMAKERS, F. E. Magnetic resonance imaging in cardiology. **The Lancet**, Barcelona, v. 361, p. 359-360, 2003.

RAEV, D. C. Which LV function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type I diabetic patients. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 17, p. 633-9, 1994.

RAMASAMY, R; YAN, S. F; SCHMIDT, A. M. Receptor for AGE (RAGE): signaling mechanisms in the pathogenesis of diabetes and its complications. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 1243, p. 88–102, 2011.

RAO, P.V. **Statistical research methods in life sciences**. Pacific Groove: Duscbury Press, 1998. 889p.

REN, J; DAVIDOFF, A. J. Diabetes rapidly induces contractile dysfunctions in isolated ventricular myocytes. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v. 272, p. 148-158, 1997.

ROGER, V. L; GO, A. S; LLOYD-JONES, D. M; BENJAMIN, E. J; BERRY, J. D; BORDEN, W. B, et al. Heart disease and stroke statistics–2012 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, Baltimore, v. 125, p. e2-220, 2012.

RUBLER, S; DLUGASH, J; YUCEOGLE, Y. Z; KUMRAL, T; BRANWOOD, A. W; GRISHMAN, A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. **The American Journal of Cardiology**, New York, v. 30, p. 595-602, 1972.

RUDDY, T. D.; SHUMAK, S. L.; LIU, P. P; *et al.* The relationship of cardiac diastolic dysfunction to concurrent hormonal and metabolic status in type I diabetes mellitus. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Stanford, v. 66, p. 113-8, 1988.

SCHAFFER, J. E. Lipotoxicity: when tissues overeat. **Journal of Current Opinion in Lipidology**, Baltimore, v. 14, p. 281–7, 2003.

SCOGNAMIGLIO, R; AVOGARO, A; CASARA, D; CREPALDI, C; MARIN, M; PALISI, M; MINGARDI, R; ERLE, G; FASOLI, G; DALLA VOLTA, S. Myocardial dysfunction and adrenergic cardiac innervations in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 31, p. 404-412, 1998.

SANTAMORE W. P; DELL'ITALIA, L. J. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. **Progress in Cardiovascular Diseases**, Orlando, v. 40, p. 289-308, 1998.

SHEHADEH, A; REGAN, T. J. Cardiac consequences of diabetes mellitus. **Clinical Cardiology**, Mahwah, v. 18, p. 301-5, 1995.

SHEN, X; BORNFELDT, K. E. Mouse models for studies of cardiovascular complications of type 1 diabetes. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 1103, p. 202–217, 2007.

SICREE, R; SHAW, J; ZIMMET, P; TAPP, R. The global burden of diabetes. In D. Gan (Ed.). **Diabetes atlas**. 2 nd ed. Brussels: Belgium International Diabetes Federation, 2003.

SHIMIZU, M; UMEDA, K; SUGIHARA, N. *et al.* Collagen remodelling in myocardia of patients with diabetes. **Journal of Clinical Pathology**, London, v. 46, p. 32–6, 1993.

SMITH, J. R. F. W. S; SCHROPE, D. P.; SAMMARCO, C. D. Cardiovascular Effects of Systemic Diseases. **Manual of Canine and Feline Cardiology**. 4.th ed. Montreal: Elsevier, 2008. p. 260-261.

SPECTOR, K. S. Diabetic cardiomyopathy. **Clinical Cardiology**, Mahwah, v. 21, p. 885– 887, 1998.

STEWART, B. W. Mechanisms of apoptosis: integration of genetic, biochemical, and cellular indicators. **Journal of the Nacional Cancer Institute**, Oxford, v. 86, p. 1286-96, 1994.

STRUTHERS, A. D; MORRIS, A. D. Screening for and treating left-ventricular abnormalities in diabetes mellitus: a new way of reducing cardiac deaths. **The Lancet**, Barcelona, v. 359, p. 1430 –1432, 2002.

SUYS, B. E; KATIER, N; ROOMAN, R. P. A; MATTHYS, D; OP DE BEECK, L; DU CAJU, M. V; DE WOLF, D. Female children and adolescents with type 1 diabetes have more pronounced early echocardiographic signs of diabetic cardiomyopathy. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 27, p. 1947-1953, 2004.

SWENSON, M. J; REECE, W. O. **Dukes**: fisiologia dos animais domésticos. 11ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 454.

THRAINSDOTTIR, I. S; ASPELUND, T; THORGEIRSSON, G; GUDNASON, V; HARDARSON, T; MALMBERG, K; SIGURDSSON, G; RYD´EN, L. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 28, p. 612–616, 2005.

TILLEY, L. P., SMITH JR, F. W. K. **Consulta veterinária em 5 minutos – espécies canina e felina**. 2ed. São Paulo: Manole, 2003. p. 618-623.

TILLEY, L. P. Interpretations of Q, R, S, T deflections. In TILLEY, L.P. (Ed.). **Essentials of canine and feline eletrocardiography**. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992. p. 59-99, 1992.

TZIAKAS, D. N; CHALIKIAS, G. K; KASKI, J. C. Epidemiology of the diabetic heart. **Journal of Coronary Artery Disease**, London, v. 16, suppl. 1, p. S3–S10, 2005.

VOLTARELLI, J. C; COURI, C. E. B; RODRIGUES, M. C et al. Terapia Celular no diabetes mellitus. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Santos, v. 31, p. 149-156, 2009.

VINIK, A. I. et al. Diabetic autonomic neuropathy. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 26, in. 5, p. 1553–79, 2003.

VISHWANATH, V; FRANK, K; ELMETS, C; DAUCHOT, P; MONNIER, V :Glycation of skin collagen in type I diabetes mellitus. **Diabetes**, New York, v. 35, p. 916-921, 1986.

<<http://www.who.int/diabetes/en/>>. Acesso em: 12 janeiro. 2013.

WOLD, L. E; CEYLAN-ISIK, A. F; REN, J. Oxidative stress and stress signaling: menace of diabetic cardiomyopathy. **Acta Pharmacologica Sinica**, Beijing, v. 26, p. 908–17, 2005.

WOLF, R; CAMACHO, A. A; SOUZA, R. C. A. Eletrocardiografia computadorizada em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte. v.52, n.6, p. 610-615, 2000.

WU, P; PETERS, J.M; HARRIS, R. A. Adaptive increase in pyruvate dehydrogenase kinase 4 during starvation is mediated by peroxisome proliferatoractivated receptor alpha. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, Orlando, v. 287, p. 391–6, 2001.

YANG, J; SAMBANDAM, N; HAN, X; GROSS, R. W; COURTOIS, M; KOVACS, A; FEBBRAIO, M; FINCK, B. N; KELLY, D. P. CD36 deficiency rescues lipotoxic cardiomyopathy. **Circulation Research**, Baltimore, v. 100, p. 1208 –1217, 2007.

YOUNG, M. E; GUTHRIE, P. H; RAZEGHI, P; LEIGHTON, B; ABBASI, S; PATIL, S; YOUKER, K. A; TAEGTMEYER, H. Impaired long-chain fatty acid oxidation and contractile dysfunction in the obese Zucker rat heart. **Diabetes**, New York, v. 51, p. 2587-2595,2002.

ZABALGOITIA, M; ISMAEIL, M. F; ANDERSON, L; MAKLADY, F. A. Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. **The American Journal of Cardiology**, New York, v. 87, p. 320- 323, 2001.

ZHAO, X. Y; HU, S. J; LI, J; MOU, Y; CHEN, B. P; XIA, Q. Decreased cardiac sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase activity contributes to cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. **Journal of Physiology and Biochemistry**, Pamplona, v. 62, p. 1– 8, 2006.

ZHOU, Y. T; GRAYBURN, P; KARIM, A; SHIMABUKURO, M; HIGA, M; BAETENS, D; ORCI, L; UNGER, R. H. Lipotoxic heart disease in obese rats: Implications for human obesity. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Calcutta, v. 97, p. 1784-1789, 2000.